

283969

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

TETRACYCLİNE'LERİN DİŞLERE VE MANDİBULAYA  
OLAN YAN ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK TETKİKLERİ

TEDAVİ (DİŞ) PROGRAMI  
Doktora Tezi

Berrin DAYANGAÇ

Rehber Öğretim Üyesi  
Prof.Dr.Yüksel Noras  
Ankara-1974

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sahife No.</u>
I- GİRİŞ .....	1-3
II- TARİHÇE .....	4-8
III- MATERYAL ve METOD .....	9-20
IV- SONUÇLAR .....	21-40
V- TARTIŞMA .....	41-50
VI- ÖZET .....	51
VII- KAYNAKLAR .....	I-X

## G İ R İ Ő

1948 den beri tıp aleminde tanınan Tetracycline'lerin diş ve kemiklerde meydana getirdiği renk değişimi, ilk olarak 1956 da Schwachman ve Schuster tarafından açıklanmıőtır (1).

Bu renklenmenin őiddet ve lokalizasyonu Tetracycline'lerin tatbik zamanına, dozuna, kullanılma sũresine ve Tetracycline homologlarına bağlıdır (2), (3), (4). Tetracycline dişlerin kalsifikasyonu esnasında tatbik edilirse pigmentasyona geniş ۆlçũde rastlanır. Baőlangıőtaki renk sarıdır, yaőın ilerlemesi ile kahverengi ve bazen gri olur (5), (6), (7), (8).

Tetracycline'ler placentalar bariyerden kolaylıkla geçer (9), (10), (11). Anneden fetusa olan bu geçiş; çocuğun sũt dişlerinde görũlen renklenme ile belli olur. Sũt dişleri intra uterin dördüncü ayda, daimi dişler ise doğumdan kısa bir süre önce kalsifikasyona başlar ve genellikle sekiz yaőında tamamlanır. İşte tetracycline'ler bu süre zarfında verilirse; sũt ve daimî dişlerde renklenme görũlür (12), (13). Renklenmeye dişin dentin dokusunda, mineye nazaran daha fazla rastlanır (11), (14), (15). Minenin daha az pigmentasyon ihtiva etmesini Hilton ve Mello; minenin organik substansının çok az olmasına ve daha geniş kristallerin bulunması-

na bağlamış ayrıca minenin ekdodermal, dentinin ise mezodermal orijinli olmasıyla izah etmişlerdir (16).

Renklenmenin yanında yüksek doz tetracyclinin mine ve dentin mineralizasyonunda parsiyel bir inhibisyon meydana getirdiği de görülmüştür (17), (18), (19), (20).

Araştırmacılar; kalsifiye dokularda tetracycline'lerin bağlanma mekanizmasını bugüne kadar çeşitli şekillerde açıklamaya çalışmışlar, bir gurubu tetracycline'lerin kollagen ile bir kompleks meydana getirdiğini iddia ederken, diğer bir grup yeni mineralize olan dokularda polisakkarid ve kalsiyum ionu ile bir kompleks yaptığı fikrini desteklemişlerdir (21). Bunlara ilâve olarak son yıllarda da tetracycline'lerin şelasyon özelliğine bağlı olarak kristal yüzeyde kalsiyum ile Tetracycline-Calsiyum Orto Fosfat kompleksi meydana getirdikleri fikri önem kazanmıştır (22), (23), (24).

Tetracycline'lerin kalsifiye dokular üzerindeki yan tesirlerini araştıran bugüne kadarki çalışmalar tetkik edildiğinde tetracycline'lerin anne sütü yoluyla süt dişlerine geçip geçmediği konusunun incelenmemiş olduğu görüldü. Ayrıca tetracycline'lerin uzun kemiklerin gelişme hızında bir inhibisyon meydana getirdiği bilinen bir gerçek olduğu halde, mandibulanın gelişim hızına bir etkisi olduğu hakkında da bir açıklamaya rastlanmadığından bu iki sorunun aydınlığa kavuşması gayesi ile bu çalışmanın yapılmasına karar verildi.

Preperatların hazırlanma safhasında dış ülkelerde kullanılan "Grinding Machine" denilen bileme makinasının bizde bulunmaması nedeni ile bir takım güçlüklerle karşılaşılması ve Türkiye'de ilk defa elimizdeki sınırlı imkânlarla 80-100 mikron kalınlığında undekalsifiye bileme preperatları hazırlanarak bunlar ışık ve flouresan mikroskobu altında histolojik yönden incelenmiştir.

## T A R İ H Ç E

Literatürde tetracycline tatbikatından ötürü diş ve kemiklerde görülen renk değişimi hakkındaki ilk yayın 1956 da Schwachman ve Schuster tarafından yapılmıştır (1).

1957 de Rall; 1959 da Schwachman ve arkadaşları pankreasında kistik fibrozis olan hastaların tedavisinde tetracycline kullandıkları zaman dişlerde pigmentasyon görmüşler ve tetracyclinin kalsifiye dokulara karşı affinitesini göstermişlerdir (25), (26).

Bunlardan başka; literatürde 1961 e kadar tetracycline'lerden dolayı diş renklenmesi hakkında hiç bir haber yayınlanmamıştır.

1961 de; Bevelander, (5), Boyne ve Miller (27), Owen (28), Gron and Johannasen (10), Wollman (29), Zegarelli (30) bu konu ile ilgili yayınlarda bulunmuşlardır.

Zegarelli; pankreasında kistik fibrozisi olan hastalara yüksek dozlarda ve devamlı olarak tetracycline vermiş ve dişlerde renklenme görmüştür (30).

Bevelander ise; iki haftalık ratlar üzerinde çalışmış ve ultra-viole altında mine, dentin ve alveoler kemikte fluorophor gözlemiştir.

Renklenmenin dentinde, mineye nazaran daha aşikar olduğunu belirtmiştir. Ayrıca ilâcın yüksek doz verilmesinin mineralizasyon-

da kısmî veya tam bir inhibisyon meydana getirdiğini de bulmuşlardır (5).

Frost ve arkadaşları; in vitro antibiotik testlerinde sadece Tetracycline gurubu ilâçların kemiklerde renklenme yaptıklarına işaret etmişlerdir. Tetracycline kullanarak osteoblastik ve osteoklastik aktiviteyi ölçmenin de mümkün olabileceği neticesine varmışlardır (31).

Boyne and Miller (27); Bennet (32); köpekler üzerinde çalışmış ve oxytetracycline ve chlor tetracycline tatbikini müteakip kesitleri ultra-viole altında incelemişlerdir. Ayrıca kalsifikasyonda hiçbir inhibisyon kaydedilmemiştir.

1962 senesinde bu konudaki araştırmaların sayısında bir hayli artma olmuştur. 1962 de De Veber; osteomyelit tedavisi için demethyl chlor tetracycline alan çocuğun yüz ve kollarında photodermatitis tırnaklarda koyu siyah renklenme veya tırnak kaybı ve dişlerde mavi griden kahverengiye değişen renklenme kaydedilmiştir. İlâç kesildikten sekiz hafta sonra ise; tırnaklar normale dönmüş ve deri lezyonları iyileşmiştir. Fakat tam olarak şekillenmiş ve indifa etmiş dişlerde meydana gelen bu renklenmenin daimî olduğu görülmüştür (33).

Wallman ve Hiltonda; çeşitli kliniklerde yaptıkları araştırmalarda dişlerde görülen renklenmenin tetracycline'lerin oksidasyon mahsulü olduğunu söyleyip; bu formasyonun ışık vasıtası ile aşikâr bir şekilde hızlandığı neti-

cesine de varmışlardır. Ayrıca oxytetracycline ile renklenen dişlerin tetracycline vak'alarından farklı olduğunu bulmuşlar ve tetracycline'lere nazaran oxytetracycline ile daha az derecede renklenmenin meydana geldiğini görmüşlerdir (34), (35).

Atkinson ve Harcourt ise; uzun müddet tetracycline tedavisi görmüş kız çocuğunun intra oral muayenesi neticesinde süt dişlerinin hypoplastik olduğu ve okluzal yüzeylerinin büyük bir kısmının ise dentin açığa çıkacak şekilde aşındığı ve geniş inter globuler alanlara rastlandığı kaydedilmiştir. Buna karşılık daimî dentisyonda ise; çok uçuk bir renklenme görülmüştür (15).

İlk zamanlar hamile anneye tetracycline verilmesi ile çocuğun süt dişlerinde renklenme meydana gelmesi münakaşalı iken 1963 senesinde yapılan araştırmalarda bu konu daha detaylı olarak ele alınmıştır.

Madison; akne vulgaris tedavisi için hamile anneye verilen tetracyclinin plasental bariyerden geçerek kalsifiye olan fetusun dişlerinde birikip sarı bir renklenme meydana getirdiğini gözlemiştir. (36).

Goodman ve Gildman da; tetracycline'lerin plasental bariyerden geçtiğini ve fetal dolaşımında anne kanınının 1/4 - 3/4 seviyesinde bulunduğunu göstermişlerdir, ayrıca odontogenesis periyodu boyunca tatbik edilirse tetracycline'lerin mine hypoplazisi meydana getirme sıklığı artar neticesine de varmışlardır (37).



Harcourt; daimi dişlerin, süt dişleri kadar fazla bir renk-  
lenme göstermemesini daimî diş minesinin kalın olması ile izah et-  
miştir (11).

Weyman ve Porteous; dişlerde iki tip renklenme gözlemişler-  
dir. Birincisi; ultraviole altında floresan göstermeyen gri-kahve-  
rengi diğeri ise; parlak sarı bir flooresan gösteren sarı kahveren-  
gi bir renklenmedir. İlk renklenmeyi hastalığa bağlamışlarsa da  
ikincisinde renklenme ile hastalık arasında bir ilgi olmadığı so-  
nucuna varmışlardır. Ayrıca bu hastalarda caries ensidansı da  
normal bulunmuştur (38).

Broatman ve Kutcher (39); Bevelander (40); hafif bir hypop-  
lazinin dahi Tetracycline tatbikatı ile ilgili olduğunu göstermiş-  
lerdir. Bu fikir Wallman, Hilton ve Harcourt'un görüşlerine uymaz.  
Onlar; geniş inter globuler sahaları tetracycline'lerden ziyade  
sistemik hastalıklara bağlamışlardır (35), (41).

Storey; 14 günlük ratlara tetracycline enjekte etmiş ve kal-  
sifikasyon esnasında ilâç tatbik edilirse fluoresanın 15 dakika  
içinde mine de gözlenebileceğini bulmuştur (4).

Owen; tetracycline'lerin dört homologunu terapedik dozlarda  
köpeklere vermiştir (42). Oxytetracycline alanların dişlerinde be-  
yaz veya donuk beyaz; demethylchlor tetracycline alanlarda fazla  
sarı renklenme kaydedilmiştir ki; bu buluşlar Weyman ve Porteus'  
un klinik bulgularına benzer (38).

Son yıllardaki elektron mikroskop çalışmaları, tetracycline tatbikatında minenin dış tabakasının dentin kristalleri büyüklüğünde sık olarak yerleşmiş kristaller ihtiva ettiğini göstermiştir (19).

Dişlerin şekillenmesi esnasında, antibiyotik alan çocuklarda hypoplastik dişlere büyük ölçüde rastlanmasından beri tetracycline'lerin mine defektleri meydana getirmeye muktedir olduğu anlaşılmıştır. Tetracycline'lerin başlıca etkisi; ameloblastik bir yıkımdır.

Bu hypoplastik mine formasyonuna yol açar, ayrıca genç salgı hücrelerini de hassaslaştırır (18, (20). Mineralizasyondaki karışıklık ya direkt olarak matrix de antibiyotik mevcudiyetinden veya celluler disfonksiyon neticesi olarak matrix değişikliğinden ötürü olduğu sonucuna varılmıştır (43).

## MATERYAL Ve METOD

### I- Materyal :

#### Fare Dişleri:

Deney hayvanı olarak standart diet ile beslenen aynı ortamda yetişmiş sevis albino fareleri kullanılmıştır (Resim 1.)



Resim 1- Deney süresince kullanılan sevis albino fareleri

Sevis albino fareleri maturasyonlarını 2 ay içinde tamamlar ve üreyebilir hale gelirler. Yılda 4-5 doğum yapabilirler. Doğum periyotları 21 gündür. Bir defada 2-24 yavru yapabilirler. Yav-

rular doğdukları zaman gözleri kapalı, dişleri çıkmamış, hareket

kaabiliyetinden yoksun birer et parçası halindedirler. Post-natal 7. günde tüyleri tamamlanır, 10-11. günde gözleri açılır, 16. günde ise sütten kesilirler.

Diş Teşekkülleri:

Fare dentisyonu monophyodonttur. Diş formülleri kesici 1:1 molar 3:3 tür.

12 günlük bir farede önce alt çenede oral epitel kalınlaşır. Bu, dental laminanın başlangıcıdır.

13. günde her iki çenede dental laminalar kalınlaşmıştır.

14. günde dental lamina uzunlamasına büyür, 1. molar diş tomurcukları alt ve üst çenede meydana gelmeye başlar.

15. günde 1. molar mine organı meydana gelmiştir. Bu cap stage safhasındadır.

16. günde 1. molar mine organı her bir dental laminada görülür. İkinci molar diş tomurcuğu meydana gelmiştir.

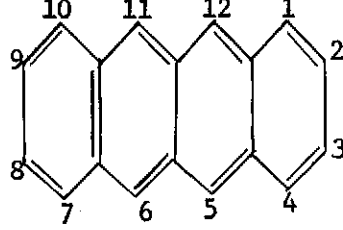
17. günde 1. molar mine organında genişliğine bir artma olur. 2. molar cap stage safhasındadır.

18. günde 1 molar mine organı bell stage safhasındadır. Alt 2. molar mine organı görülmeye başlar.

19-20. günde 1. molar kronu tamamlanmıştır.

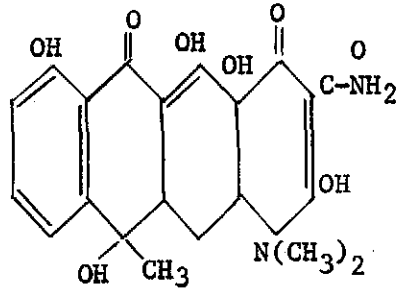
Tetracycline'ler:

Deney süresince E.R. Squibb ve Sons Drug Company'nin Steclin preparatı kullanılmıştır (Resim 2.)

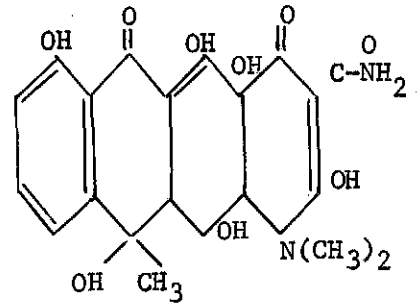


Benzen halkası

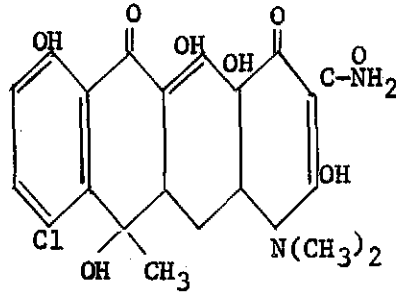
Tetracycline (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>)



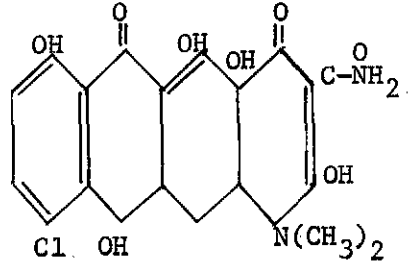
Oxytetracycline



Chlortetracycline



Demethylchlortetracycline



Tetracycline'ler gram (+) ve gram (-) bakterilerin çoğuna ve bu arada bazı virus ve riketsialara da etki gösteren geniş spektrumlu antibiotiklerdir. Çok yüksek konsantrasyonlarının bakterisid olmasına karşılık esas itibariyle bakteriostatiklerdir.

Tetracycline'lerin kapsül, tablet veya flakon halinde preparatları mevcuttur. Lokal irritasyon ve muntazam olmayan absorpsiyon sebebi ile Chlortetracycline'nin i.m. tatbikatı pek kullanılmaz. Oxytetracycline ve tetracyclin 8-12 saat ara ile 4-6 mg/kg lik dozları ciddi hastalıklarda i.m. kullanılabilir. Bunlar i.p. verildiklerinde uzun süren yüksek konsantrasyon elde edilir. Tetracycline'ler enjeksiyonu müteakip 1 dakika içinde kalsifiye dokulara bağlanmaya başlarlar (47). Oral yolla alındığında şüursuzluk ve kusma görülen vak'alarda i.v. tatbik edilebilirler.

Şiddetli ve nükseden aftlarda, Lichen-planus erozyonlarında, primer herpetik stomatitlerde Lokal tetracycline tatbikatı çok iyi netice verir. Ayrıca pankreasın cystic fibrozisinde, osteitde, otitis mediada da başarı ile kullanılmaktadırlar.

Tetracycline'ler iki ve üç değerli metallere kompleks bir tuz meydana getirirler. 1953 senesinde Albert şelasyonun bu reaksiyonda önemli rol oynadığını söylemiştir (48).

Tetracycline'ler yüksek konsantrasyonlarda memeli hücrelerinde protein sentezini önlerler. 1950 senesinde Hobby ve arkadaşları tetracycline'lerin protein metabolizmasına, fosforilasyona, glutamat oksidasyonuna ve oksijen sarfiyatına etki ettiğini göstermişlerdir (49).

1953-54 senelerinde Halender ve Bottinger tarafından tetracycline'lerin Ultra-viole altında fluoresan özellikleri gözlenmiştir(50),(51).

Tetracycline'ler gastro-intestinal kanaldan süratle absorblanirlar. 250 mg.lık oral dozları kanda 2 saat içerisinde 0.7 µg/ml ye, bundan 1 saat sonra da maksimum seviyeye ulaşır. 12 saatte yarıya iner, 24 saat sonra kandaki seviyesi iyice azalır. İlk 12 saat esnasında dozun yalnız % 10-20 si idrarda görülür. Tetracycline'ler her 6 saatte bir verildiğinde kan seviyesi (1-4 µg/ml) ilacın günde 500 mg.lık dozları ile elde edilir. Yüksek dozlar kan seviyesini bariz ölçüde arttırmadığı gibi yan tesirlerin de ortaya çıkmasına sebep olur. Alüminyum hidroksit ve kalsium tuzlarının tetracycline'lerin absorpsionunu azalttığı kaydedilmiştir. Bu inhibisyonu önlemek için preparatlara metafosfatlar ilave edilmektedir.

Tetracycline'ler oral yolla alındıktan 1,5 saat sonra idrarda görülürler. Dozun % 20 si idrarla itrah edilir, çok az miktarı serebro-spinal sıvıya geçer. Bu geçiş menenjitte daha da artar.

#### Tetracycline'lerin Komplikasyonları:

(1) Allerjik Reaksionlar : Penicilline'e oranla nadir görülürler. Bu özelliklerinden dolayı tıbda emin bir şekilde kullanılırlar.

(2) Gastro-intestinal etki : Kusma, bulantı, diare ve mide- de gaz toplanmasına sebep olabilirler. Tetracycline'lerin yüksek konsantrasyonda barsak mukozası ve karaciğerde hasar yaptığı biopsilerle teyid edilmiştir.

(3) Dermal etki : Başlıca semptomlar hafif bazan da ciddi stomatitler, iritasyon ve ağrıdır. Bazan fotosensitiviteye de rastlanır.

(4) Metabolik ve renal etki : Bu ilâçlar üriner ekskresyonda nitrojen artmasına ve kanda üre nitrojeninin çoğalmasına sebep olurlar. Azotemia, hiperfosfatemi, asidosis, kusma, bulantı, riboflavin ve nitrojen azalması görülür. Hipovoleminin sonucu olarak da sodyum ve su kaybına rastlanır (52).

(5) Reticulo-endotelial sisteme etkisi : Chloramphenicol'ün aksine tetracycline'lerin kemik iliğinde depresyon meydana getirdiği gözlenmiştir.

## II- Metod :

### Tatbik :

Tetracycline'nin 50 mg/kg ve 20 mg/kg lık dozları intra peritoneal olarak enjekte edilmiştir. (Resim 3.)



Resim 3- Hamile fareye i.p. Tetracycline enjeksiyonu.



Tetracycline'lerin kalsifiye dokuları diğerk tatbikatlara nazaran en kısa zamanda etkileyen enjeksion şekli intra peritoneal yoldur (47), (53). Bu nedenle deneylerimizde tetracycline'nin i.P. enjeksionu tercih edilmiştir.

#### Histolojik deneyler:

Deneyler, tetracycline'e bağılı pigmentasyonun dişlerdeki lokalizasyonunu, bu antibiotiklerin anne sütü ile geçip geçmediğini, mandibula gelişim hızına olan etkilerini, bölünmüş dozlar verildiğinde dişlerde meydana gelebilecek değişiklikleri ve ışığın tetracycline'lerin fluoressan özelliklerine tesirini incelemek üzere 5 grupta toplanmıştır.

#### Deney -I-

Hamilelik esnasında alınan tetracycline'lerin placentalar bariyerden geçerek; yavrunun dişlerinde meydana getirdiği değişiklikler:

Bu deney için 34-40 gr. ağırlığında aynı ortamda ve standart diet ile beslenen 60 tane sevis albino faresi seçilmiştir. Bunlar herbiri 15 fare ihtiva eden 4 guruba ayrılmışlardır. Gurublar üçer gün ara ile hamile kalmış olarak kabul edilmiştir. Her gurubdan 10 fareye (i.P.) 50 mg/kg. tetracycline; diğerk beşer fareye de kontrol için (i.P.) serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Günde iki defa olmak üzere yapılan kontrollerde hamile farelerin doğum yaptıkları tarihler tesbit edilmiştir. Farelerden iki tanesinin doğum yapmadığı, üç tanesinin yavrularını ye-

diği, oniki tanesinin ise; arzu edilmeyen tarihlerde hamile kaldığı görülmüştür. Bu sebepten deneyden çıkarılmışlardır. Geri kalan 43 farenin doğum yaptıkları tarihler ile enjeksiyon tarihleri arasındaki fark; bize tetracyclini hamileliğin kaçınıcı gününde verdiğimizi daha hassas bir şekilde gösterip buna göre yeniden gruplandırma imkânını sağlamıştır. Böylece 7 fareye hamileliği müteakip onuncu; sekiz fareye onüçüncü ve yedi fareye onbeşinci ve dokuz fareye de onyedinci günde(i.p.) 50 mg/kg.lık tetracycline verilerek dört ayrı grup elde edilmiştir. Her gruptaki üç fareye ise aynı gün süre ve dozlarda (i.p.) serum fizyolojik enjekte edilip kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.

Yeni doğan yavrular maturasyonlarını tamamladıktan sonra eter ile bayıltılıp dekapite edilmişlerdir (Resim 4.). Mandibula ve dişlerin disseksiyonundan sonra ışık geçirmeyen şişelerdeki % 10 luk formalin ile fikse edilmişlerdir.



Resim 4- Farelerin dekapite edilişleri.

Deney -II-

Yavruların süt ile beslendiği devrelerde; annesi tetracycline almış farelerin dişlerinde meydana gelebilecek değişiklikler :

Bu deneyde 34-40 gr. ağırlığında aynı ortamda ve standart diet ile beslenen onaltı adet yeni doğum yapmış fareler kullanılmıştır. Bunlar iki eşit gruba ayrılmışlardır. Süt vermekte olan anne farelerden sekiz tanesi deney grubu olarak kabul edilip doğumu müteakip birinci günden itibaren dört gün süre ile (İ.P.) 50 mg/kg. tetracycline verilmiştir. Geri kalan ve yine emzirmekte olan sekiz anne fareye de aynı gün, süre ve dozlarda (İ.P.) serum fizyolojik verilerek kontrol grubu elde edilmiştir. Yavrular süttten kesilip maturasyonlarını tamamladıktan sonra eter ile bayıltılıp, dekapite edilmişlerdir. Mandibula ve dişler disseke edilip, ışık geçirmeyen şişeler içindeki % 10 luk formalinde fiksasyonları sağlanmıştır.

Deney -III-

Tetracycline'lerin mandibulanın gelişim hızına olan etkileri:

Bu deneyde kullanılan 38 gr. ağırlığında aynı ortamda ve standart diet ile beslenen 30 tane dişi fare aynı anda hamile kalmış olarak kabul edilmiştir. Bunlar onbeşer fare ihtiva eden iki gruba ayrılmışlardır. Deney grubu olarak kabul edilen ilk onbeş dişi fareye hamileliğin dördüncü gününden itibaren altı gün süre ile aynı miktar serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Yapı-

lan gözlemlerde; bir günde deney grubundaki beş anneden otuzüç; kontrol grubundaki dört anneden ise yirmiyedi yavru doğmuştur. Deney grubundaki yavrular anneye verilen tetracyclinin placentadan geçen miktarları ile yüklenmişlerdir. Deney ve kontrol grubundan aynı ağırlıkta olan yirmişer yavru anneleri ile birlikte ayrı kafeslerde büyütülmüşlerdir. Gelişimlerini tamamladıktan sonra tekrar tartılmışlardır. Deney ve kontrol grubundan 34 gr. ağırlığında onar tane fare seçilmiştir. Bunlar eter ile bayıldıktan sonra dekapite edilip, ışık geçirmeyen şişelerdeki % 10 luk formol ile tesbit edilmişlerdir.

#### Deney -IV-

Tetracyclin'lerin bölünmüş dozlarının dişlere olan etkileri:

Bu deneyde kullanılan 34-40 gr. ağırlığında aynı ortamda ve standart diet ile beslenen on hamile fareye hamileliğin onikinci gününden itibaren birer gün ara ile beş defa 20 mg/kg (i.p.) tetracycline enjekte edilmiş ve doğan fareler üç hafta sonra eter ile bayıltılıp dişler ve mandibulaları % 10 luk formolle tesbit edilmiştir.

#### Deney -V-

Işığın tetracycline'lerin fluoresans özelliklerine olan etkisi:

Deneyimizde kullanılan 34-40 gr. ağırlığındaki aynı ortamda ve standart diet ile beslenen 10 hamile fareye hamileliğin üçün-

cü gününden itibaren dört gün süre ile 50 mg/kg. tetracycline verilmiştir. Doğan yavrular eter ile bayıltılıp dekapite edildikten sonra iki gruba bölünmüşlerdir. Birinci grupta; mandibular dişlerle beraber disseke edilmiş, ışık geçirmeyen şişelerde % 10 luk formolle tesbit edilmişlerdir. İkinci grupta ise; sadece kesici dişler alınmış dişlerin bir kısmı karanlıkta, bir kısmı iki gün geri kalanlar ise bir hafta ışık etkisinde bırakılarak % 10 luk formolle tesbit edilmişlerdir.

#### PREPERATLARIN HAZIRLANMASI:

% 10 luk formolle yapılan tesbitten sonra mandibula ve dişler izole edilmiş iki cam arasındaki otopolymerizan methylnmetacrylate (Duracryl) içine gömülmüştür. Elektrikli zımpara taşı ile bunları belli bir inceliğe getirdikten sonra cam üzerine yapıştırılmış su zımparası kullanarak inceltmeye devam edilmiştir. Zaman zaman mikrometre ile ölçülerek 80-100 µ. kalınlığında preperatlar elde ederek adi ışık ve fluoresan mikroskobu altında inceleme yapılmıştır.

## S O N U Ç L A R

### Deney -I-

İntra uterin hayatın belirli zamanlarında tetracycline ile yüklenmiş yavruların maturasyonlarını tamamladıktan sonra hazırlanan preparatları ışık ve fluoressan mikroskobu altında incelenmiştir.

#### 1- Deney Grubu :

##### A) İntra Uterin onuncu günde tetracycline tatbikatı:

Makroskobik olarak farelerin dişlerinde renklenme görülmemiştir.

##### a) İşık Mikroskop tetkikleri :

Hazırlanan preparatlarda renklenme gösteren herhangi bir belirtiyeye rastlanmamıştır.

##### b) Fluoressan mikroskop tetkikleri :

Ultra viole altında preparatlarda tetracycline fluorofofor birikimi gözlenmemiştir.

##### B) İntra Uterin onüçüncü günde tetracycline tatbikatı:

Makroskobik olarak dişlerde hafif sarı bir renklenme görülmüştür.

a) Işık Mikroskop Tetkikleri:

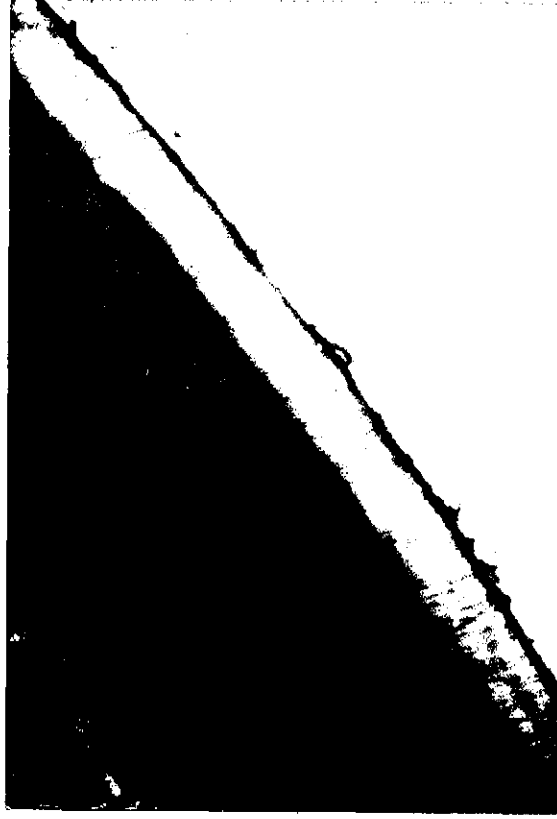
Tetracycline tatbikini müteakip dentinde, mine-dentin sınırına yakın ve ona paralel açık sarı renkli bir çizgi görülmüştür. (Resim 5)



Resim 5- İntra Uterin onüçüncü günde İ.P. 50 mg/kg. tetracycline almış farelerin kesici dişlerinden hazırlanan Longitudinal undecalcifiye bileme preparatı. Bu preparatta minedentin sınırına yakın ve ona paralel koyu renkli bir çizgi görülmektedir. (Işık mikroskobu altında küçük büyütme ile)

b- Floresan Mikroskop Tetkikleri:

Ultra viole altında ışık mikroskopunda görülen çizgiye te-  
kabül eden açık sarı renkli floresan banda rastlanmıştır (Resim 6)



Resim 6- (Resim 5)'de görülen aynı preparatın ultra-viole al-  
tında çekilen fotoğrafı. Mine-dentin sınırında be-  
yaz floresan bant görülmektedir. (Floresan mik-  
roskopunda küçük büyütme ile)

c) İntra Uterin onbeşinci günde tetracycline tatbikatı:

Makroskobik olarak dişlerde sarı-kahverengi bir renklenme gö-  
r÷lmüştür.



a) Işık mikroskobu tetkikleri :

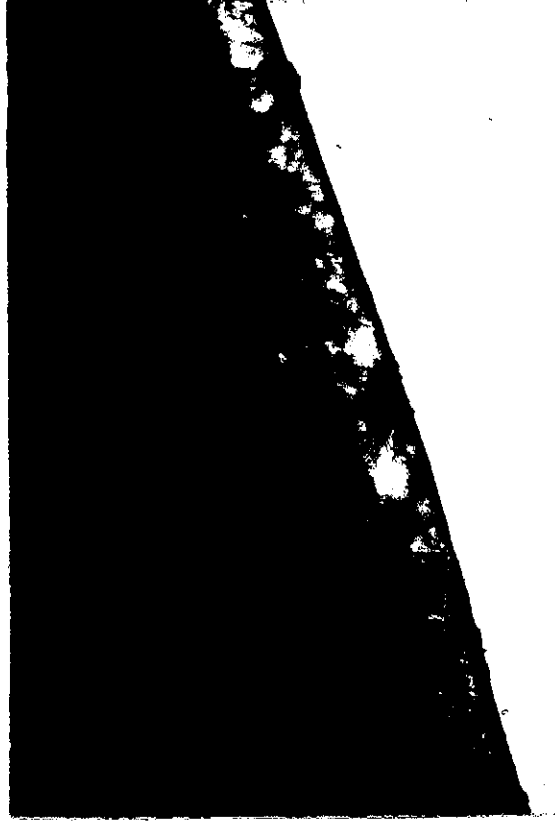
Preparatlarda dentinin periferinde ve yine mine-dentin sınırına paralel kahverengi bir neklenme görülmüştür (Resim 7).



Resim 7- İnter uterin onbeşinci günde İ.P. 50 mg/kg. tetracycline verilmiş farelerin kesici dişlerinden hazırlanan longitudinal undecalcified bileme preparatı. Dentinin mineye yakın bölgelerinde koyu renkli bir çizgi görülmektedir. (Işık mikroskobu altında küçük büyütme ile)

b) Fluoresan mikroskop tetkikleri :

Aynı preparatlar ultra-viole altında parlak sarı renkte fluoresan bant göstermiştir. Bu bant mine-dentin sınırından uzaklaşarak lokalize olmuştur. (Resim 8)



Resim 8- (Resim 7)'deki preparatın ultra-viole altındaki fotoğrafı. Dentinin periferinde beyaz fluoresan bant görülmektedir. (Fluoresan mikroskopunda küçük büyütme ile)

D) Intra-Uterin onyedinci günde tetracycline tatbikatı :

Makroskobik olarak dişlerde görülen renklenme koyu kahverengiye dönüşmüştür.

a) Işık mikroskop tetkikleri :

Preparatlarda görülen çizgi artık tamamen dentin içerisinde-  
dir. Belirgindir ve rengi koyu kahverengidir (Resim 9).



Resim 9- İntra uterin onyedinci günde İ.P. 50 mg/kg. tetracyc-  
line almış farelerin kesici dişlerinden hazırlanan  
Longitudinal undecalcified bileme preparatı. Dentin  
içinde koyu, aşikâr bir çizgi görülmektedir. (Işık  
mikroskobu altında küçük büyütme ile)

b) Fluoresan mikroskop tetkikleri :

Ultra viole altında normal dişin mavi otofluoresansı ile te-  
zat teşkil eden tipik parlak sarı fluoresan bant görülmüştür. Bu  
bandın lokalizasyonu ise yine mine-dentin sınırına paralel ve tama-  
men dentin içerisinde dir (Resim 10 a, b)



Resim 10- a- (Resim 9)'daki preparatın ultra violede çekilen  
fotografı.

b- Transvers undecalcifie bileme preparatının ultra  
viole altındaki fotografı. Dentin içinde parlak  
beyaz fluoresan bant görülmektedir. (Fluoresan  
mikroskobunda küçük büyütme ile)

2- Kontrol Gurubu :

Işık ve fluoressan mikroskop tetkiklerinde dentinde herhangi bir renklenme ve banda rastlanmamıştır (Resim 11).



Resim 11- Dentinde herhangi bir renklenme ve band görülmemektedir. (Işık mikroskobunda küçük büyütme ile)

Deney -II-

1- Deney Grubu :

Daha önce hiç tetracycline verilmemiş anne fareye süt verme döneminde tetracycline verildiği zaman yavruların dişlerinde makroskobik olarak renklenme görülmüştür.

a) Işık Mikroskop Tetkikleri:

Kesici dişlerin dentininde mineye yakın hafif sarı bir çiz-

gi görülmüştür (Resim 12 a-b)



Resim 12- a. Dört gün süreyle İ.P. 50 mg/kg. tetracycline alan annenin sütünü emen farelerin kesici dişlerinden hazırlanmış undecalcifiye bileme preparatı. Dentinin priferinde koyu renkli bir çizgi görülmektedir. (Işık mikroskobunda küçük büyütme ile)

b. Aynı preparatın ışık mikroskobunda daha büyük büyütme ile çekilmiş fotoğrafı.

a



b



Resim 13- a. Dört gün süre ile i.P. 50 mg/kg. tetracycline alan annenin sütünü emen farelerin molarlarından hazırlanan bileme preparatı. Dentin içinde mine pulpa sınırına yakın koyu renkli bir çizgi görülmektedir (Işık mikroskobunda küçük büyütme ile)

b. Aynı preparatın ışık mikroskobunda daha büyük büyütme ile çekilmiş fotoğrafı.

b- Floresan Mikroskop Tetkikleri:

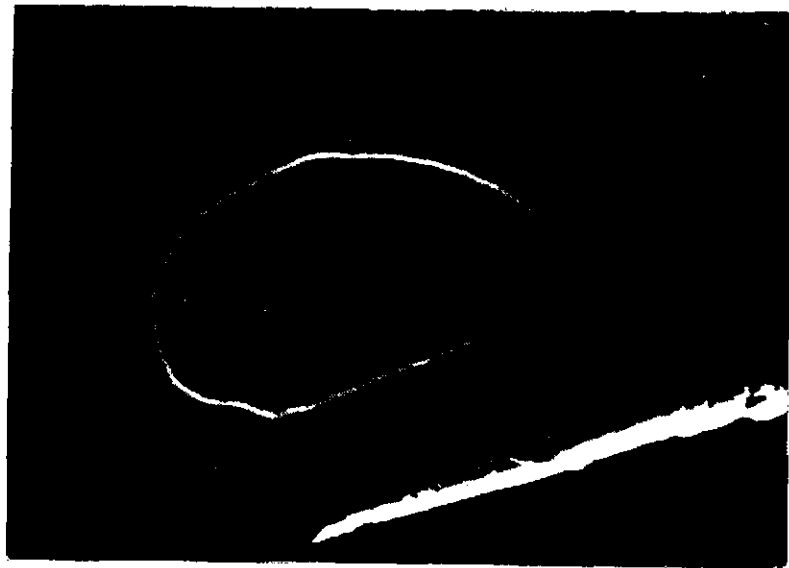
Ultra-viole altında ışık mikroskobunda görülen çizgiye uyacak şekilde parlak sarı renkte tetracycline fluoroforu gözlenmiştir (Resim 14 a,b,c)



Resim 14 a.



Resim 14 b.



Resim 14 c.



Resim 14- a. (Resim 12 a) daki preparatın ultra viole altında çekilmiş fotoğrafı. Dentinde açık renkli fluo-  
resan bant görülmektedir. (Fluoresan mikroskobun-  
da küçük büyütme ile)

b. Aynı preparatın fluoresan mikroskobunda daha bü-  
yük büyütme ile çekilmiş fotoğrafı.

c. Transvers Undecalcifie bileme preparatının ult-  
ra viole altında çekilmiş fotoğrafı. Beyaz renkli  
bant görülmektedir. (Fluoresan mikroskobunda küçük  
büyütme ile)

Işık mikroskobunda molarlarda görülen çizgi ultra viole al-  
tında yine pulpaya yakın beyaz tetracycline fluoroforu olarak göz-  
lenmiştir. (Resim 15 a,b).



Resim 15 a.



Resim 15 b.

Resim 15 a- (Resim 13 a)'daki preparatın ultra viole altında çekilmiş fotoğrafı. Dentinin pulpaya yakın bölgelerinde açık renkli fluoressan bant görülmektedir. (Fluoressan mikroskobunda küçük büyütme ile)

b. Aynı preparatın fluoressan mikroskobunda daha büyük büyütme ile çekilmiş fotoğrafı.

2- Kontrol Gurubu:

Yapılan her iki mikroskop tetkiklerinde renklenmeye hiç rastlanmamıştır. (Resim 16)



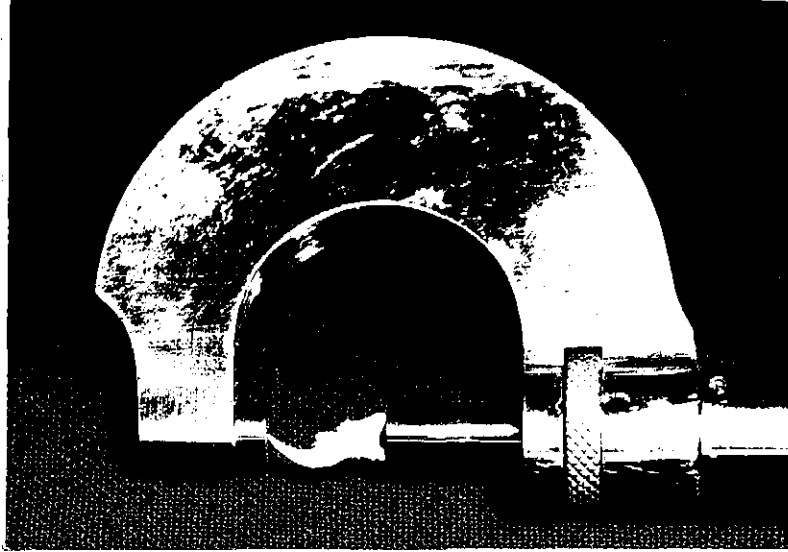
Resim 16- Kontrol grubundan hazırlanan undecalcifiye bileme preparatı. Herhangi bir renklenme ve banda rastlanmamaktadır.

Deney -III-

İntra uterin hayatta tetracycline ile yüklenmiş farelerde bu antibiotiğin mandibula gelişim hızına etkisi incelenmiştir. Makroskobik olarak sarı renklenme görülmüştür.

1- Deney Grubu :

Bu grupta bulunan farelerin mandibula uzunlukları ayrı ayrı ölçülmüş ve ortalama olarak 12,08 mm bulunmuştur (Resim 17).



Resim 17- Altı gün süreyle İ.P. 50 mg/kg tetracycline ile yüklenmiş farelerden ve kontrol grubundan alınan mandibulaların mikrometre kullanılarak ölçülmesi.

2- Kontrol Grubu :

Bu gruptaki farelerin mandibula uzunluklarının ortalaması ise 12,07 mm bulunmuştur.

Deney grubu ile kontrol grubu arasında 0,01 mm.lik bir fark görülmüştür (Tablo 1).

Deney Grubu mandibula boyu (mm)	Kontrol Grubu mandibula boyu (mm)
12,07	12,09
12,08	12,08
12,06	12,05
12,08	12,09
12,09	12,07
12,09	12,05
12,10	12,08
12,07	12,07
12,07	12,06
12,09	12,06
Ort. 12,08 mm	12,07 mm

Tablo 1- Deney ve kontrol grubundan onar tane farenin mandibula boyları.

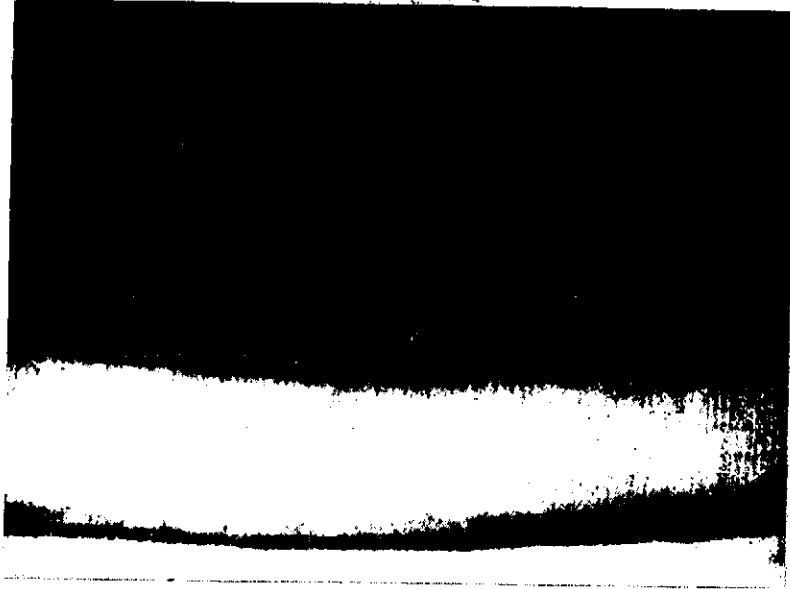
Ölçüm tekniğimizin hata nisbeti  $\pm 0,05$  mm. olduğu için bu fark bize tetracycline'lerin mandibula gelişim hızını etkilemediklerini göstermiştir.

Deney -IV-

İntra uterin onikinci günden itibaren birer gün ara ile 5 defa tetracycline verilmiş farelerin dişlerinde bu bölünmüş dozların etkisi incelenmiştir.

a) Işık mikroskop tetkikleri :

Preparatlarda mine-dentin sınırından başlamak üzere pulpaya yaklaşan, birbirine paralel beş tane sarı, kahverengi renkte çizgi görülmüştür. Bunların genişlikleri 50 mg/kg.lık dozların meydana getirdiği çizgilerden daha azdır (Resim 18).

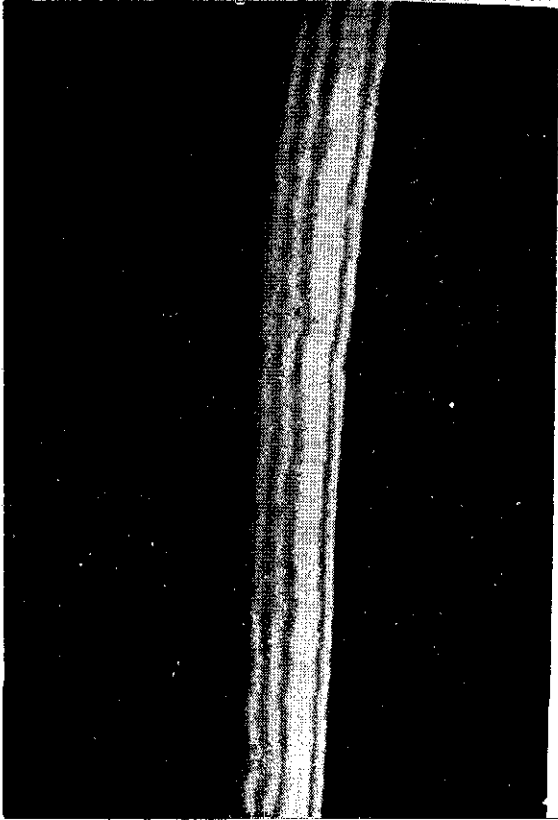


Resim 18,

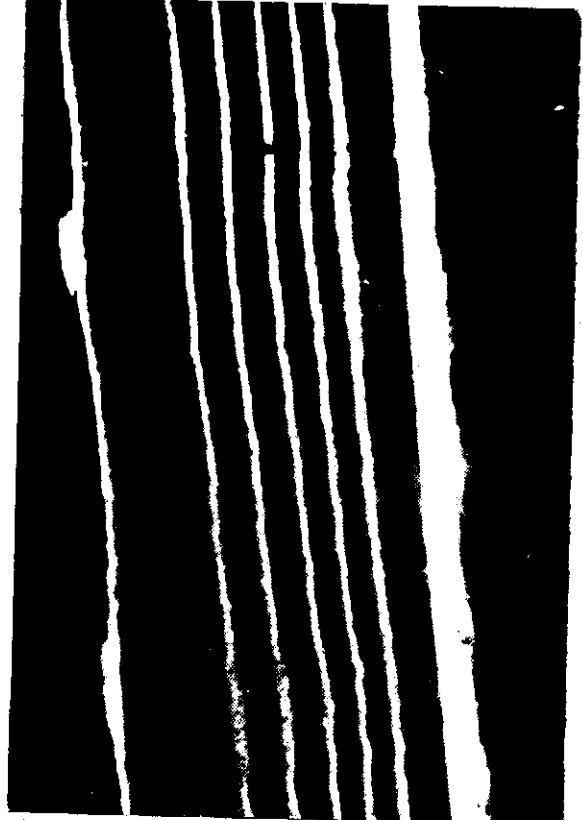
Resim 18- İnter uterin onikinci günden itibaren birer gün ara ile 5 defa İ.P. 20 mg/kg tetracycline almış farelerin longitudinal undecalcifiye bileme preparatı. Mine-dentin sınırından başlayan 5 tane birbirine paralel koyu renkli çizgi görülmektedir. (Işık mikroskopunda küçük büyütme ile)

b- Fluoresan mikroskop Tetkikleri:

Ultra viole altında bu çizgiler parlak sarı bantlar halinde görülmüşlerdir. Bantların genişliklerinin toplamı, 50 mg/kg. lık dozla elde edilen band genişliğinin iki katıdır. Çünkü bölünmüş dozların toplamı 100 mg/kg dır. Bu bantlar birbirlerinden eşit uzaklıktadır ve aradaki mesafeler enjeksiyonun yapılmadığı ikişer güne tekabül eder (Resim 19 a,b)



Resim 19 a.



Resim 19 b.

Resim 19 a. (Resim 18) deki preparatın ultra viole altındaki fotoğrafında birbirine paralel 5 tane açık renkli fluoressan bant görülmektedir. (Fluoressan mikroskopunda küçük büyütme ile)

b. Aynı preparatın fluoressan mikroskopunda daha büyük büyütme ile çekilmiş fotoğrafı.

Deney -V-

Işığın tetracycline'lerin fluoressan özelliklerine olan etkilerini göstermek için intra uterin hayatta bu antibiotikle yüklenmiş farelerin diş ve mandibulaları incelenmiştir.

I. Gurup: Dişlerle birlikte mandibulalar makroskopik olarak ultra viole altında uçuk sarı bir fluoressan göstermişlerdir (Resim 20)

Bunlar 1 hafta güneş ışığına bırakıldıktan sonra tekrar ultra viole altında incelendikleri zaman fluoresan özelliklerini kaybettikleri görülmüştür. Böylece hafif sarı fluoresan gösteren mandibula mavi renge dönmüştür ki bu renk normal kemik dokusunun ultra viole altında verdiği otofluoresandır (Resim 21)



Resim 21- (Resim 20) deki mandibula ve dişlerin ışıkta bırakıldıktan sonra ultra-viole altında yaydıkları parlak mavi renkli otofluoresan.

II. Gurup: Ultra viole altında karanlıkta muhafaza edilmiş dişlerin parlak sarı, iki gün ışık etkisinde kalanların donuk sarı fluoresan gösterdikleri, bir hafta ışığa bırakılanların ise fluoresan özelliklerini kaybettikleri görülmüştür (Resim 22)



## T A R T I Ő M A

Tetracycline'lerin kalsifiye olan diş ve kemiklerde renklenme meydana getirdikleri bilinen bir gerçektir. Yaptığımız deneyler sonucunda, renklenmenin ilâcın verilme müddeti ve zamanına, doza, tatbik sayısına bağlı olduğu görülmüştür.

İnsanlar üzerinde çalışma imkânının bulunmayışı nedeni ile deney hayvanları arasında çok sayıda elde edilebilen fareler materyal olarak seçilmiştir. Ayrıca diğer homologlarına nazaran süratli absorbsiyonu ve daha şiddetli renklenme meydana getirmesi kati bir sonuca ulaşmak için tetracycline kullanılmasını gerektirmiştir (54), (55), (56).

Storey ve Bevelander; ratlar üzerinde yaptıkları araştırmaları ile tetracycline'lerden ötürü dişlerde meydana gelen renklenmenin doza bağlı olduğunu söylemişlerdir (3), (4).

Tetracycline'lerin mineralize olan dişlerde birleşebildiği minimum doz seviyesini 1 mg/kg. olarak göstermişler, 5-10 mg/kg. doz seviyesinde renklenmenin aşıkâr olmamasına rağmen fluoresanin görülebildiğini açıklamışlardır. Makroskobik olarak görülebilen sarı renklenmenin ise 50 mg/kg lık doz tatbik edilene kadar aşıkâr olmadığını ve 50 mg/kg lık doz seviyesinin normal diş yapısındaki renk değişikliğini incelemek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Artan dozlarla; fluoresans şiddetinde bir artma olurken, renklenmenin de daha aşikâr bir hale geldiği görülmüştür. 100 mg/kg. gibi yüksek dozlarda; renklenmenin daha parlak bir hale geldiği ve lokalizasyon sınırını ayırd etmenin mümkün olamayacağını, minenin kısmî olarak kaybolup altındaki dentin renginin aşikâr bir hale geldiğini belirtmişlerdir (3), (4).

İşte bu nedenle yukarıdaki sonuçlara dayanarak deneylerimizde 50 mg/kg lık dozlar kullanılmıştır.

Ayrıca Storey ve Bevelander, renklenmenin seviye ve miktarının doza olduğu kadar yaşa da bağlı olduğunu göstermişlerdir. Genç ratlarda mine ve dentin dokusundaki fluoresan ve renklenmenin yaşlı ratlara nazaran daha aşikâr ve belli olduğu neticesine varmışlardır (3), (4).

Wallman, Frankel ve Rolan araştırmalarında renklenmeyi daha çok dişlerin lingual, labial ve proximal yüzlerinin gingival üçlüsünde ve ayrıca posterior dişlerin okluzal yüzlerinde görmüşlerdir (34), (35), (57).

Deneyimizde ise; farelerin anterior dişlerinin vestibuler yüzlerinin gingival üçlüsünde, posterior dişlerin ise tüberkül-lerinde renklenmeye rastlanmıştır. Ayrıca renklenme en fazla dişin dentin dokusunda meydana gelmiş, minede ise pigmentasyon hiç görülmemiştir. Bu bulgular Applebaumo, Atkinson, Harcourt,

Zegarelli, Wallman ve Hilton'un sonuçlarına benzemektedir (14), (15), (11), (34), (35). Farklı olarak Hilton ve Milch renklenmeye minede de rastlamıştır (16).

Harcourt; Owen'in tetracycline tatbiki neticesinde mine dokusunda gözlediği fluoresansın mine prizmaları tarafından yansıtılan ışıktan dolayı meydana geldiğini söyler (42). Böylece sadece dentinde fluoresansın görülebileceğini iddia etmiştir (41).

Neticede; tetracyclinin dentinde mine'de olduğundan dokuz defa daha fazla biriktiği anlaşılmıştır.

Bevelander, Douglas, Gron Johannasen, Harcourt'un insan ve hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmaları ile tetracycline'lerin plasental bariyerden geçtikleri ve süt dişlerinde renklenme meydana getirdikleri gösterilmiştir. (5), (9), (10), (11). Bu gözlemler deneylerden elde ettiğimiz neticelere uymaktadır.

Renklenme eğer süt dişlerinde meydana gelirse, dişin exfoliasyonu ile bu problem ortadan kalkar fakat daimî dişler tescir altında kalırsa bu durum sürekli ve dişlerde estetik yönden mahzurlu olan bu renklenme çocukta psikolojik bir takım yakıntılara yol açabilir. Bu sebepten tetracycline tedavisi gereken durumlarda çok dikkat edilmeli ve bu komplikasyonun meydana gelebileceği daima göz önünde tutulmalıdır.

Kalsifiye dokularda; tetracycline lokalizasyonu hakkında ilk açıklama 1957 de Milch ve Rall tarafından yapılmıştır. Ratlara (I.P.)

tetracycline vererek, tetracycline retansiyonunu ultra-viole altında sarı renkli fluoressan ile karakterize etmiş ve bu fluoressansa yeni şekillenen, kemiklerde rastlamıştır (25).

Bevelander, Rail, Cohan 1961 de ratların molarlarının mine ve dentin dokularında sarı çizgiler gözlemiş ve bu çizgilerle tetracycline tatbik periyodu arasında bir korrelasyon olduğunu kaydetmişlerdir (5).

Hammarström ise; örneklere Ca 45 enjekte ederek tetracyclinin başlangıç alımının sadece matrixin şekillendiği yerde meydana geldiğini görmüştür (58).

Storey ise; 14 günlük ratlar üzerinde yaptığı araştırmalarla; tatbik zamanında kalsifiye olan birinci ve ikinci molarda pigmentasyon görmüş, üçüncü molarda ise pigmentasyona rastlamamıştır (4).

Kelly ve Buyske ise; erkek ve dişi ratlara ayrı enjeksiyon yapmış ve erkekte büyük ölçüde bir retansiyon görerek bunu seks farklılığı ile izah etmiştir. Halbuki erkek gelişim eğrisinin tam üstündedir, dişi ise maximal bir gelişmeye erişmiştir (53).

Netice olarak; dişlerin kalsifiye olan bölgelerinde karakteristik bir renklenmenin meydana gelmesi bize pigmentasyon lokalizasyonunun yapılan enjeksiyon zamanı ile ilgili olduğunu göstermiştir.

Deneyimizde henüz diş teşekkülünün başlamadığı, intra uterin onuncu günde yapılan enjeksiyon neticesinde dişlerde makroskobik ve mikroskobik olarak hiçbir renklemeye rastlanmamıştır. Diş teşekkülünün yeni başladığı onüçüncü ve onbeşinci günlerde ise; mine-dentin sınırında ve bu sınıra paralel çok ince sarı renkte bir çizgi görülmüştür. Halbuki dentinogenesis safhasının başladığı neonatal onyedinci günde yapılan enjeksiyon dişlerin dentin dokusunda tipik koyu sarı aşikâr bir pigmentasyona sebep olmuştur. Lokalizasyonu ise; mine-dentin sınırından uzaklaşmıştır.

Böylece intra uterin hayatın çeşitli devrelerinde tetracycline tatbiki sonucu dişlerde meydana gelen renklemenin tatbik zamanına bağlı olduğu görülmüştür.

Ayrıca süt veren anne fareye tetracycline enjekte edip süt emen yavruların dişlerinde pigmentasyonun görülmesi; bu antibiotiğin yavruya anne sütü ile geçtiği sonucuna varmamızı sağlamıştır. Böylece erken yaşta ve hamilelerde olduğu gibi; emziren anneye de tetracycline tatbik etmemek gerektiği anlaşılmıştır.

Çeşitli araştırmacılar tarafından; tetracyclinin kalsifiye dokuların büyüme ve gelişiminde büyük bir rol oynadığı belirtilmiştir.

Bunların arasından Bevelander; sekiz günlük gelişen tavuk embriyosuna tetracycline enjekte etmiş ve 24 saat sonra tetracycli-

ne fluoroforunun iskelet sistemine geniş ölçüde lokalize olarak, gelişmenin geri kaldığı ve malformasyonlara sebep olduğu gösterilmiştir (59).

Cohlson ve arkadaşları ise; her altı saatte bir 9-12 gün süre ile verilen 25 mg/kg lık tetracycline dozunun uzun kemiklerin gelişim hızını % 30-60 arasında azalttığı sonucuna varmışlardır. Bununla beraber tetracycline tatbikatı sona erdiği zaman gelişme hızının tetraar normale döndüğü de görülmüştür (60).

Wilson ve Carter'de; çocukların ellerinde gördüğü bilateral deformiteyi tetracycline tedavisine bağlamışlardır (61). Ayrıca Boyne ve Miller'in köpek ve tavuk embriyosu, Likins'in ise rat deneyleri sonucunda da gelişim ve renklenme arasındaki kronolojik ilgi gösterilmiştir (27), (62), (63).

Yukarıdaki araştırmalara dayanarak tetracyclinin mandibulanın gelişim hızına olan etkisi incelenmiş ve hiç bir inhibisyon görülmemiştir. Literatürde bu konu ile ilgili herhangi bir yayın bulunmamıştır. Bu belki de mandibula gibi yassı kemiklerin uzun kemiklerden farklı bir gelişim mekanizmasına sahip olmalarından dolayıdır.

Tetracycline renklenmesi ile tesir altında kalan dişlerin teşhisi yapılırken amelogenesis imperfekta, dentinogenesis imperfekta; neonatal sarılık, kâfi olmayan beslenme, mine hypoplazisi, eritroblastozis fetalis ile karıştırılabilir. Bu sebepten ayırıcı teşhis için radyolojik bir klinik muayene ile anamnez alınması şarttır.

1964 de Frankel ve Hawes; 1968 de Stewart, 1970 de Conchie ve Storey araştırmalarında çocukların % 8,2 sinin renkli dişlere sahip olduklarını görmüşler fakat fluoresan özelliklerinin olmayışı dikkatlerini çekmiştir. Böylece tetracycline'den başka faktörlerin de diş renklenmesine sebep olabileceği neticesine varmışlardır. (64), (65), (66), (67), (68).

Tetracycline'nin sebep olduğu pigmentasyonu ispatlamak için çeşitli teknikler kullanılır.

- a- Ultra viole ışığında fluoresan (34), (35).
- b- Işık tesiri
- c- Ultra viole spektra

Tetracycline'ler ile renklenen dişlerin en önemli özelliği ultra-viole altında normal dişin mavi otofluoresansı ile tezat teşkil eden tipik parlak sarı bir fluoresan göstermesidir. İşte ultra-viole altında gözlenen bu karakteristik sarı fluoresan tetracycline'den ötürü dişlerde meydana gelen pigmentasyonun teşhisinde kriter olarak kullanılır.

Çeşitli araştırmacılar da yaptıkları deneylerle fluoreforun tetracycline tatbikatı süresince kalsifiye olan dokularda biriktiğini görmüşlerdir. 1957 senesinde Rall, 1958 senesinde Milch, 1963 senesinde Adler, 1970 senesinde Gorlin ve Goldman bunların arasındadır (25), (69), (70), (71), (72). Ayrıca Wallman ve Hilton'un klinik gözlemleri, Owen'in köpek, Bevelander ve Nakahara'nın ratlar üzerinde yaptıkları araştırmalar da bu neticeleri desteklemiştir (3), (34), (35), (42).

Buyske kantitatif olarak radioizotop kullanarak ratların kemiklerinde I.V. enjeksiyonla 1 dakika zarfında ani olarak, i.P. tatbikatta ise 30 dakika içinde fluoresansın görülebildiğini ispatlamış ve bu fluoresansın kemik hariç olmak üzere bütün dokulardan 6 saat içinde kaybolduğunu göstermiştir (53).

Deneyimizdeki bütün gruplarda da tetracycline enjeksiyonundan sonra yapılan fluoresan mikroskobu tetkiklerinde ultra-viole altında parlak tipik sarı bir fluoresanın görülmesi fluorofor birikiminin tetracycline tatbiki ile ilgili olduğu sonucunu ortaya çıkarmıştır. Elde edilen bu sonuçlar yukarıda sözü geçen araştırmacıların bulgularına uymaktadır.

Belli zaman aralıkları ile tatbik ettiğimiz tetracycline'nin ultra-viole altında verilen doz sayısı kadar ve birbirine paralel bantlar meydana getirdiği görülmüştür.

20 mg/kg.lık dozlarla elde edilen 5 ayrı bant genişliklerinin toplamı 50 mg/kg.lık dozla elde edilen bant genişliğinden bir misli fazla olduğu görülmüştür. ( $5 \times 20 \text{ mg/kg} = 100 \text{ mg/kg}$ ). Böylece bant genişliğinin verilen dozun miktarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu korrelasyon Owen'in köpekler, Bevelander ve Antalouska'nın ratlar üzerinde yaptıkları deneylerle de gösterilmiştir (3), (42), (73).



Bütün tetracycline'ler gün ışığında renk değiştirirler. Sıddetli renklenen dişler koyu bir hale gelirken, hafif renklenenler, normal diş renginden ayrılamıyacak bir hale gelip renklerini kaybederler (8), (74).

Bridges 1969 da tetracycline'lerin ışık etkisi altında renk değiştirdiklerini belirtmiş, tetracycline homologlarından chlortetracycline'nin meydana getirdiği renk değişiminin oxytetracycline nazaran daha aşikâr olduğunu açıklamıştır (2).

İbsen 1965 de Oxytetracycline'nin meydana getirdiği renk değişiminin chlortetracycline nazaran daha aşikâr olduğunu belirtmiştir (54). Ayrıca Brearley ve Storey tarafından da 1968 de in vitro olarak gösterilmiştir (8).

De Veber ise; ışık etkisi ile değişen renklenmenin reversibl olduğunu ve aylar sonra normal rengini tekrar kazanabileceğini kaydetmiştir (33).

Wallman ve Hilton ise; gençlerin sarı, yaşlıların kahverengi dişlere sahip olduklarını görmüş ve bunu ışık etkisine bağlamıştır (34), (35). Bu fikirlere ters olan Weyman ve Porteous'un görüşleridir ki; onlar sarı renkteki dişlerin sarı, gri-kahverengi dişlerin ise koyu renkte indifa ettiklerini söylemişler, renklenmenin ışığa bağlı olmadığını iddia etmişlerdir (75). Aynı zamanda; bazı araştırmacılar da ışık etkisi ile makroskopik olarak gözlenen sarı rengin kahverengiye döndüğü kadar; fluoresan özelliklerinin de kaybolduğu-

nu belirtmişlerdir. Fakat bunun için gerekli olan süre hakkında bir yorum yapmamışlardır (76), (77), (78), (79), (80).

Deneyimizde de yukarıdaki araştırmaların sonucuna uygun neticeler elde edilmiştir. Buna ilâve olarak; bir hafta ışık etkisinde kalan preparatların fluoressan özelliklerini kaybettikleri, iki gün kalanların ise hafif bir fluoressan gösterdikleri sonucuna da varılmıştır. Ayrıca molarların fluoressan özelliklerini kesicilere nazaran daha uzun müddet muhafaza ettikleri görülmüştür. Bunda yanağın iç kısmında yer alan molarların anatomik olarak kesicilere göre ışığa daha az maruz kalması sebep olarak gösterilebilir.

Yapılan klinik gözlemlerle; insan dişlerinde de benzer neticeler elde edilmiştir. Süt ve daimî dişlerde pigmentasyon meydana getiren kritik dönemin tesbitinde araştırmacılar arasında bir takım fikir ayrılıkları olmasına rağmen sonuç; kalsifikasyon esnasında tatbik edilen tetracycline'lerin diş ve kemiklerde renklenme meydana getirmesidir (81), (82), (83), (84), (85).

## Ö Z E T

Tetracycline'lerin diş ve kemiklerde görülen yan etkileri 18 yıldır birçok araştırmacılara konu olmuştur. Bu yan etkiler çeşitli açılardan incelendiği halde tetracycline'lerin anne sütü ile çocuğa geçerek dişlerinde renklenme yapıp yapmadığı, büyüme çağında tetracycline alanlarda ise bu antibiotiğin mandibula gelişimini etkileyip etkilemediği konularında araştırma yapılmadığı görüldü.

Bu iki sorunu aydınlatmak amacıyla anne sütü ve placentaya yoluyla çeşitli zamanlarda ve dozlarda tetracycline alan farelerin dişlerinden undecalcific bileme preparatları hazırlandı. Bu preparatlar ışık ve floresan mikroskobu altında incelendi.

Tetracycline ile renklenmiş dişlerde ultra-viole altında normal dişin mavi otofluoresansı ile tezat teşkil eden tipik parlak sarı bir floresanın görülmesi tetracycline renklemelerini teşhis etmemizde yardımcı oldu.

Neticede; tetracycline'lerin anne sütü yolu ile dişlerde karakteristik sarı kahverengi bir renklenme meydana getirdikleri, fakat mandibulanın gelişim hızına belirli bir etki yapmadıkları anlaşıldı.

Bu arada deneylerimiz; dişlerde meydana gelen renklemelerin tetracycline'lerin verilme süresi ve zamanına, dozlarına, tatbik sayısına bağlı olduğunu bir kere daha doğruladı.

K A Y N A K L A R

- 1- Schwachman H. and Schuster A.: The tetracycline applied pharmacology. *Pediat. Clin. N. Amer.*, 3; 295, 1956.
- 2- Bridges P.D.A. Owens D.J. Sterwart: *Brit. Dental Journal* 126; 306-311, 1969
- 3- Gerrit Bevelander P.H.D. and Hirosk and Nakahara P.H.D.: The effects of diverse of amouts of tetracycline's on fluoesance and coloration of teeth. *The Journal of Pediatrics* Vol; 68: 114, 1966.
- 4- E. Storey: *Experimental Tetracycline administration. J. of Dental Research* Vol: 42: 5, 1963.
- 5- Bevelander G. Rolle, G.K and Cohan S.Q.: The effects of the administration of tetracycline on the development of teeth. *J. of Dental Research* 40; 1020, 1961.
- 6- Owen L.N., Rusthon M.A. Moynahan E.J.: Tetracycline in teeth and bone. *Lancet* 1; 969, 1962.
- 7- Stewart D.J.: Tetracycline in teeth and bone. *Lancet* 1;969,1962.
- 8- L.J. Brearley, B.D. and E. Storey: T.C; Induced tooth changes part 2. Prevelance, localization and nature of staining in extracted deciduous teeth. *The Medical Journal of Australia* 129 Vol: 2 No. 17 Oct. 26, 1968

- 9- Douglas, A.C.: The deposition of tetracycline in human nails and teeth. A complication of long-term treatment. Brit. J. Dischest 57: 44, 1963.
- 10- Gron :. and Johannassen, L.B.: Fluoresance of the tetracycline antibiotics in dentin. Acta. Odont. Scandinav 19;79,1961.
- 11- Harcourt, J.K.: Tetracycline and tooth structure in man. J. Dent. Res. 42: 5, 1963.
- 12- H.P.K. Seeliger and 6. Ronde.: The effects of tetracycline on childrens teeth. Geburtsch Frauenheilk 28/3 209-23, 1968.
- 13- Schutt B. Berber E.D. and Guglar E.: Changes in the teeth of the parmanent dentition after tetracycline therapy. Pediat. Prax. 9/3 (501-503), 1970.
- 14- E. Applebaum, E.V. Zegarelli et al.: Discoloration of the teeth in patients with cystic fibrozis of the pancreas. Oral Surgery. Oral Medicine-Oral Pathology 17;366, 1964.
- 15- Atkinson, H.F. and Harcourt, J.K.: Tetracycline in human dentine. Nature, London, 195; 508, 1962.
- 16-Hilton, S. Mello, C.D.L.; The mechanism of tetracycline staining in primary and parmanent teeth. J. of Dentistry for Children 34, 1967.
- 17- W. Eger, J. Gattow and H. Kommer.: Rearrangement of mineralization and osteogenesis by tetracycline. German-Med. Monthly 12 (4) 175-7, 1965.

- 18- Witkop C.J. and Wolf R.O.: Hypoplasia and intrinsic staining of enamel following tetracycline therapy. J.A.M.A. 185: 1008, 1963.
- 19- K.A. Omnel C.6 Lofgren and M.U.Nylen.: Tetracycline induced enamel defects in the rat incisor. Archives of Oral Biology 15; 645, 1970.
- 20- Antalouška M.D. et al.: Disturbances of dentine mineralization following oral administration of tetracycline. Oral Surgery-Medicine-Pathology 22; 803, 1966.
- 21- Wood W.B. and Archer G.: Mechanism of action of antimicrobial drugs. Pediat. Clin. N. Amer, 8; 969, 1961.
- 22- Finerman G.A.M. and Milch R.A.: In vitro binding of tetracycline to calcium. Nature, London, 198: 486, 1963.
- 23- Robert H. Johnson.: The tetracycline. J.of the oral Therapeutics and pharmacology. Vol: 1, No.2, 1964.
- 24- Mustakallio K.K.: Tetracycline and deposition of calcium. Lancet II. 721, 1962.
- 25- Milch R.A. Rall D. and Tobie J.E.: Bone localization of the tetracycline. J. Nat. Cancer Inst. 19; 87, 1957.
- 26- Schwachman H. Fekete E. Kulcayck L.L. and Foley, G.E.: The effect of long-term antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Antibiot Ann. 692; 1958-59.

- 27- Boyne :.J. and Miller C.W.: Study of tooth development by tetracycline induced fluorescen. J.of Dental Research. 40; 1078, 1961.
- 28- L.N. Owen: Fluorescence of tetracycline in bone and teeth. Nature May 6, 190; 500, 1961.
- 29- Wallman I.S.: Tetracycline and infants teeth. Med. J.Aust. 48; 532, 1961.
- 30- Zegarelli E.V. Denning C.R. Kutscher A.H.: Tuoti and Di Sant' Agnese, P.A. Discoloration of the teeth in patients with cystic fibrosis of the pancreas. New York State D.J. 27; 237, 1961.
- 31- Frost H.M.: Tetracycline bone labelling. J. New. Drugs 1; 206, 1961.
- 32- Bennett, David Low.: Incorporation of tetracycline in developing enamel and dentin in dogs. J.of Dentistry for Children 34; 93, 1967.
- 33- Deveber L.L.: Photosensitivity loosening of the nails and discoloration. Canad. M.A.J. 86; 168, 1962.
- 34- Wallman I.S., Hilton H.B.: Teeth pigmented by tetracycline. Lancet 1; 827, 1962.
- 35- Wallman I.S. and Hilton H.B.: Prematurity tetracycline and dechlortetracycline in tooth development. Lancet II.720,1962.

- 36- Madison J.F. MD. Fargo N.D.: Tetracycline pigmentation of teeth. Arch. Dermat 88; 58, 1963.
- 37- Goodman L.S. and Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics. Ed-a- The Macmillan Company, New York, 1955.
- 38- Weyman J. and Porteous J.R. T.C. Staining of teeth. J. of Dental Res. 42; 1111-2, 1963.
- 39- Broatman S. and Kutcher A.H.: Discoloration of the deciduous dentition probably associated with tetracycline administration. J. Clin. Stomat, Conf. Columbia 3; 54, 1962.
- 40- Bevelander G.: Effects of tetracycline. Brit. M.J. 53,54,1963.
- 41- Harcourt J.K. Johnson N.W. and Storey E. Invivo. Incorporation of tetracycline in teeth of man. Arch. Oral Biol. 7;431,1962.
- 42- Owen L.N.: The effects of administration tetracycline to young dogs with particular reference to localization of the drugs in the tooth. Arch. Oral. Biol. 8; 715, 1963.
- 43- Nylen, M. et al.: Fine structure of tetracycline induced hypoplastic and hypomineralized defects in the rat. J. of Dental Research. Vol.; 43: 850, 1964.
- 44- Duggar BM.: Aureomycin; product of containing search for new antibiotic. Ann. N.Y. Acad.-Sci. 51; 177, 1948.
- 45- Mary Barber: The tetracyclines experimental Chemoterapy (III). QV 25; SCH 1963.



- 46- Antibiotics I- Mechanism of Action. QV- 350-60, 1967.
- 47- Buyske D.A. Eisner H.J. and Kelly R.G.: Concentration and persistence of tetracycline and chlortetracycline in bone. J. of Pharmacology and experimental Therapy Vol.: 130-150; 56, 1960.
- 48- Albert A.: Avidity of terramycine and aureomycine for metallic cautions. Nature, London, 172; 201, 1953.
- 49- Hobby G.L. Lenert T.F.: The antimicrobial action of terramycine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 53; 266, 1950.
- 50- Halender S. and Bottinger L.E.: On the distribution of terramycine in different tissue. Acta. Med. Scandinav 151; 343, 1955.
- 51- Bottiger L.E.: On the distribution of tetracycline in the body. Acta. Med. Scandinav 151; 343, 1955.
- 52- L. A. Olson, M.D. and Harris D. Rilay. Complication of tetracycline therapy. The Journal of Pediatrics. 68; 78, 1966.
- 53- Kelly R.G. and Buyske D.A.: Metabolism of tetracycline in the rat and the dog. J. Pharmacol and Express. Therapy. 130. 144, 1960.
- 54- Ibsen K.H., Urist, M.R. and Sognaes R.F.: Differences among tetracycline with respect to the staining of teeth. J. of Pediatrics 67; 459, 1965.

## VII

- 55- Cuttita J.A. et al.: Discoloration of the teeth due to antibiotic of the tetracycline family. J. Dent. Res. 35; 89-91, 1965.
- 56- Porteous J.R. and Weyman: Tetracycline and yellow teeth. Lancet 1; 847, 861, 1962.
- 57- Merie A. Frankel and Roland Hawes: Tetracycline antibiotics and tooth discoloration. J. of the Oral Therapeutics and Pharmacology. Vol.: 2, 1964.
- 58- Lars Hammarstrom: Tetracycline in developing rat enamel in relation to protein synthesis and maturation. Acta, Odontologica Scandinavica 26; 337, 1968.
- 59- Bevelander G. Nakahara and Rolle: Inhibition of Skelatal formation in chick embryos following administration of tetracycline. J. Dent. Res. 38-665, 1959.
- 60- Cohlman S.Q. Bevelander G and Triamsic T.: Growth inhibition of prematures receiving tetracycline. Am. J. Dis. Child. 105; 453, 1963.
- 61- Carter M.P. and Wilson F.: Tetracycline and congenital limb abnormalities. J. Brit. Medical 2; 407, 1962.
- 62- Boyne P. and Miller C.W.: A study of tooth development by tetracycline induced fluorescens. J. of Dental Research 40; 1079, 1961.
- 63- Likins R.C. and Pakis G. A.: Bone growth and uptake of radio-calcium in tetracycline treated rats. Nature 203; 1069, 1964.

VIII

- 64- Frankel M.A.J.: T.C. antibiotic and discoloration of teeth.  
*J.of Dentistry for Children.* 37; 117-20, 1964.
- 65- Conchie J.M. Munrio J. and Anderson D.A.: The incidence of staining of parmanent teeth by tetracycline. *Canad. Med.Ass.J.* 103; 4, 1970.
- 66- K.L. Baker and E. Storey.: Tetracycline-induced tooth changes part 3. *The Medical Journal of Australia.* Vol.: 1, No. 3; 109, 1970.
- 67- H.A. Mc Intosh. E. Storey: T.C. induced tooth changes part 4. *The Medical Journal of Australia.* Vol.: 1, No.3; 114, 1970.
- 68- Stewart D.J.: Tetracycline their prevelance in childrens teeth. *Brit. Dental Journal* 124; 318, 1968.
- 69- Titus E.D. Loo T.L. and Rall A.P.: Identification of the bone fluorophore in tetracycline treated rabbits. *Antibiot. Ann.* 949; 1957-58.
- 70- Milch R.A. Rall D.P. and Tobie J.E.: Fluorescence of tetracycline antibiotic in bone. *J. Bone and Joint Surg.* 40-A; 897, 1958.
- 71- Donald K. Adler,MD.: Tetracycline and yellow teeth. *J.of the American Medical Assoc.* 184; 600, 1963.
- 72- Gorlin R.J. and Gooldman H.M.: Tetracycline Thoma's oral pathology 1970.

73- Antalowska, Z.: Laws of tetracycline antibiotic deposition in the rat incisor. J. of Dental Research. Vol.: 45; 1430,38, 1966.

74- W.V. Zaussman.: Tetracycline incorporation at the growing and of the rat incisor. Archives of oral biology 12; 911, 1967.

75- Weyman J. and Porteous J.R.: Discoloration of teeth possibly due to administration of tetracycline. Brit. Dent. J. 113; 51, 1962.

76- Hasler J.F. and Mitchell D.F.: Comparison of the fluoresans properties of a new tetracycline. J. Dent. Res. 47; 1188, 1968.

77- Davies P.A. Little K. and Aherne: Tetracycline and Yellow teeth. Lancet 1; 743, 1962.

78- Zagerelli E.V. Denning C.R. Kitches A.H.: Discoloration of teeth in patients with cystic fibrosis of the pancreas. Role of tetracycline therapy. Clin. Pediat. 2; 329, 1963.

79- Weyman J. and Porteous J.R.: T.C. Discoloration and band in human. Brit. Dental Journal Vol.: 115; 499-562, 1963.

80- Kutsher A.H. et al; Fluorescence of tetracycline discolored teeth as determined under different light source and optic filters. Oral Surgery- Medicine- Pathology. 24;59-61,1967.

- 81- Kutzsher A.H., Zegarelli E.V. Tovell, H.M.M. and Hochberg B.:  
Discoloration of teeth induced by tetracycline administered  
ante partum. J.A.M.A. 184; 586, 1962.
- 82- Soentgen M.L. and Keitel H.G.: Dental Staining tetracycline  
Induced. Med. Sci. 17, 57, 65, 1966.
- 83- Johnson R.H.: Effects of tetracycline of teeth and bones.  
J. of Dental Research Vol.: 43, 847, 1964.
- 84- Hilton H.B.: Skeletal pigmentation due to tetracycline.  
J. Clin. Path. 15; 112, 1962.
- 85- Wilson F.: Congenital defect in the newborn. J. Brit.Med.  
2: 255, 1962.