● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۵، مهر – آبان ۱۳۸۵، صفحه ۱۹-۱۳
دریافت: ۸۵/۲/۲۳، ارسال جهت اصلاح: ۸۵/۴/۲۱، پذیرش: ۸۵/۷/۱۲

تاثیر نیکوتین بر ساختمان کلیه های جنین در موش صحرایی

عباسعلی کریم پورملکشاه[1*]، فرشته طالب پور امیری[2]، فاطمه تارینگو[2]، یداله مشایخی[3]، امید عمادیان[4]

۱- استاد گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- مربی گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۳- استادیار گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود ۴- استادیار گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

سابقه و هدف: نیکوتین مهم ترین ترکیب آلکالوئیدی موجود در توتون می باشد که اثرات تراتوژنیک آن بر تکوین اعضای مختلف، سالهاست که در دست بررسی می باشد. ولی تاثیر نیکوتین بر تکوین کلیه تاکنون گزارش نشده است. در این مطالعه اثرات نیکوتین بر ساختمان کلیه در نوزادان موش صحرایی در زمان حیات داخل رحمی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها: تعداد ۲۴ راس موش صحرایی ماده با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم پس از جفت گذاری و تایید وقوع جفت گیری با بررسی اسمیر واژینال، به طور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. به سه گروه از حیوانات (مورد) به ترتیب مقدار ۱، ۳ و ۶ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن، محلول نیکوتین در نرمال سالین به طور روزانه و به مدت ۲۰ روز (تا روز ۲۰ حاملگی)به طریق زیر جلدی تزریق شد. به حیوانات گروه چهارم (گروه شاهد)حجم مساوی از نرمال سالین تزریق شد. پس از تولد نوزادان، قد و وزن آنها اندازه گیری و سپس با استفاده از اتر کشته شده و کلیه های آنها خارج گردید. پس از مشاهده در زیر استرئومیکروسکوپ، تعیین وزن شده و در محلول بوئن قرار داده شدند. پس از مراحل آماده سازی و انجام مقطع گیری و رنگ آمیزی بررسی هیستوپاتولوژیک و مرفومتریک مقاطع انجام پذیرفت. تعداد کورپوسکول ها، نسبت حجم کورپوسکول به کورتکس، نسبت حجم کورتکس به مدولا شاخص های مرفومتریک مورد بررسی بودند.

یافته ها: میانگین وزن نوزادان در گروه ۳(نیکوتین۶ میلی گرم در هر کیلو وزن) بطور معنی داری در مقایسه با گروه شاهد پایین تر بود($p=۰/۰۵$). همچنین نوزادان گروه ۲ (نیکوتین ۳ میلی گرم در هر کیلو وزن) و گروه ۳ به طور معنی داری قد کوتاهتری داشتند($p<۰/۰۵$). کلیه ها از لحاظ شکل ظاهری و نمای میکروسکوپی ناهنجاری آشکاری نداشتند اما میانگین وزن آنها در گروه ۳ به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود($p<۰/۰۵$). .همچنین تعداد کورپوسکولها در هر میدان میکروسکوپی در هر سه گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد کم تر بود($p<۰/۰۰۰۱$). اما نسبت حجمی کورپوسکول به کورتکس و نسبت کورتکس به مدولا در گروههای مورد و شاهد تفاوتی را نشان نداد.

نتیجه گیری: بر اساس یافته های این مطالعه، نیکوتین ضمن ایجاد اختلال در رشد عمومی جنین بر تکوین کلیه ها بطور نسبی اثرات سمی داشته و می تواند سبب پیدایش کلیه هایی کوچک تر و با تعداد نفرون کم تر شود.

واژه های کلیدی: *نیکوتین، تکوین کلیه، آنومالی مادرزادی کلیه، تراتوژن.*

Archive of SID
www.SID.ir

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

استعمال دخانیات یکی ار معضلات اجتماعی و بهداشتی تمام جوامع بشری محسوب می شود. حدود ۵۰۰ ماده مختلف در فاز گازی (Volatile phase) دود توتون وجود دارد که از جمله آنها می توان به نیتروژن؛ مونواکسید کربن، دی اکسید کربن، آمونیاک، سیانید هیدروژن و بنزن اشاره کرد. علاوه بر آن حدود ۳۵۰۰ ماده مختلف هم در فازذره ای (Particulate phase) دود توتون وجود دارد که مهم ترین آن آلکالوئید نیکوتین می باشد(۱). اثرات سمی دود سیگار و نیکوتین بر ساختمان و عملکرد اعضای مختلف بدن در بزرگسالان و نیز جنین، سالهاست که در دست مطالعه می باشد. بدلیل محدودیت های اخلاقی، بیشتر این مطالعات آزمایشگاهی بوده و در آنها از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می شود. به منظور بررسی و تعیین دقیق تر اثرات دود سیگار لازم است که ترکیبات مختلف آن بخصوص نیکوتین که ترکیب اصلی موجود در دود توتون می باشد بطور جداگانه مورد مطالعه قرار می گیرند. دلیل دومی که اهمیت مطالعه اثرات سمی نیکوتین را مورد تاکید قرار می دهد آن است که از این ماده به عنوان دارو برای ترک عادت سیگار و نیز درمان برخی بیماریها مانند کولیت اولسراتیو، پارکینسون و آلزایمر استفاده می شود(۲). به دلیل شیوع روز افزون استعمال دخانیات در بین زنان جوانی که در سنین باروری به سر می برند مطالعه اثرات تراتوژنیک نیکوتین دارای اهمیت می باشد. در مطالعات قبلی که در آنها حیوانات حامله در معرض دود سیگار قرار داده شدند و یا نیکوتین در طول حاملگی یا بخشی از آن دوره به آنها تزریق شده است یافته های گزارش شده از همخوانی کامل بر خوردار نمی باشد. برخی محققان گزارش کردند که نوزادان چنین حیواناتی دچار اختلال عمومی رشد (retardation Fetal growth) شده اند ولی میزان ناهنجاریهای مادرزادی در آنها افزایش پیدا نکرد(۴و۳). بعضی دیگر حتی کاهش وزن زمان تولد را نیز مورد تایید قرار ندادند(۵). در مقابل مطالعات زیادی هم اثرات تراتوژنیک نیکوتین بر مغز و قدرت یادگیری و حافظه (۹-۶)، ریه(۱۰)، کام (۱۱)، عدسی چشم (۱۲) و دستگاه عضلانی – اسکلتی(۱۳) را مورد تایید قرار دادند.

کلیه ها از جمله اعضایی هستند که دارای گردش خون وسیع می باشند. با اینکه در زمان حیات داخل رحمی کلیه ها دارای عملکرد دفع مواد زائد محلول و تثبیت محیط داخلی نمی باشند اما همانند بزرگسالان فیلتراسیون پلاسمای خون گلومرول به داخل نفرون و تشکیل ادرار صورت می پذیرد. به این ترتیب تصور می شود کلیه ها در جنین از جمله اعضایی هستند که در معرض مقدار قابل توجهی از نیکوتین خون مادر قرار دارند. در تعدادی از مطالعات گذشته نگر فراوانی ناهنجاری های سیستم ادراری بخصوص کلیه ها در نوزادان مادرانی که در دوران حاملگی سیگار می کشیدند بیشتر گزارش شده است(۱۵و۱۴) اما تا آنجا که ما بررسی کرده ایم مطالعه تجربی ای که در آن اثرات نیکوتین بر ساختمان کلیه در نوزادانی که در زمان حیات داخل رحمی در معرض این ماده بوده اند انجام نگرفته است. در این مطالعه اثر دوز های مختلف نیکوتین بر کلیه نوزادان موش صحرایی که در دوران حیات داخل رحمی تحت تاثیر آن بوده اند مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

در این تحقیق از تعدادی Rat ماده باکره (Virgin) با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شده است. تمامی حیوانات به مقدار کافی آب و غذا در دسترس داشتند و شرایط حیوان خانه با دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی گراد و دوره نور – تاریکی ۱۲ ساعت بوده است. حیوانات با نر هایی از همان گونه جفت گذاری شده و وقوع جفت گیری با بررسی اسمیر واژینال مورد تایید قرار گرفت. روز تایید جفت گیری به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد.

بیست و چهار حیوان با اسمیر واژینال مثبت به طور تصادفی در چهار گروه شش تایی جای داده شدند. به ۳ گروه به ترتیب مقدار ۱میلی گرم در هر کیلو وزن، ۳ میلی گرم در هر کیلو وزن و ۶ میلی گرم در هر کیلو وزن، محلول نیکوتین Nicotine hydrogen (tartrate, Sigma) در نرمال سالین به طریق زیر جلدی تزریق می شد. تزریق بطور روزانه (ساعت ده صبح) و از روز اول تا روز ۲۰ حاملگی انجام شد. به حیوانات گروه چهارم (گروه کنترل) در همان ساعت حجم مساوی از نرمال سالین به طریق زیرجلدی تزریق می شد.

Archive of SID

www.SID.ir

از روز ۲۱ کنترل مرتب قفسه های محتوی حیوانات به منظور پیگیری وقوع زایمان انجام می پذیرفت. پس از وقوع تولد نوزادان را از قفس خارج کرده و وزن و طول قد (قد نشسته، CR) آنها اندازگیری و ثبت می شد. پس از آن با استفاده از اتر نوزادان را کشته و به سرعت کلیه ها را خارج و پس از مشاهده در زیر استریومیکروسکوپ، روی کاغذ صافی قرار داده شده (به منظور جذب خون از سطح آن) و سپس با استفاده از ترازوی دقیق تعیین وزن و در نهایت به محلول بوئن انتقال داده شدند. پس از فیکس کردن مراحل آماده سازی بافتی انجام شده و سپس مقطع زدن و رنگ آمیزی هماتوکسیلین – ائوزین انجام پذیرفت.لام های تهیه شده مورد بررسی هیستوپاتولوژیک قرار گرفتند.ضمنا برخی شاخص های مرفومتریک نیز مورد اندازگیری قرار گرفتند که شامل نسبت حجم کورپوسکول به کورتکس، نسبت حجم کورتکس به مدولا و تعداد کورپوسکول ها در میدان متوسط میکروسکوپی بوده است.

برای محاسبه چگالی حجمی (Volume density) از روش نقطه شماری (Point counting) با رعایت تصادفی بودن محل های مورد شمارش استفاده شده است (۱۶). در این روش یک سیستم حاوی نقاط (grid) به طور تصادفی بر روی تصویر مورد نظر قرار داده می شود. هر نقطه مساحتی معادل یک مربع به خود اختصاص می دهد. با در دست داشتن نسبت سطح (A_a) می توان نسبت حجم (چگالی حجمی) (V_v) را محاسبه نمود. برای این کار از فرمول $P_p= A_a=V_v$ استفاده می شود(۱۶). در این فرمول P_p نسبت تعداد نقاط قرار گرفته روی مقاطع جسم مورد مطالعه (که در داخل حجم مرجع قرار دارد) به تعداد نقاط قرار گرفته روی حجم مرجع می باشد.

در این مطالعه برای محاسبه نسبت حجمی کورپوسکول به کورتکس و نسبت حجمی کورتکس به مدولا، با استفاده از دوربین دیجیتالی که روی میکروسکوپ نصب شده بود ،تصاویر برش ها روی مانیتور یک رایانه منتقل شد. در مورد هر فاکتور ۵۰ برش و در هر برش ۵ منطقه به طور تصادفی انتخاب و تصاویر به صفحه مانیتور منتقل می شد. با استفاده از یک نرم افزار که مختص محاسبات استرئولوژیک می باشد یک سیستم حاوی نقاط (grid) بطور تصادفی بر روی تصاویر منتقله به مانیتور قرار داده شده و تعداد نقاط روی کورپوسکول یا روی کورتکس و مدولا شمارش گردید. پس از آن با استفاده از فرمول فوق الذکر نسبت حجمی کورپوسکول به کورتکس و نسبت حجمی کورتکس به مدولا محاسبه شد.شمارش تعداد کورپوسکول ها در درشت نمایی متوسط(×۱۰۰) انجام شد. در این درشت نمایی تمام ضخامت کورتکس در میدان دید قرار می گیرد. برای آنکه طول کورتکس نیز در تمام نمونه ها یکسان باشد لبه تحتانی کورتکس در محاذات خط میانی میدان میکروسکوپی قرار داده می شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از در نرم افزار spss انجام پذیرفت. برای مقایسه شاخص های اندازه گیری شده شامل وزن زمان تولد، قد و وزن کلیه در نوزادان، تعداد کورپوسکل ها، نسبت حجمی کورپوسکول به کورتکس و نسبت حجمی کورتکس به مدولا بین گروه های مختلف از آزمون های ANOVA و Tukey استفاده شد.

یافته ها

هیچیک از حیوانات حامله ای که تحت تزریق نیکوتین قرار داشتند در طول آزمایش نمردند و بجز ۳ مورد از گروههای ۱، ۵ و ۶ که به نظر می رسد به دلیل خطا در تشخیص جفت گیری و وقوع حاملگی بوده باشد بقیه در موعد مقرر زایمان داشتند.

نتایج حاصل از اندازه گیری قد و وزن نوزادان و نیز وزن کلیه ها در گروههای مختلف در جدول ۱ آمده است. وزن نوزادان در گروه ۳ (نیکوتین ۶ میلی گرم در هر کیلوگرم) به طور معنی داری در مقایسه با گروه شاهد پایین تر بوده است($p<۰/۰۰۱$). همچنین نوزادان گروه ۲ (نیکوتین ۳ میلی گرم در هر کیلوگرم) و گروه ۳ بطور معنی داری قد کوتاه تری داشتند($p<۰/۰۵$). وزن کلیه ها در گروههای ۱ و ۲ تفاوتی با گروه شاهد نداشته است در حالی که کلیه ها در گروه ۳ بطور معنی داری سبک تر بوده اند($p<۰/۰۵$).

از لحاظ ظاهری هیچیک از کلیه ها نمای ناهنجار نداشتند. همچنین در بررسی هیستولوژیک اختلالی در ساختمان بافتی کلیه ها مشاهده نشد.

یافته های مربوط به شاخص های مرفومتریک کلیه ها در نوزادان موش های صحرایی تحت آزمایش در جدول ۲ آمده است.

Archive of SID

www.SID.ir

تعداد کورپوسکول ها به طور معنی داری در هر سه گروه تجربی در مقایسه با گروه شاهد کاهش نشان می دهد($p<۰/۰۰۰۱$). اما نسبت حجمی کورپوسکول ها به کورتکس و نیز نسبت حجمی کورتکس به مدولای کلیه در گروههای تجربی و شاهد تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد.

جدول ۱. مقایسه میانگین قد و وزن زمان تولد و وزن کلیه در گروه های مختلف مورد آزمایش

گروهها / شاخص	وزن زمان تولد نوزادان (گرم) Mean±SE	قد (سانتیمتر) Mean±SE	وزن کلیه در نوزادان در زمان تولد (گرم) Mean±SE
گروه اول n=۲۳ ۱mg/kg/day	۵/۹۶±۰/۱۶	^{a}۶/۴۹±۰/۱۹	۰/۰۳۰۷±۰/۰۰۱
گروه دوم n=۲۱ ۳mg/kg/day	۵/۹۲±۰/۲۶	^{b}۶/۱۴±۰/۰۶	۰/۰۲۹۸±۰/۰۰۱
گروه سوم n=۲۴ ۶mg/kg/day	^{a}۵/۵۵±۰/۴۵	^{b}۲,۶±۰/۰۶	^{a}۰/۰۳۰۳±۰/۰۰۱
گروه کنترل (نرمال سالین) n=۲۳	^{b}۶/۲۲±۰/۱۴	^{a}۶/۸۳±۰/۰۵	^{b}۰/۰۳۳۱±۰/۰۰۱

ab حروف غیریکسان در یک ستون نشان دهنده اختلاف معنی دار می باشد ($p<۰/۰۵$).

جدول ۲. تعداد کورپوسکول، نسبت حجمی کورپوسکول ها به کورتکس و نسبت حجمی قشر به مدولای کلیه نوزادان موش های صحرایی تحت تزریق نیکوتین و نرمال سالین

گروهها / شاخص	تعداد کورپوسکولها در هر میدان میکروسکوپی Mean±SE	نسبت حجمی کورپوسکولها به قشر Mean±SE	نسبت حجمی کورپوسکول به مدولا Mean±SE
گروه اول ۱mg/kg/day	^{a}۳۶/۸±۵۵	۰/۰۶۳±۰/۰۰۵	۱/۳±۰/۱۷
گروه دوم ۳mg/kg/day	^{a}۳۵/۳±۶/۹	۰/۰۵۹±۰/۰۰۶	۱/۳۴±۰/۱۲
گروه سوم ۶mg/kg/day	^{a}۳۵/۳±۶/۸	۰/۰۵۹±۰/۰۰۴	۱/۲±۰/۰۴
گروه کنترل (نرمال سالین)	^{b}۴۷/۸±۸/۹	۰/۰۵۳±۰/۰۰۳	۱/۴۵±۰/۱۵

ab حروف غیریکسان در یک ستون نشان دهنده اختلاف معنی دار می باشد. ($p<۰/۰۰۰۱$).

بحث و نتیجه گیری

نیکوتین که فراوان ترین آلکالوئید موجود در دود توتون می باشد ماده ای سمی است که حلالیت آن در چربی بالا می باشد

Archive of SID

www.SID.ir

و در نتیجه به سهولت می تواند از غشای سلولی عبور کرده و وارد سلول ها شود. یافته های این مطالعه نشان داد که در موش

صحرایی، نوزادانی که در طول دوره حیات داخل رحمی در معرض نیکوتین قرار داشتند دچار اختلال رشدی شده و وزن و قد زمان تولد شان به طور معنی داری کاهش پیدا کرد. این تاثیر وابسته به دز می باشد به گونه ای که در دز ۱ میلی گرم قد و وزن نوزادان تفاوتی را با گروه شاهد نشان نمی دهد، در دز ۳ میلی گرم قد نوزادان بطور معنی داری کم تر از گروه شاهد بوده ولی وزنشان تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد و بالاخره در گروه ۶ میلی گرم هم قد و هم وزن نوزادان در مقایسه با گروه شاهد کاهش داشته است. در بیشتر گزارشات قبلی نیز تاثیر سوء نیکوتین بر رشد عمومی بدن در نوزادان موش صحرایی که در دوران حاملگی در معرض این ماده با دز ۴ میلی گرم در هر کیلو وزن (۴) و دز ۶ میلی گرم در هر کیلو وزن(۱۷) دز ۱/۶۷ میلی گرم در هر کیلو وزن (۱۱) قرار داشتند، مورد تاکید قرار گرفته است.اما در مقابل برخی دیگر از مطالعات چنین تاثیری را مورد تایید قرار ندادند(۸و۵) تصور می شود شرایط مختلف از جمله دز نیکوتین مورد استفاده در توجیه تفاوت های گزارش شده قابل اشاره باشد. تا آنجا که ما بررسی کردیم مطالعه ای که در آن اثر دزهای مختلف با هم مقایسه شده باشد انجام نشده است. همانگونه که یافته های این مطالعه نشان داد به نظر می رسد در دوز های پایین تاثیر نیکوتین بر رشد عمومی جنین قابل توجه نمی باشد اما با بالا رفتن دز این تاثیر خود را نشان می دهد. باید توجه داشت که دز ۶ میلی گرم در هر کیلو وزن در موش های صحرایی تقریبا همان سطحی از نیکوتین را در پلاسما ایجاد می کند که در افراد سیگاری شدید (Heavy Smoker) دیده می شود(۲).

یافته های این مطالعه همچنین نشان داد که قرار گرفتن در معرض نیکوتین در دوره حیات داخل رحمی می تواند دارای اثر سوء و سمی بر تکوین کلیه باشد. چنانکه وزن کلیه ها در نوزادانی که در معرض نیکوتین با دوز ۶ میلی گرم قرار داشتند در مقایسه با گروههای دیگر سبک تر بوده است. همچنین تعداد دانه های مالپیگی (Corpuscles) در تمامی گروههای مورد در مقایسه با گروه شاهد کم تر بوده است. تا آنجا که ما جستجو نمودیم گزارشی را که به مطالعه اثر نیکوتین بر تکوین کلیه پرداخته باشد پیدا نکردیم. اما در برخی مطالعات گذشته نگر گزارش شده است که بین مصرف سیگار توسط مادران حامله و بروز ناهنجاری کلیوی در نوزادان آنها ارتباط وجود دارد(۱۵و۱۴). همچنین گزارش شده که بین وزن کم هنگام تولد و کوچک تر بودن کلیه و تعداد کمتر گلومرول در آن ارتباط وجود دارد(۱۸). تاثیر سوء نیکوتین بر تکوین کلیه می تواند از را های مختلفی صورت پذیرد. نیکوتین ممکن است باعث کاهش ویتامین A در خون فتوس شود در حالی که ویتامین A در نفروژنز از اهمیت کلیدی برخوردار است(۱۸). یکی از ترکیبات حاصل از متابولیزه شدن نیکوتین در کبد اکسید n– نیکوتین (Nicotine – N – Oxide) می باشد(۱) این ترکیب یک اکسیدانت نسبتا قوی می باشد. شاید بخشی از اثرات نامطلوب نیکوتین بدلیل اثرات اکسیدانتی ترکیب مزبور باشد(۱۰).

نیکوتین ممکن است با تغییر آنزیم Ornithine decarboxylase که یک فاکتور مهم دخیل در تزاید سلولی است بر رشد عمومی فتوس و نیز رشد اعضای مختلف اثر سوء بگذارد(۶). در فرایند تکوین اعضای مختلف جنین آپوپتوز از اهمیت بسزایی بر خوردار است.برخی مطالعات نشان داد که نیکوتین باعث مهار آپوپتوز و القاء نکروز از طریق کاهش میزان ATP داخل سلول می گردد (۱۹). شاید بتوان بخشی از اثرات نامطلوب نیکوتین در رشد عمومی فتوس و نیز تکوین اعضای جنینی را به مکانیسم مزبور نسبت داد.

لذا از یافته های فوق می توان این چنین نتیجه گیری نمود که نیکوتین رشد عمومی فتوس را دچار اختلال می کند. اما اثرات تراتوژنیک آن بر کلیه ها نسبتا خفیف می باشد. با وجود این نمی توان آن را نادیده گرفت، چرا که نیکوتین می تواند باعث پیدایش کلیه هایی کوچک تر و با تعداد نفرون کم تر شود.

****

References

Archive of SID

www.SID.ir

1. Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. Clinic Dermatol 1998; 16(5): 557 – 64.

2. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: Which one is worse? J Pharmacol Exper Ther 1998; 285(3): 931–45.

3. Seller MJ, Bnait KS. Effects of tobacco smoke inhalation on the developing mouse embryo and fetus. Reprod Toxicol 1995; 9(5): 449–59.

4. Tachi N, Aoyama M. Effect of cigarette smoke and carbon monoxide inhalation by gravid rats on the conceptus weight. Bull Environ Contam Toxicol 1983; 31(1): 85 – 92.

5. Sobrain SK, Ali SF, Slikker W, Holson RR. Interactive effects of prenatal cocaine and nicotine exposure on maternal toxicity, postnatal development , and behavior in the rat. Mol Neurobiol 1995; 11(1-3): 121–43.

6. Cutler AR, Wilkerson AE, Gingras JL, Levin ED. Prenatal cocaine and/or nicotine exposure in rats: Preliminary findings on long- term congnitive outcome and genital development at birth. Neurotoxicol Teratol 1996; 18(6): 635–43.

7. Collet M, Beillard C. Consequences of smoking on fetal development and risk of intrauterine growth retardation or in utero fetal death (abstract). J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005; 34(1): 135-45.

8. Paz R, Barsness B, Martenson T, Tanner D, Allan AM. Behavioral teratogenicity induced by nonforced maternal nicotine consumption. Neuropsychopharmacology 2006; 22: [Epub ahead of print].

9. Slawecki CJ, Thomas JD, Rilev EP, Ehlers CL. Neonatal nicotine exposure alters hippocampal EEG and event-related potentials (ERP_s) in rats. Pharmacol Biochem Behav 2000; 65(4): 711–18.

10. Maritz GS, Van Wyk G. Influence of maternal nicotine exposure on neonatal rat lung structure: Protective effect of ascorbic acid. Comp Biochem Physiol Pharmacol Toxicol Endocrinol 1997; 117(2): 159–65.

11. Saad AY, Gartner LP, Hiatt JL. Teratogenic effects of nicotine on palate formation in mice. Biol Struct Morphog 1990–1991; 3(1): 31–5.

12. Evereklioglu C, Alasehirli B, Sari I, Cengiz B, Bagci C. Effect of nicotine exposure during gestation on neonatal rat crystalline lenses. Eye 2004; 18(1): 67-73.

13. Morales Suarez Varela MM, Varela MS, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use and congenital malformation. Obstet Gynecol 2006; 107(1): 97-105.

14. Li DK, Mueller BA, Hickok DE. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies. Am J Public Health 1996; 86(2): 249-53.

15. Kallen K. Maternal smoking and urinary organ malformations. Int J Epidemiol 1997; 26(3): 571-4.

16. Howard CV. Sterelogical techniques in biological electron microscopy, in biophysical electron microscopy. Basic concepts and modern techniques, Ed Hawkes PW and Valdre U, by Academic press 1990; pp: 477-508.

17. Tachibana T, Narita H, Ogawa T, Tanimura T. Using postnatal age to determine test dates leads to misinterpretation when treatments alter gestation length: results from a collaborative behavioral teratology study in Japan. Neurotoxicol Teratol 1998; 20(4): 449-57.

Archive of SID

www.SID.ir

18. Claudie MB, Thierry G, Jose V, Evelyne M, Nicole F, Martine LP. Nephron number: variability is the rule: causes and consequences. Lab Invest 1999; 79(5): 515-36.

19. Sugano N, Ito K. Nicotine switches the form of H2O2-induced cell death from apoptosis to necrosis in U937 cells. Immunol lett 2000; 72(3): 163-6.

Archive of SID

www.SID.ir

* آدرس نویسنده مسئول: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه آناتومی، تلفن: ۳۲۴۹۱۱۵-۰۱۵۱.
amalekshah@gmail.com

Archive of SID

www.SID.ir