



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

**NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR OLARAK KULLANILAN
'DEXKETOPROFEN TROMETAMOL'ÜN ERKEN DÖNEM TAVUK
EMBRYOLARI ÜZERİNDEKİ EMBRİYOTOKSİK VE
TERATOJENİK ETKİLERİ**

Araş. Gör. Dr. Şakir AYDOĞDU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOK

KAHRAMANMARAŞ/2019



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR OLARAK KULLANILAN
‘DEXKETOPROFEN TROMETAMOL’ÜN ERKEN DÖNEM TAVUK
EMBRİYOLARI ÜZERİNDEKİ EMBRİYOTOKSİK VE
TERATOJENİK ETKİLERİ

Araş. Gör. Dr. Şakir AYDOĞDU
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOK

KAHRAMANMARAŞ/2019

TEŞEKKÜRLER

Öncelikle beni dünyaya getirip her zaman doğru ve dürüst olmayı öğreten, bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli Annem ve Babama,

Tez konusunda beni hiç sıkıştırmadan tezi hazırlamamı sağlayan ve engin tecrübesiyle bana her zaman bir ağabey olan tez hocam sayın Dr. Öğretim Üyesi Abdullah Tok'a,

Tez fikrimin oluşmasını sağlayan ve verdiği fikirlerle beni aydınlatan değerli Doç. Dr. Tolga Ertekin Ağabeyim 'e

Nöroşirurji bölümünden hem bilgi hem de tecrübe olarak derya deniz olan ve tezi hazırlarken en ince ayrıntısına kadar düşünüp bana yol gösteren çok değerli ağabeyim Dr. Öğr. Üyesi Kutsal Devrim Seçinti Hocam' a ve kardeşi çok değerli patoloji uzmanı Dr. Öğr. Üyesi İlke Evrim Seçinti Hanım' a

Sayesinde retroperiton hakimiyeti kazandığım, tecrübeleriyle bizi aydınlatan, sayısız başarılarla imza atmış ana bilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Kadir Güzin'e

Kliniğimizde emeği geçen; Prof. Dr. Hakan Kıran, Prof. Dr. Neşe Yücel'e ve halen Kliniğimizde görevli Prof. Dr. Deniz Cemgil Arıkan, Doç. Dr. Murat Bakacak, Doç. Dr. Alev Özer, Doç. Dr. Bülent Köstü, Dr. Öğr. Üyesi Selim Karaküçük ve Dr. Öğr. Üyesi Uğurkan Erkayran Hocalarım' a,

Gaziantep Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde öğretim görevlisi olan Doç. Dr. Mete Gürol Uğur'a

Ayrıca kliniğimizde çalışmış ve bende emekleri geçen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize,

Ve

Mesai bitiminde eve gitme nedenim olan, 10 yıldır iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan, Yiğit Halil ve Mazhar Uras' ımın annesi, başarılı ingilizce öğretmeni sevgili eşim Canan Aydoğdu' ya

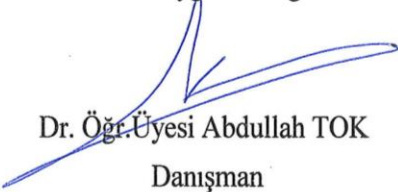
sonsuz TEŞEKKÜRLERİMİ bir borç bilirim...

Dr.Şakir Aydoğdu

Kahramanmaraş / 2019

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA
(Tez Onay Formu)

Arş. Gör. Dr.Şakır AYDOĞDU tarafından hazırlanan“Non Steroid Anti İnflamatuar Olarak Kullanılan “Dexketoprofen Trometamol”ün Erken Dönem Tavuk Embriyoları Üzerindeki Embriyotoksik ve Teratojenik Etkisi” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.


Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOK
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 17/10/2019... tarihinde kabul edilmiştir.

Öğretim Üyesi Adı Soyadı	Anabilim Dalı	İmza:
Başkan Prof. Dr.Kadir GÜZİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Ün.	
Üye Dr. Öğr.Üyesi Abdullah TOK	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kahramanmaraş Sütçü İmam Ün.	
Üye Doç Dr. Mete Gürol UĞUR	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gaziantep Üniversitesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ... / 201...


Prof. Dr. Mehmet BEKERCİOĞLU
Dekan

Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

**NONSTEROİD ANTI İNFLAMATUAR OLARAK KULLANILAN
'DEXKETOPROFEN TROMETAMOL' ÜN ERKEN DÖNEM TAVUK
EMBRYOLARI ÜZERİNDEKİ EMBRİYOTOKSİK VE TERATOJENİK
ETKİLERİ
(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

Dr. Şakir AYDOĞDU

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

EKİM 2019

ÖZET

Amaç: İnsanlar gün geçtikçe farklı kimyasal maddelere maruz kalmakta ve bunların sayısı her geçen gün artarak devam etmektedir. Gebelikte zaman zaman anne adayının kullanmak zorunda kaldığı ilaçlar söz konusu olabilmektedir. Ağrı kesiciler bu ilaçlardan bazılarıdır ve pek çok ağrı kesici özellikte preparatın gebeliğin erken döneminde kullanılmasına bağlı olarak fetüste çeşitli problemler yapabildiği bilinmektedir. Bu çalışmada da ağrı kesici olarak sıklıkla kullanılan ve her çeşit hasta profili tarafından kolaylıkla elde edilip kullanılma ihtimali deksketoprofen trometamol (DKT)' ün olası bir gebelik durumunda erken dönemde teratojen etkilere yol açıp açmayacağına ilişkin daha fazla bilgi sahibi olmak amacıyla inceleme ihtiyacı hissettik. Bu hususta bu preparatın üretici firma veritabanlarında infertilite sorunu olanların kullanımının sakıncalı olduğu ile ilgili veriler olması nedeniyle teratojen etkileri olduğunu düşünüp araştırmayı düşündük. Bunu da gebe bir insanda denemenin zorlukları ve etik problemleri nedeniyle çalışmanın tavuk embriyoları üzerinde yapılmasına karar verdik.

Yöntem: Çalışmada 96 adet (60 ± 5 gr) spesifik, patojen içermeyen Broiler cinsi döllenmiş tavuk yumurtası kullanıldı. Çalışma kendi içerisinde 2 ayrı çalışma olarak kurgulandı. İlk aşamada, etken maddenin infertiliteye etkisinin araştırılması planlandı. Bu amaçla, deney gününe kadar ortalama $+18^{\circ}\text{C}$ ' de bekletilmiş olan patojen olmayan 36 tavuk yumurtası iki eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubuna ($n= 18$) ise aynı hacimde %0.9'luk steril serum fizyolojik çözeltisi yine aynı yöntemle uygulandı. Denek grubuna ise ($n= 18$), 1.43 mg/kg (100 mg/70kg) dozunda dexketoprofen 100 μL hacminde uygulandı (0.086 mg/yumurta) .

Çalışmanın 2. Aşamasında ise DKT' nin erken dönem tavuk embriyoları üzerindeki teratojenik etkileri araştırıldı. Uygun inkübasyon koşulları sağlandıktan sonra, önceden belirlenen dozlarda inkübasyon gününde 3 farklı dozda Dexketoprofen Trometamol

uygulaması yapıldı ve insanda 1.trimester'e denk gelen zamanda, yani inkübasyonun 7.günü sonunda embriyolar hem morfometrik hem de histopatolojik parametreler açısından incelendi. Açılan yumurtalar gelişim aşamaları açısından Hamburger-Hamilton Tavuk Embriyo Sınıflandırma Sistemi esas alınarak değerlendirildi. Ayrıca tüm embriyolar embriyo canlılığı, nöral tüpün kapalı olması, açık olması, anensefali, ensefalosel, gastroşizis, extremité anomalileri, maksillofasiyal anomaliler ve embriyolojik gelişimin yetersiz olması gibi teratojenite parametreleri göz önünde tutularak değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel olarak SPSS V22.0 programı ile analiz edildi.

Bulgular: İlaç verilen grupta verilmeyen gruplara göre embriyotoksisite ve teratojenite açısından anlamlı fark vardı. DKT verilen gruplarda embriyotoksisitenin arttığı görüldü. Ayrıca supratherapötik dozda 2 adet (anensefali ve gastroşizis) morfolik anomali tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda grupların istatistiksel analizinde dexketoprofen trometamol (DKT)'ün artan dozlarda embriyotoksik ve teratojenik etkisinin olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, dexketoprofen trometamol, tavuk embriyosu, teratojenite, embriyotoksisite

Sayfa Adedi: 80

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Abdullah TOK

**EMBRIOTOXIC AND TERATOGENIC EFFECTS OF DEXKETOPROFEN
TROMETAMOL USED AS NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY ON EARLY
CHICKEN EMBRYOS**

(Specialization Thesis)

MD Şakir AYDOĞDU

**KAHRAMANMARAS SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

OCTOBER 2019

ABSTRACT

Objective: People are exposed to different chemicals day by day and their number is increasing day by day. The expectant mother may have to take medication from time to time during pregnancy. Painkillers are some of these drugs and it is known that many painkillers can cause various problems in fetus due to the use of the preparations in early pregnancy. We also conducted this study in order to have more information about whether dexketoprofen trometamol (DCT), which is frequently used as a painkiller and is easily obtained and used by all kinds of patient profiles, will cause teratogenic effects in the early period of a possible pregnancy. In this regard, we thought to investigate teratogenic effects of this preparation since there are data in the manufacturer's databases that the use of infertility problems is objectionable. We decided that the study should be performed on chicken embryos because of the difficulties and ethical problems of trying this in a pregnant person.

Materials and Method: In this study, 96 (60 ± 5 gr) specific, pathogen-free Broiler type fertilized chicken eggs were used. The study was designed as two separate studies. In the first stage, it was planned to investigate the effect of the active substance on infertility. For this purpose, 36 non-pathogenic chicken eggs which were kept at + 18°C until the experiment day were divided into two equal groups. The same volume of sterile saline solution of 0.9% was applied to the control group (n = 18). In the subject group (n = 18), dexketoprofen was administered in a volume of 100 µL (0.086 mg / egg) at a dose of 1.43 mg / kg (100 mg / 70 kg). In the second stage of the study, teratogenic effects of DCT on early chicken embryos were investigated. After appropriate incubation conditions, 3

different doses of Dexketoprofen Trometamol were applied on the predetermined day of incubation and embryos were examined for both morphometric and histopathological parameters at the time corresponding to the 1st trimester, ie at the end of the 7th day of incubation. Hatched eggs were evaluated according to Hamburger-Hamilton Chicken Embryo Classification System. In addition, all embryos were evaluated by considering teratogenicity parameters such as embryo viability, neural tube closed, open, anencephaly, encephalocele, gastrochisis, extremity anomalies, maxillofacial anomalies and inadequate embryological development. The results were analyzed statistically with SPSS V22.0 program.

Results: There was a significant difference in embryotoxicity and teratogenicity in the drug-treated group compared to the non-treated groups. Embryotoxicity was increased in DKT groups. In addition, two morphological anomalies (anencephaly and gastro-schisis) were detected in the suprathrapy dose.

Conclusion: In our study, it was determined that dexketoprofen trometamol (DKT) had embryotoxic and teratogenic effects in increasing doses.

Keywords: Pregnancy, dexketoprofen trometamol, chicken embryo, teratogenicity, embryotoxicity

Page Number: 80

Advisor: Asst. Prof. Dr. Abdullah TOK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Teratojenite ve Teratojenik Etki Mekanizmaları	3
2.1.1. Teratojenite ile ilgili tanımlar.....	3
2.1.2.Teratojenite Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Embriyonun gelişme dönemlerine göre teratojen ajana duyarlılığın değişmesi	4
2.1.4. Teratojenik etki mekanizmaları.....	5
2.2. Teratojen Etkili İlaçlar ve Yol Açtığı Anomaliler	6
2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı	8
2.3.1. Gebelerde fizyolojik değişiklikler.....	10
2.3.2. Gebelikte ilaç kullanımına ilişkin sınıflandırma sistemleri	11
2.3.3. Gebelik kategorilerine göre ilaçların sınıflandırılması	15
2.3.4. Gebelikte NSAİİ kullanımı	20
2.4. Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar	21
2.4.1. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması.....	21
2.4.2. Dexketoprofen.....	22
2.4.3. Dexketoprofen trometamol (DKT)	22
2.4.4. Dexketoprofen trometamol yan etkileri	23
3. TAVUKLARDA EMBRİYONİK GELİŞİM.....	24
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4.1. Gereç	40
4.1.1. Embriyolar.....	40
4.1.2. Laboratuar koşulları	40
4.1.3. İnkübatör	42
4.2. Yöntem.....	42

4.2.1. Air Sac Injection (Hava Kamarası Enjeksiyonu).....	42
4.2.2. İnkübatör değerleri	44
4.2.3. Yumurtaların gruplandırılması ve ilaç dozu ayarlaması	44
4.2.4. Embriyoların makroskopik incelemesi ve morfometrik ölçümleri	46
4.2.5. Morfolojik ve histopatolojik inceleme	47
4.2.6. İstatistiksel analiz	47
5.BULGULAR	48
5.1. Histopatolojik İnceleme Sonuçları.....	54
6. TARTIŞMA.....	56
7. SONUÇ.....	60
8. KAYNAKLAR.....	62
9. TABLO LİSTESİ	71
10. ŞEKİL LİSTESİ	72
11. RESİM LİSTESİ	73
12. EKLER LİSTESİ.....	75
EKLER	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
DKT	: Dexketoprofen Trometamol
DS	: Diklofenak Sodyum
H&H	: Hamburger Hamilton
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
İM	: İnamüsküler
NTD	: Nöral Tüp Defekti
SPF	: Özel patojen bulunmayan (specific pathogen free)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
ADEC	: Australian Drug Evaluation Committee
FASS	: Pharmaceutical Specialties in Sweden
NSAİİ	: Non Steroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
ACE	: Angiotensin converting enzyme
VSD	: Ventriküler septal defect
DES	: Dietilstilbestrol
GÖR	: Gastro özofageal reflü
TERIS	: Teratojen Bilgi Sistemi
MEDLINE	: Medical Literature Analysis and Retrieval System
COX	: Siklooksijenaz

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişen dünya düzeninde insanoğlunun karşılaştığı kimyasallar, ilaçlar ve çevre kirleticileri giderek artmaktadır. Bu kimyasal maddelerin embriyotoksik veya teratojenik etkileri konusunda yeterli araştırma yapılması, gebelikte fetüsün başına neler gelebileceği ve alınması gereken tedbirler açısından önem arz etmektedir. Araştırmacılar bu amaca yönelik çeşitli çözümler üretmeye çalışmışlardır. Gebelerde ilaçların prospektif etkilerine yönelik yapılacak çalışmalar etik sorunlar nedeniyle tüm dünyada sınırlıdır. Bu sebeple araştırmalarda sıçan, fare, tavşan, gine domuzu, köpek, domuz, koyun gibi genel kabul görmüş çeşitli deney hayvanları kullanılmıştır (1,2).

Ancak bilinen hayvan deneylerine alternatif olabileceği düşünülen ve daha etik bir yöntem olduğuna inanılan tavuk ve balık embriyoları ile yapılan çalışmalar bu türden araştırmalar için çok daha uygun modellerdir. Eski tarihlere bakıldığında 1994 ve 1997 yılında yapılan bir çalışmada erken dönem tavuk embriyolarının acı hissini geliştmediği konusuna dikkat çekilerek, bu nedenle kanatlı yumurtalarının araştırmalarda diğer hayvan deneylerine önemli bir alternatif olabileceğinin altı çizilmiştir (3,4).

Teratojenite ve embriyotoksisite çalışmaları söz konusu olduğunda pek çok memeli deney hayvanının kullanıldığı görülse de, uygulama kolaylığı, hızlı sonuç alınması, daha ekonomik olması ve etik kurul gerekmemesi gibi sebeplerle son yıllarda zebra balıklarının (5) ve başta tavuk olmak üzere çeşitli kanatlıların embriyoları (döllenmiş yumurtaları) giderek daha popüler olmaya başlamıştır. Kanatlı embriyoları söz konusu olduğunda tavuk embriyoları literatürdeki en geniş çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Çalışmamızı tavuk embriyoları üzerinde yapmamızın sebeplerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

- 1- Çalışma 3.trimesterden önce sonlandırıldığında tavuk embriyoları deney hayvanı statüsüne girmemektedir. Çünkü bu döneme kadar embriyonun acı duyusunun henüz gelişmediği kabul edilmektedir. Bu nedenle de etik kurul izni alınmasına gerek duyulmamaktadır.
- 2- Çalışmayı yapmak için deney hayvanı kullanımı ile ilgili sertifika gerektirmemektedir.
- 3- Maliyeti; fare, sıçan veya tavşana kıyasla çok daha düşüktür.
- 4- Hareketsiz yapılar oldukları için deneyin kontrol altında tutulması çok daha kolaydır. Bu da deneydeki hata payını düşürmektedir.
- 5- Çalışmanın en fazla 15 gün içerisinde tamamlanması büyük bir avantajdır.

- 6- Deneysel hayvanların kullanımını ile ilgili klavuzlarda geçen “eğer mümkün ise çalışmanın deneysel hayvanı kullanılmadan yapılması” maddesi ile uyumludur.
- 7- Hayvan deneylerinde olduğu gibi anne konumundaki deneğe her hangi bir işlem yapılmıyor olması etik açıdan çok daha makuldür.
- 8- Embriyonun annenin beslenme ve bakım şartlarından etkilenmeyecek olması

Yukarıda sayılan nedenlerden dolayı çalışmanın tavuk embriyoları ile yapılmasına karar verilmiştir.

Literatüre bakıldığında nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hakkında bazı çalışmalar (6,7) olmasına rağmen sıklıkla kullanılan dexketoprofen trometamol’ün embriyolar üzerindeki etkilerini inceleyen daha önceden yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

Sıklıkla ağrı kesici olarak kullanılan NSAİİ ların prospektüs bilgilerinde infertilite şikayeti olanların ilacı dikkatli kullanması ile ilgili uyarılar olması da bizi ayrıca olası embriyotoksisite ve teratojenite risklerine karşı araştırma yapmaya sevk etmiştir.

Kadınlar genel olarak hamilelik döneminde aşağıda ki 4 nedenden dolayı ilaç kullanma ihtiyacı hissederler;

- Gebe olduğunu bilmeden alanlar
- Gebelikte takviye amacıyla verilen ilaçları kullananlar
- Kronik hastalığı sebebiyle hastalığına özgü ilaçları kullananlar veya
- Gebelikte yeni ortaya çıkan bir hastalık nedeniyle ilaç başlanma ihtiyacı olan hastalardan oluşur.

Yukarıdaki sebeplerden ilkinde olduğu gibi çoğu kadın bir sonraki menstrüel kanamasının olmaması üzerine gebe olup olmadığını araştırma gereksinimi hissetmektedir. Yapılan gebelik testleri pozitif geldiğinde ise gebeliğin ilk bir ayı geride kalmış ve herhangi bir ilaca maruz kalmış olabilmektedir. Bu sebeple karşılaşılan bu ilaçların veya kimyasal maddelerin teratojenik etkisinin bilinmesi gebelik döneminde kullanımının ne kadar güvenli veya riskli olduğunu ortaya koymak adına oldukça önemlidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Teratojenite ve Teratojenik Etki Mekanizmaları

2.1.1. Teratojenite ile ilgili tanımlar

Teratojen: Embriyolojik ve fetal dönemlerde karşılaşılması durumunda fetüsün morfolojik gelişimini bozan ve çeşitli patoloji ve anomaliler oluşturan bazı bakteriler ve virüsler, kimyasallar, fiziksel faktörler, çevresel ajanlar veya ilaçlara verilen isimdir (8).

Teratojenesis: Kadınlarda hamilelik döneminde maruz kalınan çeşitli maddelerin (ilaç, radyasyon, v.s.) plasentadan fetal dolaşıma geçip fetüste gelişim veya şekil bozukluklarına ve hatta ölüme kadar gidebilen durumlara neden olmasına denir (8).

Teratoloji: Teratojenlere maruziyet sonrası meydana gelen doğumsal anomalileri inceleyen bilim dalıdır (8).

2.1.2. Teratojenite Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri 'nde bildirildiği üzere tüm doğumların %3' ü anomalili ve bir yıldaki anomalili doğan bebek sayısı ise 120,000 civarındadır (9). İlaç kullanımı nadir görülen bir doğum kusuru nedenidir, ancak bazı ilaçlar doğum kusuru geliştirme olasılığını artırabilir (10). Doğumların çoğunda fetal teratojenik etkinin sebebi belli değil iken, dörtte birinde genetik faktörlere, %10'unda çevresel etkenlere, %3'ünde kromozomal anomalilere ve %3'ünde de gebelikte karşılaşılan ilaç, enfeksiyon ve radyasyon gibi etkenlere bağlı olduğu belirtilmiştir (10). Doğum sonrası ilk bir yılda anomali nedenleri arasında ilaçlar sadece %1'lik kısmı işgal eder (11). Bu oran ilk bakışta az gibi görünse de ilaca maruz kalımın önlenemez ya da kontrol altına alınabilir bir neden olduğu düşünüldüğünde %1'lik oranın önemi artmaktadır. Fransa'da kadınların hamilelik döneminde nerdeyse tamamında (%99) en az bir ilaç kullandığı bir çalışmayla gösterilmiştir (12).

Tablo 1. Doğum sonrası ilk 1 yılda gözlenen anomali nedenleri (10,13).

Olası Nedenler	Görülme Sıklığı(%)
Bilinmeyen Sebepler.....	65-75
Poligenik	
Teratojenlerin etkileşimleri	
Gelişim hataları	
Multifaktöriyel (genler ve çevresel etkileşim)	
Genetik	15-25
Otozomal ya da cinsiyete bağlı genetik hastalıklar	
Kromozomal bozukluklar	
Yeni mutasyonlar	
Çevresel.....	10
Maternal alkol bağımlılığı, Diabetes Mellitus, Endokrinolojik Bozukluklar, Sigara,ve Düzensiz ve yetersiz beslenme.....	4
Enfeksiyonlar: Kızamıkçık, Toksoplazma, Sifiliz, Herpes simpleks (HSV), Sitomegalovirüs (CMV), Varisella zoster (VZV), Parvo virüs 19.....	3
Mekanik sorunlar: Amniyotik Band Sendromu, kordbasısı.....	1-2
Kimyasallar, ilaçlar, yüksek doz radyasyon, yüksek ateş.....	< 1

2.1.3. Embriyonun gelişme dönemlerine göre teratojen ajana duyarlılığın değişmesi

İnsanlarda gebelik süresi ortalama 280 gündür. Fetal dönemden önceki dönemlere embriyonel dönem adı verilir ve ortalama 60 gündür. Organogenezis en çok bu dönemde gerçekleşir (8).

Embriyonel dönemin aşamaları aşağıda verilmiştir:

1. Blastokist oluşumu (preimplantasyon): Fertilizasyonu takip eden ilk 5-8 günlük dönemdir (13).

2. İmplantasyon: Fertilizasyondan sonraki 8–13. gün arasını kapsar. Bu ilk 2 dönemde de genellikle “hep ya da hiç kuralı” geçerlidir (14). Bu kurala göre embriyo, ya normal gelişimini sürdürür ya da ölür ve rezorbsiyona uğrar.

3. Erken post-implantasyon: İmplantasyondan sonra nöral plağın oluşumuna kadar olan dönemdir. Gebeliğin 14–17. günlerini kapsar. Hücrelerin bölünme ve

Plasentadan geçişler pasif difüzyon kurallarına göre meydana gelir. Bu sebeple lipid/su partisyon katsayısı yüksek, küçük moleküllü ve noniyonize bileşiklerin plasental geçişi kolay olur. Ayrıca kişinin yaş, vücut ağırlığı, cinsiyeti, ilacın vücuda alınma şekli, zamanı, çevresel etmenler ve beslenme ile genetik faktörler ilaçların farmakokinetiğini belirleyen diğer nedenlerdir. Bazı maddelerin ise kendileri teratojenik olmayıp metabolitleri teratojenik etki gösterebilirler (8,13).

James Wilson Teratoloji El Kitabında 1977'de yayınladığı altı teratoloji ilkesi önerdi. Tanımladığı altı ilke şunlardır (17);

1. Teratogeneze duyarlılık, embriyonun genotipine ve çevresel faktörlerle nasıl etkileşime girdiğine bağlıdır.
2. Teratojenik ajanlara duyarlılık, maruziyet sırasında hangi gelişim aşamasında olduğuna göre değişir.
3. Teratojenik ajanlar, anormal embriyojenezi başlatmak için hücre ve doku gelişimi üzerinde spesifik yollarla hareket eder.
4. Anormal gelişimin son belirtileri fonksiyonel bozukluk, büyüme geriliği malformasyon ve ölümdür.
5. Olumsuz çevresel etkilerin, gelişmekte olan dokulara maruziyeti, ajanın yapısına bağlıdır.
6. Anormal gelişimin belirtileri doz miktarı arttıkça artar (17).

2.2. Teratojen Etkili İlaçlar ve Yol Açtığı Anomaliler

İlaç kullanımı sonrasında meydana gelen fetal anomaliler her geçen gün artmaktadır. Teratojenik etkili ilaçlar uzunca bir liste oluşturmaktadır. Bilinen ilk teratojenik ajan talidomidir (18). Bu ilacı kullanan gebelerin beşte birinde doğumsal fetal anomali meydana gelmiştir (Tablo2).

Epilepsisi olan gebelerde fenitoin kullanımı sonrası fetal anomali gelişim riski %1 olsa da bu oran önemli olup aileler bu konuda anlaşılır ve kapsamlı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Epilepsili gebelerin tedavisini planlarken fetal anomali yapmayan ajanlar tercih edilerek bu risk ortadan kaldırılmalıdır. Bu yüzdendir ki hangi ilaç ne kadar ve nasıl etki gösterir bilinmeli ve araştırmalar bu konuda artırılmalıdır.

Tablo 2. Teratojenik etkili olduğu bilinen çeşitli ilaçların gebelerde anomalili doğum oranları (19).

İlaç	Anomalili doğum oranı (%)
Androjenler ve androjenik progestatifler	0.3-18
Antiepileptikler	
Fenitoin	10
Valproat (Valproik asit)	1
Trimetadion	60
Antineoplastikler	
Folat antagonistleri	30
Diğer antineoplastik ilaçlar	17
Sentetik Retinoidler	20
Talidomid	20
Varfarin (Coumadin) ve diğer antikoagülanlar	7

Tablo 3. Fetus üzerine toksik etkili ilaçlar ve yaptığı toksik etkiler (10, 13, 19, 20).

İlaçlar	Etkileri
Aminopterin, Metotreksat	Büyüme gelişme geriliği, mikrosefali, meningomyelose, zeka geriliği, hidrosefali, yarı damak
Androjenler	Yüksek dozlarda dişi fetüste ilerde ses kalınlaşması, kılınma, adaleli (kaslı) vücut yapısı ve erkek fetüste hipospadias
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEİ)	2. ve 3. trimester dönemlerinde fetal böbrek kanlanması azalması ile sonlanan fetal hipotansiyon sendromu, anüri, oligohidramniyoz, pulmoner gelişim bozukluğu, kranial kemiklerde gelişim azlığı
İzoniiazid (INH) ve Para-aminosalisilik asit (PAS)	Bazı merkezi sinir sistemi (MSS) anomalilerinde artma.
Kahve (Caffeine)	Normal kullanımda teratojenite ile ilgisi kanıtlanmamıştır. Ancak yüksek miktarda maruz kalımda, abortus riskinin arttığı ifade edilir ancak bu konudaki bilgiler tartışmalıdır.
Kokain	Gebelik kayıpları

Kumarin türevleri	Nazal hipoplazi, intrauterin büyüme geriliği(İUGR)
Dietilstilbestrol (DES)	Genital anomaliler, adenozis, ergenlikte vajinanın berrak hücreli karsinomu (risk oranı 1/1000, 1/10,000)
Etil alkol	Fetal alkol sendromu, mikrosefali, zeka geriliği, İUGR, tipik fasyal dismorfogenezis, kulak anomalileri
İyonizan radyasyon (20 rad üzerindeki değerler)	Mikrosefali, İUGR , yüksek değerlerde mental retardasyon
Lityum tedavisi	Kronik kullanımda Ebstein Anomalisi ve diğer anomaliler
Minoksidil	Yeni doğanda kıllanma artışı (Hirsutizm)
Metimazol	Aplazi kutis
Misoprostol	Aterosklerozis , ekstremitte gelişim bozuklukları , Mobius sendromu
Penisilamin	kollajen bozukluğu, kutis laksa, eklemlerde hiperfleksibilite
Progestin tedavisi	Yüksek dozlarda maskülinizan etkiler
Propiltiourasil	Yenidoğanda guatr
Talidomid	Kalp anomalilerinden en sık ventriküler septal defekt (VSD) yapar. Aynı zamanda sağırılık, fokomeli ve gastrointestinal gelişim kusurları
Trimetorfin	(NTD)Nöral tüp defekti

2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı

Gebelik, ilaç tedavisinin özel bir endişe oluşturduğu özel bir fizyolojik durumdur. İlaçlar gebelikte risk oluşturabildiğinden ve tüm riskler bilinmediğinden, gebelerde mümkün olduğu kadar az ilaç kullanımı uygulanmalıdır. Çünkü hamilelik fizyolojisi, kullanılan ilaçların farmakokinetiğini etkiler ve bazı ilaçlar fetüse ulaşabilir ve zarar verebilir. Gebelikte farmakolojik tedavinin tamamen önlenmesi mümkün değildir ve bazı kadınlar sürekli ve aralıklı olarak tedavi gerektiren tıbbi durumlarla (örneğin astım, epilepsi, hipertansiyon) gebeliğe girdiklerinden tehlikeli olabilir. Ayrıca hamilelik sırasında yeni tıbbi problemler ortaya çıkabilir ve farmakolojik tedavi gerektiren hastalıklar şiddetlenebilir (örneğin migren). Hamilelik sırasında verilen bazı ilaçların doğmamış çocuğa zarar verebileceği gerçeği, tıbbi tedavide klasik sorunlardan biridir.

Günümüzde hamilelerin %80-90'nın en az bir ilaç kullandığı yapılan araştırmalarda ortaya koymuştur. Kullanılan ilaç çeşidi 1976-1978 yılları arasında ortalama 2,5 iken, 2006-2008 yılları arasında 4,2 olmuştur (23, 24, 25). Yapılan başka bir çalışmaya göre ise en çok kullanılan ilaçlar arasında ilk sıralarda antibiyotikler ve analjezikler yer almaktadır (26). Gebeliğinde yalnızca bir ilaca veya etken maddeyle karşılaşmış gebe sayısı %10'dur. İlk trimester ilaç kullanım oranı %83,6 olup bu gebelerin neredeyse tamamında gebeliğinden haberdar değilken ilaç kullandıkları bildirilmiştir (26). Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili klinik prospektif çalışmalar oldukça azdır (27). Talidomid kullanımına bağlı 1960'lı yıllarda fokomelili bir çocuk meydana gelmiştir (18). İlaçların teratojenik etkilerine ilişkin çeşitli başka örnekler bilinmektedir (Bkz. Tablo 3). İlaçların neden olduğu doğumsal anomalilerin, toplam doğumsal anomalilerin % 1'inden azını oluşturduğu belgelenmiştir (10).

Her farmakolojik tedavi müdahalesi ayrı ve her hasta için özel olarak değerlendirilmelidir. Örneğin, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖR) hamilelikte sık görülür ve uygun ilaç seçimi zordur (28). Çoğu hasta için yaşam tarzı değişiklikleri faydalıdır, ancak bu müdahaleler semptomları kontrol etmek için yetersizse, sıklıkla ilaç tedavisi gerekir. GÖR 'li hamile kadınlar için birinci basamak tıbbi tedavi, antiasitlerdir. Antiasitler başarısız olursa, histamin-2 reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörlerinin kullanımı denenebilir. Bu ilaçların gebelikte klinik olarak önemli risklerle ilişkili olduğu görünmemektedir. Nadir durumlarda, ilaçlar başlatılmadan önce hastalarla riskler ve faydalar dikkatli bir şekilde tartışılmalıdır.

Risk/fayda değerlendirmesi ve danışmanlık, hastayı mevcut sağlık durumunun belirlenmesine dahil etmelidir. Hekim, ilaca maruz kalmanın gelişmekte olan fetüs veya embriyo üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurmalı ve fetüs gelişiminin her noktasında, maternal hastalıkların kötüleşmesi riskine karşı dikkatli olduğu gibi, belirli hassasiyetleri kabul etmelidir. Hasta semptomlarını, yaşam kalitesini düşünmeli ve tedavinin risklerini ve yararlarını değerlendirmelidir. En önemli husus, altta yatan hastalık ve tedaviyi kesmenin veya durdurmanın sonuçlarının değerlendirilmesidir (29).

İlaçların kombine kullanımı, doğum kusurları riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Oberlander ve arkadaşları, tek başına ve benzodiazepinler ile kombinasyon halinde kullanılan serotonin geri alım inhibitör antidepresanlarına doğum öncesi maruz kalmanın ardından popülasyona dayalı konjenital anomalilerin görülme sıklığını belirlemek için bir çalışma yaptılar (30). Bu çalışmada, nüfus sağlığı verileri, anne sağlığı ve doğum öncesi

reçete kayıtları, 39 aylık bir süre boyunca (1998-2001) Britanyada Kolombiyadaki tüm canlı doğumları temsil eden yenidoğan kayıtlarıyla ilişkilendirildi. Maternal hastalık profilleri kontrol edildikten sonra bile, doğum öncesi serotonin geri alım inhibitörleriyle benzodiazepinlerle kombinasyon halinde anne karnında karşılaşmış bebeklerin, maruz kalmamış kontrollere karşı konjenital kalp hastalığı insidansı artmıştır. Serotonin geri alım inhibitör monoterapisi, majör konjenital anomaliler için artmış risk ile ilişkili değildi, ancak atriyal septal defekt insidansının artması ile ilişkiliydi ve araştırmacılar riski, ilk trimesterde ilaç dozu ile ilişki bulmadılar (30).

Grigoriadis ve arkadaşları, antidepresanların konjenital malformasyon riskinin artmasıyla ilişkili olmadığı, ancak kanıtların kardiyovasküler malformasyonlar için istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varmıştır (31). Viktorin ve ark. nın 179.007 çocuktan oluşan popülasyon temelli bir kohort çalışmasında, hamilelik sırasında maternal antidepresan ilaç kullanımı ile çocuklarda zihinsel yetersizlik arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma, antidepresanlara maruz kalan 37 çocukta (% 0,9) ve antidepresanlara maruz kalmayan 819 çocukta (% 0,5) zihinsel yetersizlik teşhisi konduğunu tespit etti. Antidepresan maruziyetinden sonraki zihinsel sakatlık riskinin, tam popülasyon örneğinde 1.33 (% 95 CI, 0.90-1.98) ve depresyonlu kadınların alt örneğinde 1.64 (% 95 CI, 0.95-2.83) olduğu tahmin edildi. Antidepresanlarla tedavi edilen annelerden doğan çocuklarda kısmi risk artmış olsa da, çalışmada kafa karıştırıcı faktörler ayarlandıktan sonra bir ilişki saptanmadı (32,33).

Tedavi planlandığında fetal risk en aza indirirken verimi en üst düzeye çıkaran dozajları ve ilaç türlerini seçmede özen gösterilmelidir. İlaçların etkisini ve hangi fetal organların hangi fetal dönemlerde etkilenebileceğini bilmek esastır. Ayrıca, hamile kadınları tedavi eden sağlık hizmeti sağlayıcıları, ilaçlar hakkında bilgi toplama yöntemlerine aşina olmalı ve bu amaç için en faydalı olan çevrimiçi veritabanlarının farkında olmalıdır.

2.3.1. Gebelerde fizyolojik değişiklikler

Gebelik toplamda ortalama kırk hafta süren, gebede fizyolojik ve psikolojik değişiklikler meydana gelen bir dönemdir. Hamilelik döneminde birçok sistemik adaptasyon meydana gelir. Bunlar kardiyovasküler, pulmoner, renal, gastrointestinal değişikliklerdir. Bu değişiklikler fetusun büyüme ve gelişimini sürdürebilmesi ve artan ihtiyaçların

karşılanması için olması gerekli fizyolojik mekanizmalardır. Bunlar kısaca aşağıda sıralandığı gibidir (21,22).

1)Gastrointestinal motilite azalır ve barsak hareketleri azalarak pasajdan geçiş zamanı uzar. İntestinal geçiş uzayacağından kullanılan ilacın emilimi ve kan konsantrasyonunu değiştirecektir.

2) Serum albümin konsantrasyonu üçte bir oranında azaldığı için albüminle taşınan bileşiklerin kan konsantrasyonlarında farklılık meydana gelir.

3) Artmış plazma ve ekstraselüler sıvı hacmi, bileşiklerin konsantrasyonunu bozarak transferini etkiler.

4) Böbrek boyutlarında bir miktar artış olurken bilateral böbreklerde yaklaşık %30 hacim artışı meydana gelir. Glomerül filtrasyon hızı %50 oranında artar.

5) Karaciğer kan akımı ve büyüklüğü gebelikte sabit kalır. Hepatomegali durumlarında altta yatan patoloji araştırılır.

6) Kardiyak output ve hız gebeliğin 8. Haftasında hissedilir düzeyde değişiklik göstermeye başlar. Sol ventrikül fonksiyonu değişmez.

7) Pulmoner fonksiyonlarda ve kapasitelerinde de değişiklikler meydana gelir. Oksijen tüketimi, tidal volüm ve inspiratuar kapasite artarken, total akciğer kapasitesi, rezidüel volüm ve fonksiyonel rezidüel kapasite azalır (21, 22).

2.3.2.Gebelikte ilaç kullanımına ilişkin sınıflandırma sistemleri

Teratoloji bilgisini genişletmek için çeşitli kaynaklar mevcuttur. Teratogen Bilgi Sistemi (TERIS) ve Reprotox, bu konuyu kapsayan Internet veritabanlarıdır. Teratoloji Bilgi Uzmanlarının Organizasyonu, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da hamilelikteki ilaç risklerini araştırmak ve iletme konusunda uzmanlaşmış bir risk değerlendirme danışmanları ağıdır. Bunların hepsi hamilelikte ilaç kullanımını hakkında bilgi edinmek için yararlı kaynaklardır. Sık sık güncellenir ve özellikle hamilelikte bilinmeyen ilaçların reçetelenmesi durumunda sıklıkla referans alınmalıdır. MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System) üzerinden yapılan birincil literatür taraması ayrıca insan verileri, klinik denemeler ve belirli bir ilaca ilişkin meta analizler hakkında bilgi sağlayabilir (29). Son olarak, ilaç prospektüsleri toksisite hakkında bilgi sağlayabilir. 1979'dan bu yana Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA), hamile kadınlara ilaç reçetelemede rehberlik etmek amacıyla bir etiketleme sistemi sağlamıştır. FDA, 1979' da hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verileri dikkate alarak teratojenik ilaç riskini belirleyen bir sistem geliştirdi. FDA, gebelikte kullanılan çeşitli

ilaçları A, B, C, D ve X kategorileri olmak üzere beş kategoride sınıflandırır. A Kategorisi en güvenli kategori olarak kabul edilir ve X kategorisi kesinlikle gebelikte kontrendikedir. Bu, klinisyen için terapötik rehberlik sağlar.

2008'de yapılan bir Kanada çalışmasında, kadınların % 19,4'ünde hamilelik sırasında en az bir kez FDA kategorisi C, D ve X ilaçları kullanılmış, bunların en yaygın olanı albuterol, ko-trimoksazol, ibuprofen, naproksen ve oral kontraseptiflerdir (34). Aynı verileri inceleyen Yang, böyle bir maruziyeti olan kadının daha çok kronik hastalıklar, genç yaş, parite artışı ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilgili olduğunu belirtti (35).

İlaç etiketlemesinde ilk düzenlemeler, 1962'de, 10.000'den fazla çocuğun talidomide maruz kalmasından sonra uygulandı (36). Beş harfli sınıflandırma sistemi (A, B, C, D, X) daha sonra FDA tarafından 1979'da tanıtıldı. Bu kategoriler, ilaçla ilgili yapılan araştırmaların miktarına ve kalitesine dayanarak, ilacın hamilelik veya emzirme döneminde güvenliğine göre geliştirildi. Bu kategorilerin, hamile ve emziren kadınların tedavisine rehberlik etmesine rağmen, yanlış yorumlandığı ve kötüye kullanıldığı kanıtlanmıştır (36, 37). Ayrıca, tüm ilaçların yaklaşık % 66'sı, bu ilaçların güvenliği hakkında sınırlı bilgi bulunduğunu gösteren C kategorisinde listelenmiştir (37). Böylece, 5 harfli sistem ilaçların yol açtığı risklerin açıklayıcı bir özeti olan daha kapsamlı bir sistem lehine kaldırılıyor.

Tablo 4. FDA Gebelik Risk Kategorileri (24, 38, 39, 40)

- A** Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir.
- B** Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.
- C** Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.
- D** Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilir ilaçlardır.
- X** Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Tablo 5. ADEC Gebelik Risk Kategorileri (38, 42)

Gruplar	Tanımı
Grup1	Kapsamlı insan testleri ve hayvan çalışmaları ilacın embriyotoksik / teratojenik olduğunu göstermemektedir.
Grup2	Kapsamlı insan testleri ilacın embriyotoksik / teratojenik olduğunu göstermemektedir.
Grup3	Kapsamlı insan testleri ilacın embriyotoksik / teratojenik olduğunu göstermemektedir. Ancak ilaç hayvanlarda embriyotoksik / teratojenik olarak görülmektedir.
Grup4	İlacın insan üzerine etkileri konusunda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları embriyotoksik / teratojenik etkilerinin olmadığını göstermektedir.
Grup5	İlacın insan üzerine etkileri konusunda yeterli ve iyi kontrolü çalışmalar yoktur.
Grup6	İlacın gebe kadın üzerine etkileri konusunda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvan çalışmaları embriyotoksik / teratojenik etkiler göstermektedir.
Grup7	İlacın insan fetüsünde en azından ilk trimesterde embriyotoksik / teratojenik riski vardır.
Grup8	İlacın insan fetüsünde ikinci ve üçüncü trimester boyunca embriyotoksik / teratojenik riski vardır.
Grup9	İlacın prenatal komplikasyonlara ve anormalliklere sebep olma riski vardır.
Grup10	İlacın insan fetüsünde spesifik hormon faaliyetlerine sebep olma riski vardır.
Grup11	İlacın mutajen / karsinojen riski bilinmemektedir.

Yeni FDA sınıflandırma sistemine ek bir gereklilik, “hamilelik” kategorisi altındaki hamilelikte maruz kalınma kayıtları hakkında bilgilerin eklenmesidir. Kayıt defterine kaydolmak veya kayıt hakkında bilgi edinmek için gereken iletişim bilgileri de dahil edilecektir. Haziran 2015’te, FDA, A, B, C, D, X kategorizasyon sisteminden bu süreden sonra piyasaya giren tüm ilaçlar için yeni bir sisteme geçti ve eski kategorizasyonun, bu ürünler için tüm ilaç ürün etiketlerinden kaldırılmasını zorunlu kılmaktadır. Addis ve ark. yaptıkları bir çalışmada FDA, FASS (Pharmaceutical Specialties in Sweden) ve ADEC (Australian Drug Evaluation Committee) risk sınıflama sistemlerini karşılaştırmış, 236 ilaçtan 61 tanesinin (%26) sınıflandırma sistemlerinin tamamında aynı risk kategorisinde olduğunu belirlemiştir (65,66).

Dem ve ark. tarafından yapılan çalışmada da FDA, ADEC ve TERIS risk kategorileri arasında zayıf-orta derecede uyum saptanmıştır (67). Bazı ilaçlar kullandıkları gebelik dönemine göre risk kategorileri değişebilmektedir. Örneğin FDA sınıflamasında X kategorisinde olan oral kontraseptiflerin ilk trimesterde teratojenik etkisinin son derece az olduğu bildirilmiştir (26,41). FASS oral kontraseptifleri B3 kategorisinde sınıflandırmıştır (41).

FDA gebelik risk kategorilerinin önemli eksikliklerinin olduğu Teratoloji Derneği üyeleri ve diğer hekimler tarafından 1990'lı yılların ortalarına doğru konuşulmaya başlanmıştır. Teratoloji Derneği'nin katkısıyla FDA yetkilileri bu sorunları konuşmak için 1997 Eylül'ünde bir araya gelmiştir.

Toplantıda üzerinde durulan konular aşağıda özetlenmiştir (43-45).

- 1) Kullanılan harfler fazla basit ve riski tanımlamakta yetersizdir.
- 2) Alfabetik sıralama yapılmış olması sanki A'dan X 'e gittikçe riskinde arttığı gibi bir düşünce oluşturmasının hatalı görüşlere neden olabileceği.
- 3) Aynı kategoride yer alan ilaçların birbirlerine benzer şekilde teratojenite potansiyelleri olduğu düşüncesine neden olması
- 4) İlaça nasıl, hangi yolla, ne kadar ve hangi süreyle maruz kalındığı ile ilgili detaylı bilgi vermemesi
- 5) Kategori sisteminin hayvanlarla insanlar arasında fark yaratacak bir vurgu yapamaması v.s. konular konuşulmuştur.

Bu eleştiri ve değerlendirmeleri dikkate alan FDA, yeni anlatım modelinin duyurusunu 29 Mayıs 2008'de Amerikan Resmi Gazetesi'nde yayınlanan yönetmelik ile yapmıştır (44, 45).

Bu yeni modelin, doktorun klinikte hamilelere yönelik ilaç kullanımında ona daha iyi yol göstereceği düşünülmektedir (45). Ancak bu anlatım sisteminde aşırı detaycı davranılmamalı ve hekime anlaşılabilir bir yönlendirme yapması gerekmektedir. Dezavantaj olarak bu ilaçların etkilerinin prelinik aşamasında genelde hayvan deneylerine dayalı verilerden oluşması ve gebelerde prospektif olarak araştırmalarının yapılamamış olması gösterilebilir (46, 47).

Tablo 6. FDA ve ADEC Arasında Bazı Ajanların Sınıflandırılmasındaki Farklılıklar (38,42).

FARMASÖTİK AJAN	AVUSTURALYA (ADEC)	ABD (FDA)
Asetaminofen/ Parasetamol	A	B
Asetil salisilik asit	C	D
Amoksisilin	A	B
Amoksisilin + Klavilonik asit	BI	B
Sefotaksim	BI	B
Loperamid	B3	B
Paroksetin	C	D
Triamsinolon(Deri)	A	C

2.3.3. Gebelik kategorilerine göre ilaçların sınıflandırılması

Aşağıdaki sınıflamalar Süzer Farmakoloji Kitabından alıntıdır (19). Sık kullanılan ilaçlar aşağıda kategorize edilmiştir.

A kategorisine giren ilaçlar

Demir sülfat	Potasyum glukonat
Folik asit	Potasyum klorür
Levotiroksin	Potasyum sitrat
Multivitaminler	Tiamin
Piridoksin	Tiroglobulin

B kategorisine giren ilaçlar (Süzer Farmakoloji Kitabından alıntıdır)

Amoksisilin + klavulanik asit	Famotidin
Sefalosporinler	Metronidazol
Ampisilin	Metilprednizolon
Enoksaparin	Nitrofurantoin
Metildopa	NPH insülin
Difenhidramin	NPH/regüler insülin
Metoklopramid	karışımı
Metoprolol	Klindamisin
Eritromisin	Parasetamol

Pantoprazol
Ranitidin

Ondansetron

C kategorisindeki ilaçlar (Süzer Farmakoloji Kitabından alıntıdır)

C vitamini

Klaritromisin

Deksametazon

Klorpropamid

Asetazolamid

Kolşisin

Betametazon

Levofloksasin

Hyosin-N-butil bromür

Ofloksasin

Furosemid

Olanzapin

Digitoksin

Minoksidil

Digoksin

Metilenmavisi

Domperidon

Mefenamikasit

Flukonazol

Metildopa

Hepatit B aşısı

Moksifloksasin

Ketamin

Vankomisin

Kolesfiramın

Verapamil

D kategorisindeki ilaçlar (Süzer Farmakoloji Kitabından alıntıdır)

Amikasin

Hidroksiprogesteron

Amiodaron

İyot

Diazepam

Povidon iyodin

Vankomisin

Tamoksifen

Verapamil

Tetrasiklin

Zidovudin

Tobramisin

X kategorisindeki ilaçlar (Süzer Farmakoloji Kitabından alıntıdır)

A vitamini
Danazol
Desogestrel
Finasterid
Fluvastatin
Kabakulak aşısı
Kızamık,
Kızamıkçık aşısı
Talidomid
Östrojen Konjuge
Östradiol
Oral kontraseptifler
Misoprostol
Varfarin
Testosteron
İnsan koryonik -gonadotropini(hcg)
Siproteron asetat

2.3.4. Gebelikte NSAİİ kullanımı

NSAİİ tüm branşlarda doktorlar tarafından en çok yazılan ilaçlar arasındadır. Obstetri ve jinekoloji polikliniklerinde hekimler tarafından sıklıkla reçete edilen ilaçlardır. Obstetride özellikle erken doğumu önleme, semptomatik polihidroamniyozu ve preeklampsiyi önlemede kullanılır. Jinekolojide ise primer dismenorede, çeşitli ağrı durumlarında ve menorajleri tedavi etmekte kullanılmaktadır (48).

Aşağıdaki tabloda prostaglandin sentezi inhibisyonu yapan NSAİİ'nin kullanımı sonrası ortaya çıkabilecek durumlar özetlenmiştir (49).

Tablo 7. Gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörü ilaç kullanmanın neden olduğu durumlar (49,50).

A.Gebe ile ilgili olaylar	B.Fetüs ve yenidoğanla ilgili olanlar
- Gebeliğin uzaması	- Hemostaz anormallikleri
- Doğum eyleminin uzaması	- İntrakraniyal kanama insidensinin artması
- Doğumdan önce, doğumda ve sonrasında da kan kaybının artması	- Ductus arteriosun erken kapanması
- Anemi ve Preeklampitik toksemi	- Pulmoner hipertansiyon

2.4. Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar

Opioid analjezik ilaçlar dışında kalan analjeziklere farmakolojik etki profillerine uygun olarak non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) adı verilmektedir. NSAİİ sıklıkla akut ağrı, kronik ağrı ve inflamasyonda analjezik ve anti-inflamatuar ilaç olarak kullanılırlar. NSAİİ 'lerin kısaca tarihine göz attığımızda ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asitin tanımlandığı görülür. Bu serüven 1971'de Dr. John Wayne' in etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar ve ilk siklooksijenaz enzimini tanımlamasıyla John Wayne'e Sir ünvanı ve Nobel yolu açılmıştır. Sonrasında 1976'da prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz=COX) enzimi elde edilmiş, böylece NSAİİ' in etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine olan çalışmalar başlamıştır. 1990'ların başında COX'un tek bir molekül olmayıp, birden fazla izomerlerinin farklı işlevlerinin olduğunun gösterilmesi olmuş ve böylece klinik çalışmalarda yeni bir aşama kaydedilmiştir (51).

NSAİİ'lar antimikrobiyal ilaçlardan sonra reçetede en sık yer alan ilaçlardan olmuştur. Toplumda NSAİİ kullanım prevalansı ise %5 olarak hesaplanmaktadır. Bu ilaçlar anti inflamatuvar etkileri sebebiyle inflamasyonun 4 ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık durumlarında kullanılırlar (52).

2.4.1. NSAİİ'lerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması (50, 52, 53, 54)

D)Asidik Yapı Türevleri

A)Karboksilik Asit Türevleri

- 1.** *Salisilik asit ve esterleri:* Asetil salisilik asit, diflunisal, dolin salisilat, metil salisilat, magnezyum salisilat, salisil salisilat(salsalat)
- 2.** *Fenamikasitler:* Flufenamik asit, metafenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit

3. *Propronik asitler*: İbuprofen, naproksen, flurbiprofen, fenbufen, benaksopropen, fenoprofen, ketoprofen, indiprofen, tiaprofenik asit, soprofen, karprofen, oksaprozin, pirprofen

4. *Asetik asitler*: Diklofenak, indometazin, etodolak, sulindak, tolmetin

B)Enolik Asit Türevleri

1. Pirazolonlar: Fenilbutazon, oksifenbutazon

2. Oksikamlar: Azopropazon, piroksikam, pesoksikam, sudoksikam, tenoksikam, isoksikam

II)Asid Olmayan Türevler

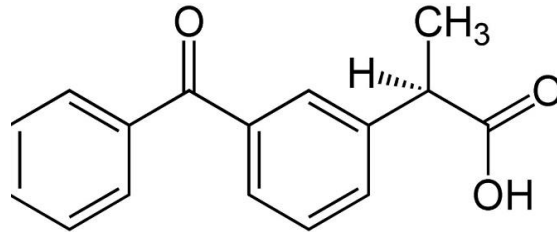
Nabumeton

III)Koksibler

Rofekoksib, selekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, lumirakoksib
(G50, 52, 53, 54)

2.4.2. Dexketoprofen

Deksketoprofenin farmakolojik açılımı; 2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3- propanediol(ler)-3-benzoil-alfa-metilbenzeneasetat; (L Ketoprofen trometamol) Deksketoprofen trometamol [S (+)-2-(3-benzoilfenil) propiyonik asidin trometamin tuzu], rasemik ketoprofenin aktif S-enantiomeri olan suda çözünebilen tuzudur (Şekil 2) (G55) Rasemik ketoprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir ajandır ve prostaglandin sentezini in vitro şartlarda inhibe etme potansiyeli çok yüksek ajanlardan biridir. (R)-(-) enantiomerinin bu şekilde bir etkisi olmadığından analjezik ve antiinflamatuvar etkiler (S)-(+) enantiomerinden (dexketoprofen) kaynaklanmaktadır.



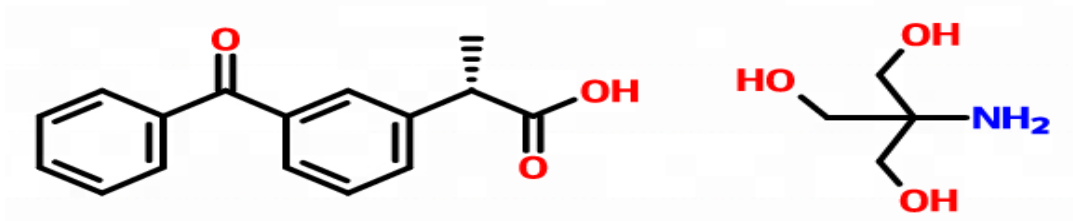
Şekil 2. Dexketoprofen'in kimyasal formülü (56)

2.4.3. Dexketoprofen trometamol (DKT)

Son yıllarda gittikçe yaygın bir şekilde ülkemizde de pazar payını büyütüp geniş bir kitleye ulaşmayı başarmış bir preparattır. Oral, intramüsküler ve intravenöz formları mevcuttur.

İntramusküler ve intravenöz uygulanabilen parenteral formu 2003'te klinik tedaviye girmiştir (57)

Dexketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-propionik asit grubundan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİİ'dir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan dexketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (tmax) 0.25 ve 0.75 saatler arasındadır (58). Her 25 mg dexketoprofen'e, 'trometamol' (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Uygulanan dozun yaklaşık % 50' si ilk 12 saat içinde modifiye olmadan idrarla atılır (58). Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra Cmax'a ulaşır ve eliminasyonun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (58). Etkisi daha hızlı başlar, daha güçlü etkilidir ve gastrointestinal yan etkilerinin daha hafif derecede olması ketopropene üstünlükleridir (59). Özellikle ortopedik cerrahileri ve diş patolojilerinde etkinliği ön plana çıkmıştır (60).



Şekil 3. Dexketoprofen trometamol' ün kimyasal yapısı

2.4.4. Dexketoprofen trometamol yan etkileri

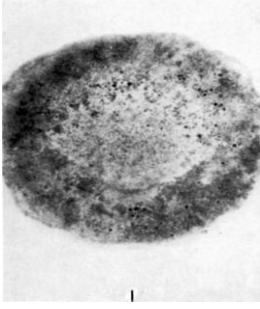
İlaçların olumsuz etki profili ile ilgili tek doz çalışmaları sınırlı bilgi verir. Ancak, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve lokal kanama gibi olumsuz etkilerin görülme sıklığı 50 mg'a kadar dexketoprofen trometamol ve 50 mg ketoprofen ile aktif tedavi alan gruplar arasında benzerdi (61). Tekrarlanan doz uygulaması değerlendirildiğinde günde 3 kez 25 mg DKT ve günde 1 kez 50 mg ketoprofen'i karşılaştıran 3 haftalık araştırmada osteoartritli 181 hastada DKT yan etkileri daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi. Bu farkın herhangi bir klinik ilgisinin olup olmadığını değerlendirmek için daha kapsamlı ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (62).

3. TAVUKLARDA EMBRİYONİK GELİŞİM

Yumurtalar tavukların yumurtlama kanalından çıkışa kadar gelmesi yaklaşık 24-25 saat sürer. Bu sürede erken ve geç bölünme aşamaları görülür. Erken bölünme aşamasında oviduktun isthmusunda yumurta kabuğunun zarı oluşurken 3,5-4,5 saat süre de geride kalır. Sonrasında periblast kenarında germ duvarı oluşur ve geç bölünme aşamasına geçilir. Burada uterusda yumurta kabuğu oluşur ve geç bölünme süresi ise 4,5-24 saat arasında sürer.

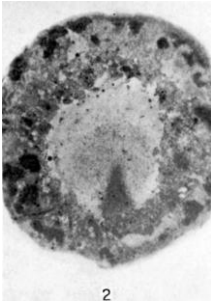
Erken Tavuk embriyolarının yumurtadan çıkana kadar ki süreçte toplamda 46 evresi vardır (63, 64). Bunlardan aşağıda kısaca bahsedilmiştir (Tablo 9).

1.Evre (İlk çizgi): Primitif çizgi öncesinde ilk ilkel çizgi oluşur ve embriyonik katlantı görülebilir.



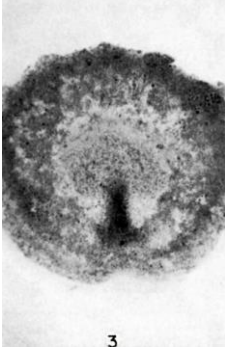
Resim 1. Hamburger Hamilton Evre 1 civciv embriyosu

2.Evre (Başlangıç çizgisi): İnkübasyon başlangıcından 6–7 saat sonraki aşamadır. Embriyo 0,3-0,5 mm arasında olup bu dönemde ilk primitif çizgi görülür.



Resim 2. Hamburger Hamilton Evre 2 civciv embriyosu

3.Evre (Ara çizgi): Embriyonun 12-13. Saatlerine tekabül eder ve orta primitif çizgi izlenir. Çizgi boyuna göre göreceli olarak daha geniştir.



Resim 3. Hamburger Hamilton Evre 3 civciv embriyosu

4.Evre (Tam çizgi): Son primitif çizgi maksimum uzunluğa ulaşmıştır. Yaklaşık 1,88 mm dir. İnkübasyon sonrası 18–19 saat geride kalmıştır. Pellusida alanı, armuta benzer bir görünümündedir.



Resim 4. Hamburger Hamilton Evre 4 civciv embriyosu

5.Evre: Bu dönemde ise baş ve notokord oluşumu başlamıştır. Başa ait katlantı henüz görülmemekle birlikte 19–22 saat geçmiştir.



Resim 5. Hamburger Hamilton Evre 5 civciv embriyosu

6.Evre: Blastodermin kesin katlantısı embriyonun ön ucunda belirginleşmiştir. Somitler bu evrenin sonunda görülmeye başlayacaktır. Bu evre 23-25. saatlerde görülen dönemdir.



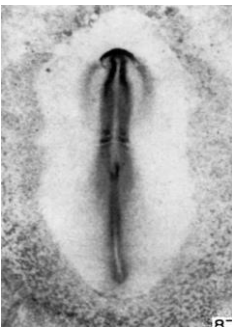
Resim 6. Hamburger Hamilton Evre 6 civciv embriyosu

7.Evre (Bir somit): Bu dönemle beraber somitler izlenmeye başlar ve sayıları giderek artar. Bu evrede 2 somit olmasına rağmen 1 tanesi açık şekilde görülmez. 23-26 saat geçmiştir ve baş bölgesinde nöral katlantılar meydana gelmiştir.



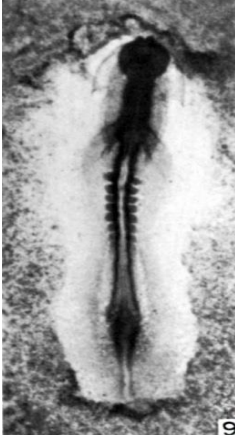
Resim 7. Hamburger Hamilton Evre 7 civciv embriyosu

8.Evre (Dört somit): Bu dönemde 4 somit oluşumu izlenir. Blastodermin arka yarısında kan adacıkları görülmesi önemli bir bulgudur. 26 ve 29. saat dilimleri arasındaki dönemdir.



Resim 8. Hamburger Hamilton Evre 8 civciv embriyosu

9.Evre (Yedi somit): Primer optik veziküller oluşmaya başlamış ve 29-33 saat geçmiştir. Kalbin odacıkları birleşmeye başlar. Yedi somit oluşumu gözlenir.



Resim 9. Hamburger Hamilton Evre 9 civciv embriyosu

10.Evre (On somit): On adet somit meydana gelmiştir ancak ilk somit dağılık halde olduğu için bundan sonraki evrelemelerde sayıya dahil edilmeyecektir. İnkübasyon sonrası 33–38 saatleri arasındaki zamandır ve 3 adet primer beyin vezikülü oluşmuştur. Optik veziküller net olmamakla beraber kalp hafif sağa doğru yerleşimlidir.



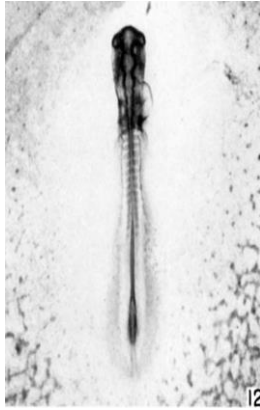
Resim 10. Hamburger Hamilton Evre 10 civciv embriyosu

11.Evre (On üç somit): Somit sayısı 13 e ulaşmıştır ve arka beyin 5 nöromere ayrılmıştır. Optik veziküller belirginleşmiş ve ön nöropor kapanmaya başlamıştır. Bu evre 40-44. Saatler arasındaki dönemdir.



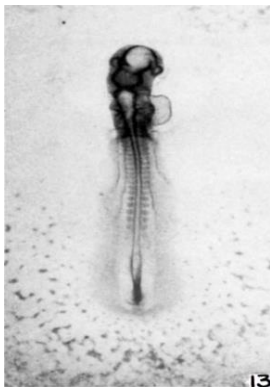
Resim 11. Hamburger Hamilton Evre 11 civciv embriyosu

12.Evre (On altı somit): Bu dönem 45-49. saatler arasındadır. Ön nöropor kapanmış ve baş sola dönmüştür. Somit gelişimi 16 adettir. Telensefalunun ilk görüldüğü evre bu evredir. Primer optik kesecikler ve optik sak gelişmiş halde izlenir.



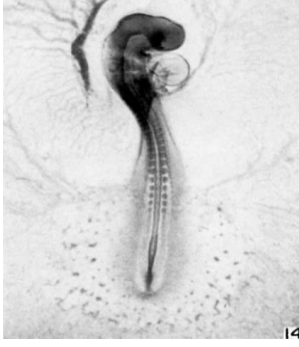
Resim12. Hamburger Hamilton Evre 12 civciv embriyosu

13.Evre (On dokuz somit): (48-52 saat) Kafa tam manasıyla sola dönmüş, kranial ve servikal katlantı geniş bir eğim yapmıştır. Atrioventriküler kanal belirginleşmiştir. Somit sayısı 19 olmuştur. Zaman aralığı 48-52. saatlere tekabül eder.



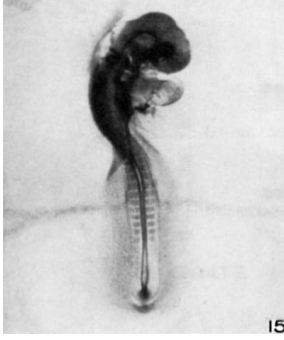
Resim 13. Hamburger Hamilton Evre 13 civciv embriyosu

14.Evre (Yirmi iki somit): Kalbin ventrikül boşlukları oluşup kalp atımı izlenir. İnkübasyon sonrası 50–53. Saatler arasındaki dönemdir. Yirmi iki somit oluşmuş, kraniyal fleksiyon ve vücut rotasyonu meydana gelir. Visseral ark 1 ve 2, yarık 1 ve 2 ayrıt edilir. Posterior arklar oluşmamıştır. Rathke kesesi tanımlanabilir hale gelmiştir.



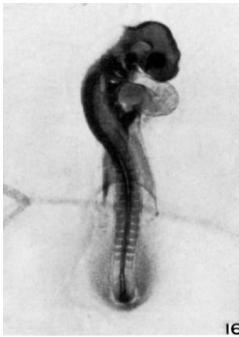
Resim 14. Hamburger Hamilton Evre 14 civciv embriyosu

15.Evre (24-27 somit): Başlangıçtan itibaren 50-55 saat geçmiş ve 24- 27 somit meydana gelmiştir. Üçüncü visseral arka beraber 3. Yarıklanmada izlenebilir olmuştur.



Resim 15. Hamburger Hamilton Evre 15 civciv embriyosu

16.Evre: Bu evrede ortalama 26-28 somit meydana gelir. Kanat yapısı oluşmaya başlar ve 51-56 saat geride kalmıştır.



Resim 16. Hamburger Hamilton Evre 16 civciv embriyosu

17.Evre: Bu evrede 52-64 saat aralığındaki dilimdir ve bacak tomurcuğu ile beraber epifiz yapısı da izlenmeye başlanır. Toplamda 29-32 adet somit meydana gelmiştir.



Resim 17. Hamburger Hamilton Evre 17 civciv embriyosu

18.Evre: Başlangıçtan itibaren 3 gün geçmiştir ve bacak tomurcuğunda ötesinde bir gelişim olur. Aynı zamanda allantois gözlenmeye başlanır ve toplamda 30-36 adet somit meydana gelmiştir.



Resim 18. Hamburger Hamilton Evre 18 civciv embriyosu

19. Evre: Kuyruğa doğru uzanım gösteren 37-40 adet somit oluşmuştur ve maksiler çıkıntı belirginleşmeye başlar. Bu evrede 3-3,5 gün arasında bir dönemdir.



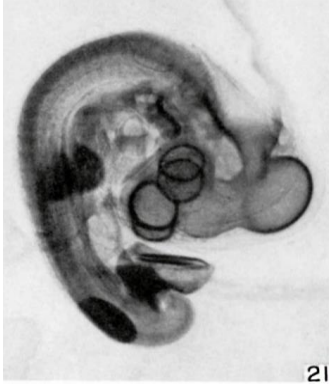
Resim 19. Hamburger Hamilton Evre 19 civciv embriyosu

20. Evre: Bu evre de 3-3,5 gün arasında bir dönem olmakla beraber somit sayısı 40-43 arasında bir sayıya ulaşmıştır. Aynı zamanda göz pigmenti de oluşmaya başlamıştır.



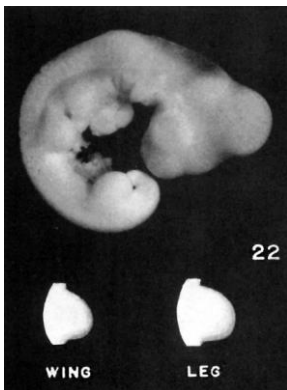
Resim 20. Hamburger Hamilton Evre 20 civciv embriyosu

21. Evre: Somit sayısı 43-44 civarındadır. Dördüncü visseral organla beraber 4. yarıklanma da oluşmuştur. Bu dönemde 3,5 günün sonuna gelinmiştir.



Resim 21. Hamburger Hamilton Evre 21 civciv embriyosu

22. Evre: Somitler bu evrede artık kuyruk ucuna kadar uzanım gösterir.



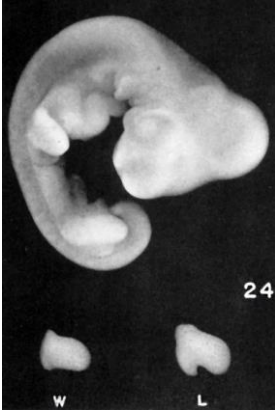
Resim 22. Hamburger Hamilton Evre 22 civciv embriyosu

23. Evre: 4. Güne geldiğinde ise dorsal yapının arka beyinden kuyruğa doğru çizgi şeklinde izlenir.



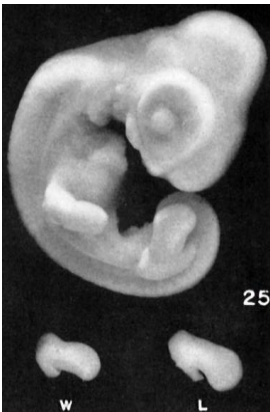
Resim 23. Hamburger Hamilton Evre 23 civciv embriyosu

24. Evre: Belirginleşmeye başlayan ayaklarla beraber 4,5 güne ulaşılmıştır.



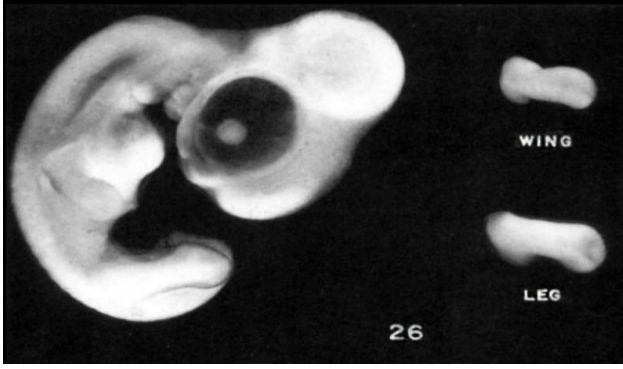
Resim 24. Hamburger Hamilton Evre 24 civciv embriyosu

25. Evre: Civciv embriyosunun 4,5-5 gün arası bir zaman aralığını yaşadığı dönemdir. Diz ve dirsek eklemleri dikkat çekmeye başlar.



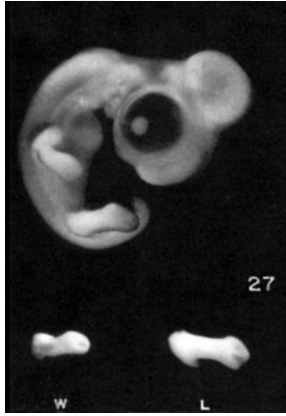
Resim 25. Hamburger Hamilton Evre 25 civciv embriyosu

26. Evre: Artık 5 gün geride kalmıştır ve civcivin 1-3. Ayak parmakları oluşmaya başlamıştır.



Resim 26. Hamburger Hamilton Evre 26 civciv embriyosu

27. Evre: Bu dönemde civcivin gagası görülmeye başlar ve 5-5,5 gün aralığını kapsar.



Resim 27. Hamburger Hamilton Evre 27 civciv embriyosu

28. Evre: Civciv embriyosu 5,5-6 günlük olmuştur ve üst ekstremitede 3 parmak ve alt ekstremitede 4 parmak belirginleşmiştir.



Resim 28. Hamburger Hamilton Evre 28 civciv embriyosu

32. Evre: Bu dönemde ise çene kemiğinin ön ucu civcivin gagasına kadar ulaşarak birleşir.



Resim 32. Hamburger Hamilton Evre 32 civciv embriyosu

33. Evre: Sekizinci gün bittiğinde kanadın radial tarafında ve 1. Parmakta perde şeklinde oluşum izlenir.



Resim 33. Hamburger Hamilton Evre 33 civciv embriyosu

34. Evre: Göz kapağı membranının oluştuğu evredir. Sekizinci günde meydana gelir.



Resim 34. Hamburger Hamilton Evre 34 civciv embriyosu

35. Evre: Ayak falanksları belirginleşmeye başlar ve 9. Gün geride kalmıştır.



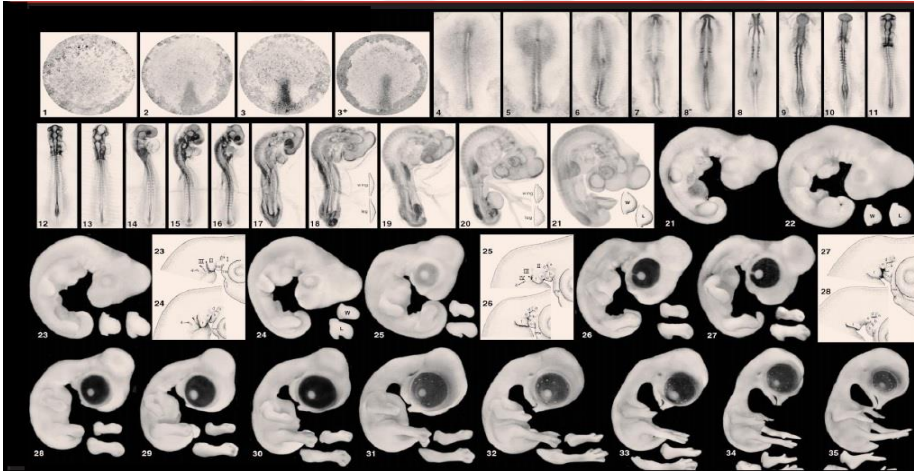
Resim 35. Hamburger Hamilton Evre 35 civciv embriyosu

Tablo 8. Tavuklarda Embriyonik Gelişim (63)

Hamburger Hamilton Evrelemesi	Yaş	Embriyonik Gelişim Aşamaları
		Yumurtlamadan Önce
Erken Bölünme	3.5- 4.5 saat	Oviduktun isthmusunda yumurta kabuğunun zarı oluşur.
Bölünme Sırasında		Periblast kenarında germ duvarı oluşur.
Geç Bölünme	4.5-24 saat	Uterusda yumurta kabuğu oluşur.
Yumurtlama Sonrası		
1		Preprimitif çizgi (embryonik duvar)
2	6-7 saat	İlk primitif çizgi, 0.3-0.5 mm uzunluk
3	12-13 saat	Orta primitif çizgi
4	18-19 saat	Son primitif çizgi, ± 1.88 mm uzunluk
5	19-22 saat	Kafa süreci (notokord)
6	23-25 saat	Kafa kıvrımı
7	23-26 saat	1 somit; nöral kıvrım
7 to 8-	23-26 saat	1-3 somit; çöлом
8	26-29 saat	4 somit; kan adacıkları
9	29-33 saat	7 somit; primer optik veziküller
9+ to 10-	33 saat	8-9 somit; ön amniotik kıvrım
10	33-38 saat	10 somit; 3 primer beyin vezikülü
11	40-45 saat	13 somit; 5 arka beyin nöromeri
12	45-49 saat	16 somit; telencephalon
13	48-52 saat	19 somit; atrioventriküler kanal
13+ to 14-	50-52 saat	20-21 somit; kuyruk tomurcuğu
14	50-53 saat	22 somit; gövde eğrisi; visseral ark I ve II, yarık 1 ve yarık 2

14+ to 15-	50-54 saat	23 somit; premandibular kafa kavitesi
15	50-55 saat	24-27 somit; visseral ark III, yarık 3
16	51-56 saat	26-28 somit; kanat tomurcuğu; arka amniotik kıvrım
17	52-64 saat	29-32 somit; bacak tomurcuğu; epifiz
18	3 gün	30-36 somit; bacak tomurcuğunun ötesine geçme; allantois
19	3.0-3.5 gün	37- 40 somit kuyruğa doğru uzanan; maksiler çıkıntı
20	3.0-3.5 gün	40-43 somit; rotasyonun tamamlanması; göz pigmenti
21	3.5 gün	43-44 somit; visseral organ IV, yarık 4
22	3.5-4.0 gün	Somit kuyruk ucuna kadar uzanım
23	4 gün	Dorsal konturun arka beyinden kuyruğa doğru eğri çizgi şeklinde olması
24	4.5 gün	Ayakların belirginleşmesi
25	4.5-5.0 gün	Diz ve dirsek eklemleri
26	5 gün	1.ve 3. Ayak parmakları
27	5.0-5.5 gün	Gaga
28	5.5-6.0 gün	üst ekstremitede 3 parmak ve alt ekstremitede 4 parmak belirginleşmiştir.
29	6.0-6.5 gün	Rudimenter 5.ayak parmağı
30	6.5-7.0 gün	Tüy kökleri; skleral papillalar; yumurta dişi
31	7.0-7.5 gün	1.ve 2. Parmaklar arasındaki bağlantılar
32	7.5 gün	Mandibula ön ucu gagaya ulaşır
33	7.5-8.0 gün	Kanadın radial kenarında ve 1.parmakta perde
34	8 gün	Gözkapağı membranı
35	8.5-9.0 gün	Ayak falanksları
36	10 gün	Metatarsal eklem ucundan ortasına kadar 3. ayak parmağı uzunluğu = 5.4 ± 0.3 mm. Burun deliğinin ön açısından gaga ucuna kadarki uzunluğu= 2.5 mm . Primordial ibik, labial oluk ve üropigal bez belirginleşmeye başlamıştır.
37	11 gün	3. ayak parmağı uzunluğu = 7.4 ± 0.3 mm; Gaga uzunluğu = 3.0 mm
38	12 gün	3. ayak parmağı uzunluğu = 8.4 ± 0.3 mm; Gaga uzunluğu = 3.1 mm

39	13 gün	3. parmak uzunluğu = 9.8 ± 0.3 mm; Gaga uzunluğu = 3,5 mm
40	14 gün	Gaga uzunluğu = 4.0 mm; 3. ayak parmağı uzunluğu = 2.7 ± 0.5 mm
41	15 gün	Gaga uzunluğu, burun deliğinin ön açısından üst gaganın ucuna kadar = 4.5 mm; 3. ayak parmağı uzunluğu = 14.9 ± 0.8 mm
42	16 gün	Gaga uzunluğu = 4.8 mm; 3. ayak parmağı uzunluğu = 16.7 ± 0.8 mm
43	17 gün	Gaga uzunluğu = 5.0 mm; 3. ayak parmağı uzunluğu = 18.6 ± 0.8 mm
44	18 gün	Gaga uzunluğu = 5.7 mm; 3. ayak parmağı uzunluğu = 20.4 ± 0.8 mm
45	19-20 gün	Yolk kesesinin yarısı vücut boşluğu tarafından çevrelenmiştir. korioallantoik membran az miktarda kan içerir.
46	20-21 gün	Yumurtadan çıkış



Şekil 4. Hamburger ve Hamilton civciv embriyo gelişim evreleri (64)

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2019/5-11D protokol numarasıyla Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel araştırma projeleri koordinasyon birimi tarafından desteklenmiş olup, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Ziraat Fakültesi Zootečni Bölümü Yerel Etik Kurulu Kanatlı Hayvanlar Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi (Etik kurul no: 25.01.2019/2019/01). Çalışmanın histopatolojik değerlendirme aşamaları, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

4.1. Gereç

4.1.1. Embriyolar

Çalışma, CİVKUR GIDA PAZARLAMA SAN. VE TİC. A.Ş. (ADİYAMAN)' den temin edilen ortalama 60 ± 5 gr ağırlığa sahip 96 adet spesifik patojensiz Broiler cinsi fertil yumurtalardan oluşmaktadır.



Resim 36. Kullanılan Broiler cinsi fertil yumurtaların bir bölümü

4.1.2. Laboratuvar koşulları

İnkübatör, büyük cam kap, petri kutusu, penset, doku makası, cerrahi eldiven, gaz tampon, insülin enjektörü, flaster, araştırılan etken maddenin istenilen dilüsyon oranının sağlanması

için hassas terazi ve elde edilen embriyoların saklanması için %5'lik formaldehit dolu patoloji kabı.



Resim 37. Sık kullandığımız cerrahi aletler (örnek emriyo ile birlikte)



Resim 38. Makroskobik olarak malforme izlenen 7. Gün sonundaki civciv embriyosu

4.1.3. İnkübatör

Çalışmada, KSÜ ziraat fakültesi kanatlı hayvanlar araştırma laboratuvarına ait Cimuka Marka kuluçka makinesi (Cimuka CT-180-SH) kullanıldı (Resim 39).



Resim 39. Cimuka CT-180-SH Marka Kuluçka makinesi (Yumurtaları 4 saatte bir otomatik çeviriyor.)

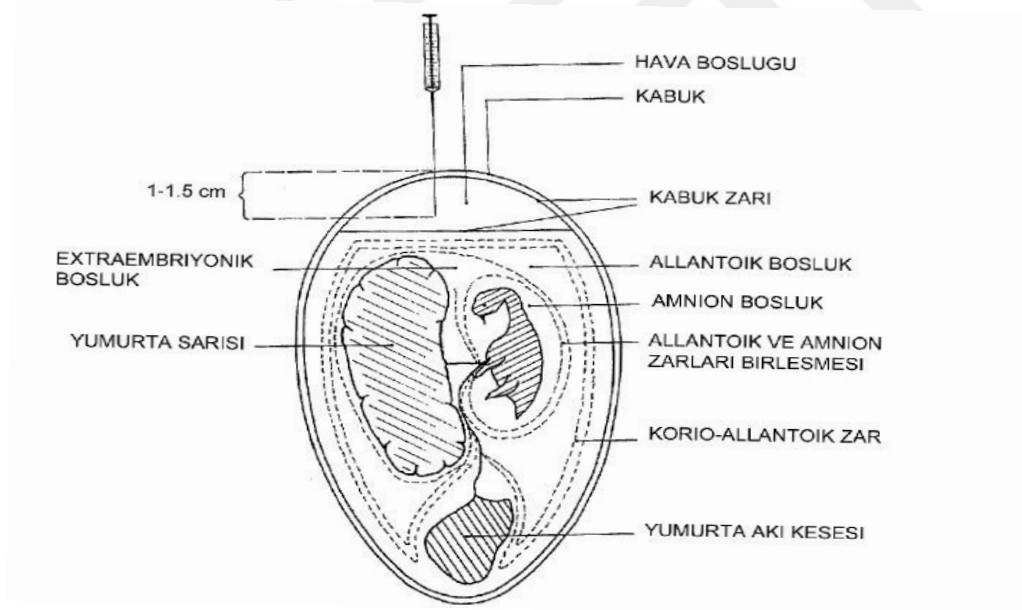
4.2. Yöntem

4.2.1. Air Sac Injection (Hava Kamarası Enjeksiyonu)

Embriyotoksisite araştırmalarında enjeksiyon bölgesi kullanılan maddenin dozu, hacmi, pH' sı, kullanılan çözücünün türü ve konsantrasyonu önem arz eden parametrelerdendir. Araştırması yapılan maddenin yumurtaya verilişinde hava boşluğuna (kamarasına), embriyonun kuyruk bölgesine, albümine ve yumurta sarısına enjeksiyon yöntemleri kullanılmıştır. Uygulama kolaylığı, verilen ilacın çabuk ve homojen bir şekilde dağılması, yumurtanın enfekte olma riskinin az olması ve verilen maddenin yumurta içi basıncının embriyoya vereceği mekanik hasarın daha az olması hava kamarası yönteminin avantajları arasındadır. Bu sebeple hava kamarası yöntemi tavuk embriyoları çalışmalarında ideal enjeksiyon bölgesi olarak kabul edilmektedir (65, 66, 67, 68).



Resim 40. Yumurtanın hava kamarasına dexketoprofen trometamolün enjekte edilmesi (Air sac İnjection)



Şekil 5. Tavuk yumurtası anatomisi ve hava kamarasına injeksiyon tekniği (72)

Çeşitli pestisitlerle yapılan çalışmalarda da kuluçkanın değişik günlerinde hava kamarasına enjeksiyon yöntemi tercih edilmiştir (69, 70, 71). Tüm bu avantajlarına rağmen, hava kamarasına yapılan enjeksiyonda maddenin tamamının embriyoya ulaşip ulaşmadığının belirlenememesi bu yöntemin önemli bir dezavantajı olarak kabul edilmektedir.

4.2.2. İnkübatör değerleri

İnkübatör, deneyden bir gün önce çalıştırıldı. Isı değeri 37,5 °C +/- 0,5 °C'ye ve nem değeri %50'ye ayarlandı, yumurtaları her 6 saatte bir 45° karşı tarafa çevirecek şekilde komutlandırıldı. Çalışma sabahı inkübatörün ayarlandığı şekilde düzgün çalıştığı teyit edildi.

4.2.3. Yumurtaların gruplandırılması ve ilaç dozu ayarlaması

Yumurtalar önceden planlandığı üzere, yapılacak iki ayrı çalışma için 36 ve 60 yumurtalık eşit olmayan 2 gruba ayrıldı.

Çalışmanın 1. Kısmı:

Kontrol grubu (n=18): 100 µL salin enjekte edildi.

Deney grubu (n=18): 0,084 mg/100 µL DKT enjekte edildi.

Çalışmanın 2. Kısmı:

Grup 1 (Kontrol) :12 adet, Herhangi bir işlem yapılmadı.

Grup 2 (Sham) :12 adet, 0,1 cc (100mikrolitre) SF verildi.

Grup 3 :12 adet, 0,042 mg/100mikrolitre

Grup 4 :12 adet, 0,084 mg/100mikrolitre

Grup 5 :12 adet, 0,168 mg/100mikrolitre

Çalışmamızın birinci kısmında 36 yumurta kendi içerisinde 18'er yumurtalık 2 eşit gruba ayrıldı (Deney ve Kontrol Grubu). Bu çalışmada amacımız etken maddenin erken dönemde desidual yan etkilerini gözlemlemek ve infertiliteye etkisinin araştırılmasıdır. Kontrol grubuna 100 µL hacimde steril salin enjeksiyonu yapılması planlandı. Deney grubuna ise 70 kg ağırlığındaki bir bireyin günde 2 doz dexketoprofen trometamol kullandığı bir senaryoyu simüle etmek adına 1.43 mg/kg (0.084 mg/yumurta) dozunda dexketoprofen uygulaması yapıldı. Amacımız, DKT' ün döllenmenin olabildiğince erken döneminde embriyoya verilmesi ve daha geç dönemde yapılan uygulamalarla arasında bir fark olup olmayacağının ortaya konulması idi.

Bu amaçla, deney gününe kadar ortalama +18 °C'de bekletilmiş olan 36 yumurta iki eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (n= 18), uygulama yapılacak yerler alkol ile steril edildikten sonra yumurtanın hava kamarasına %0.9'luk steril serum fizyolojik çözeltisi 100 µL uygulandı. Uygulama, hava kamarası enjeksiyonu (air sac injection) yöntemiyle yumurtanın künt ucundan açılan delik aracılığı ile ve insülin enjektörü aracılığı ile yapıldı.

Deney grubuna (n= 18) ise aynı hacimde 0,084mg/yumurta (100 mg/70kg) dozunda DKT yine 100 µL hacminde olacak şekilde uygulandı. Enjeksiyonların ardından yumurtalarda açılan delikler steril bantlarla kapatıldı. Her iki gruba ait toplamda 36 yumurta 1 gün önceden çalıştırılmış ve ısı-nem değerleri sırası ile 37,5 +/- 0,5 °C ve %60 olacak şekilde ayarlanmış inkübatöre (Cimuka CT-180-SH, Ankara/Türkiye) yerleştirildi. Inkübatör, 6 saatte bir tüm yumurtaları 45° karşı tarafa çevirecek şekilde ayarlandı. Günde 2 defa inkübatörün ısı ve nem değerleri kontrol edildi.

Çalışmanın ikinci aşamasında, etken maddenin teratojen etkilerinin incelenmesi planlandı. Bu gruba ait deney kurgusu aşağıda detaylandırılmıştır. Çalışmanın 2. aşamasında kullanılacak bu 60 adet broiler cinsi yumurtalar ise kendi içerisinde 12'şer yumurtalık 5 eşit gruba ayrıldı (Kontrol Grubu, Sham Grubu, Düşük Doz Grubu, Orta Doz Grubu ve Yüksek Doz Grubu). Bu amaçla deney saatine kadar +18°C'de bekletilmiş olan 60 adet yumurta, önce 24 saat boyunca 37.5+/-0.5 °C ısı ve % 60 nem ortamı sağlayacak şekilde kalibre edilmiş kuluçka makinasına ((Cimuka CT-180-SH, Ankara/Türkiye) yerleştirildi. Inkübatör, 6 saatte bir tüm yumurtaları 45° karşı tarafa çevirecek şekilde ayarlandı. Bir gün sonra kontrol grubu hariç tüm yumurtalar inkübatörden çıkarılarak işleme devam edildi. Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmadı. Sham grubuna ise 100 µL hacminde %0.9'luk steril serum fizyolojik çözeltisi uygulandı. Araştırılması yapılan dexketoprofen trometamolün max günlük dozu 150 mg dır. Buradan yola çıkılarak 70 kg lık bir insana verilecek 50 mg, 100 mg ve 200 mg(toksik doz) lık dozların ortalama 60 mg ağırlığında olan yumurtalara göre oranlaması yapıldığında sırasıyla 0,042 mg, 0,084 mg ve 0,168 mg lık dozları hesaplanarak hacim farkından kaynaklanacak bir etkinin çalışmaya şüphe katmasına fırsat vermemek için her bir gruba verilecek hacim 100 µL olacak şekilde ayarlandı. Belirlenen dozlar yumurtaların hava kamarasına enjekte edildi. Çalışma için kabul edilen ve yukarıda miktarları belirtilen bu dozlar, ticari olarak satılmakta olan DKT preparatlarının içeriği olan 50 mg'lık etken madde baz alınarak ve günde 1 defa, 2 defa ve 3 defa enjeksiyon yaptıran gebeleri simüle edecek şekilde belirlendi.

Çalışmamızın 2. Aşamasında toplamda 60 yumurtadan oluşan 5 gruba ayrılmış 12'şerli gruplara yapılan uygulamalar ve ilaç dozları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir;

Tablo 9. Çalışmanın 2. Aşamasında 5 gruba ayrılan denek yumurtaların detaylandırılması.

Grup / n	Açıklama	Kimyasal	Doz	Hacim	İnsanda karşılığı
Grup I n= 12	Kontrol	Yok	Yok	yok	0 mg/gün
Grup II n= 12	Sham	%0.9 NaCl	0.1 ml	0.1ml	0 mg/gün
Grup III n= 12	Deney	DKT	0.042 mg/yumurta	0.1 ml	50 mg/gün (1 ampül DKT)
Grup IV n= 12	Deney	DKT	0.084 mg/yumurta	0.1ml	100 mg/gün (2 ampül/gün)
Grup V n= 12	Deney	DKT	0.168 mg/yumurta	0.1 ml	200 mg/gün (4 ampül/gün)

4.2.4. Embriyoların makroskopik incelemesi ve morfometrik ölçümleri

İnsandaki 1.trimesteri ifade eden 7.günün sonuna kadar inkübatörde tutulan yumurtalar, belirlenen sürenin sonunda açıldı, ölü embriyolar ve döllenenmemiş / boş yumurtalar belirlendi. Diseke edilebilecek ve incelenebilecek durumda olan embriyolar ve tüm yumurta içeriği önceden 37.5°C'ye ısıtılmış fizyolojik salin içeren cam kaplara alındı. Loop yardımı ile ve bistüri ve keskin uçlu cerrahi diseksiyon makası kullanılarak embriyolar bütünüyle diseke edildi, aynı şekilde 37.5°C'ye ısıtılmış steril fizyolojik salin içeren bir başka cam kaba alındı, fotoğrafları çekildi. Yapılması planlanan morfometrik ölçümler sırasında zarar görmemeleri ve bu ölçümler için geçecek süre boyunca hücrel hasar oluşmasını engellemek adına embriyolar formaldehit içeren patoloji kaplarına alındı. Yirmi dört saat bu şekilde fikse edilen embriyolar formaldehitten çıkartılıp kurutma kâğıdı üzerine alınarak baş çevresi, baş kuyruk uzunluğu ve ağırlık ölçümleri yapıldı. Ölçümleri tamamlanan embriyolar tekrar formaldehit içerisine alınarak histopatolojik incelemelerinin yapılması için ilgili laboratuara gönderildi.

4.2.5. Morfolojik ve histopatolojik inceleme

Tüm denekler %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içerisinde 48 saat fikse edildikten sonra pelvik bölgeden servikal bölgeye kadar 2-3 mm kalınlıkta enine kesitlerde makroskopik olarak örneklendi. Ek olarak, beyin üst yarısını incelemek için göz küresinin ortasından geçen enine kesitler ile örneklendi. Örnekler rutin takip işlemleri sonrasında parafine gömüldü. Her bir parafin bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alınarak deparafinizasyon işleminden geçirildi ve genel morfolojik analiz için hematoksilen ve eozin ile boyandı. Tüm kesitler Olympus BX51 mikroskobu (OlympusCorp., Tokyo, Japonya) ile tek bir patolog tarafından kör olarak incelendi. Olympus DP200 görüntü analiz sistemi ile fotoğraflandı.

4.2.6. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 21.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile değerlendirildi. Ağrlık, baş-kuyruk uzunluğu ve baş ön-arka çapı ölçüm verileri için ShapiroWilk testi ile grupların normal dağımlı olduğu tespit edildi. Bu parametreler açısından gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için parametrik yöntemlerden tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ve ardından post-hoc testlerden Bonferroni testi uygulandı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Bu aşamadan sonra ise hiç ilaç verilmeyen Grup I ve Grup II tek bir grup olarak (Grup A), ilaç verilen ve malformasyon veya erken embriyo kaybı saptanan grup IV ve Grup V ayrı bir grup olarak (Grup B) alındı. Bu gruplardaki erken ölüm ve anomalili embriyolar "sorun saptanan denekler" olarak düşünöldü. İlaç verilmesine rağmen embriyo ölümü veya anomali saptanmayan grup III ise her hangi bir gruba dahil edilmedi. Bu şekilde oluşturulan yeni iki grup arasında Fisher's Exact testi yapıldı.

5.BULGULAR

İlk çalışma:

Kontrol Grubu (n=18): Bu grupta bir yumurtada embriyo izlenmezken diğer 17 adet yumurtada embriyo izlenmiştir (H&H, stage 35).

Deney Grubu (n=18): Bu grupta ise 15 adet yumurtada embriyo izine rastlanmazken, 3 adet yumurtada embriyo kalıntılarına rastlanmış ve H&H evrelemesine göre evre 1-4 arasında olduğu gözlemlenmiştir.

İkinci çalışma:

Grup 1 (n=12): Yumurtaların tamamında H&H evre 34-35, inkübasyonun 7. gününün sonu ile uyumluydu. Grup 1 deki embriyoların ortalama ağırlığı, baş-kuyruk uzunluğu ve baş ön-arka çapı uzunluğu sırasıyla 0,439575 gr (min: 0,3190, max: 0,5454), 2,608 cm (min: 2,4 , max:2,8), 0,783 cm (min: 0,6 max: 0,9) dir.

Grup 2 (n=12): Bir yumurtada embriyo izine rastlanılmadı. Diğer 11 yumurta H&H evre 34-35 ile uyumlu olarak değerlendirildi. Grup II deki embriyoların ortalama ağırlığı, baş-kuyruk uzunluğu ve baş ön-arka çapı uzunluğu sırasıyla 0,526764 gr (min: 0,4296, max: 0,5957), 2,691cm (min: 2,5 , max:2,9), 0,845 cm (min: 0,7 max: 1,0) dir.

Grup 3 (n=12): Yumurtaların tamamında H&H evrelemesine göre evre 35 ile uyumlu olarak izlendi. Grup III deki embriyoların ortalama ağırlığı, baş-kuyruk uzunluğu ve baş ön-arka çapı uzunluğu sırasıyla 0,584850 gr (min: 0,3560, max: 0,8102), 2,700 cm (min: 2,2 , max: 3,3), 0,900cm (min: 0,7 max: 1,1) dir.

Grup 4 (n=12): İki adet yumurtada embriyonal kalıntı gözlemlenemedi. İki adet yumurtada ise H&H evre 2-4 ile uyumlu embriyo kalıntıları izlendi. Erken embriyo ölümü olarak değerlendirildi. Kalan 8 yumurta istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Grup IV deki embriyoların ortalama ağırlığı, baş-kuyruk uzunluğu ve baş ön-arka çapı uzunluğu sırasıyla 0,738838 gr (min: 0,5238, max: 1,0000), 2,975 cm (min: 2,5, max: 3,3), 1,050 cm (min: 0,9, max: 1,3) dür.

Grup 5 (n=12): Morfolojik olarak anomali saptanan 2 adet embriyo saptandı. Bir tanesinde anensefali tespit edilirken, diğerinde gastroşizis izlendi. İki adet yumurtada ise embriyo kalıntısına rastlanmadı. Kalan 8 adet yumurta istatistiksel olarak

değerlendirilmeye alındı. Grup V deki embriyoların ortalama ağırlığı, baş-kuyruk uzunluğu ve baş ön-arka çapı uzunluğu sırasıyla 0,773978 gr (min: 0,5372, max: 1,0774), 3,044 cm (min: 2,8, max: 3,3), 1,156 cm (min: 1,0, max: 1,3) dür.

Aşağıdaki tablo 11 çalışmamızın ikinci aşaması ile ilgili özet niteliğindedir.

Tablo 10. Çalışmamızın 2. Aşamasının bulgularının detaylandırılması

Grup	Açıklama	Döllü Yumurta	Erken embriyo ölümü	Malforme embriyo	Ölüm yapılabilen embriyo sayısı	Ortalama baş-kuyruk uzunluğu (cm)	Ortalama baş ön-arka çapı (cm)	Ortalama embriyo ağırlığı (gr)
Grup I	Kontrol	12	0	0	12	2,608	0,783	0,439575
Grup II	Sham	11	0	0	11	2,691	0,845	0,526764
Grup III	0.042 mg/ yumurta	12	0	0	12	2,700	0,900	0,584850
Grup IV	0.084 mg/ yumurta	10	2	0	8	2,975	1,050	0,738838
Grup V	0.168 mg/ yumurta	10	2	2	8	3,044	1,156	0,773978

Ağırlık ölçümleri analiz edilirken, grup 5 teki anensefalik embriyo dahil edilmedi. Ağırlık farkları göz önüne alındığında grup 1'deki yani herhangi bir etken madde verilmeyen kontrol grubundaki embriyo ağırlıkları, grup 2 ve grup 3 deki embriyo ağırlıkları ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark yoktu. Ancak grup 4 ve grup 5 ile karşılaştırıldığında anlamlı bir ağırlık farkı vardı. Grup 2 embriyo ağırlıkları, grup 1 ve 3 ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmazken grup 4 ve 5 ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Grup 3 ile grup 1, 2, 4 arasında anlamlı bir fark yoktu ancak grup 5 ile arasında anlamlı fark vardı. Grup 4 embriyo ağırlıklarının grup 3 ve 5 ile aralarında

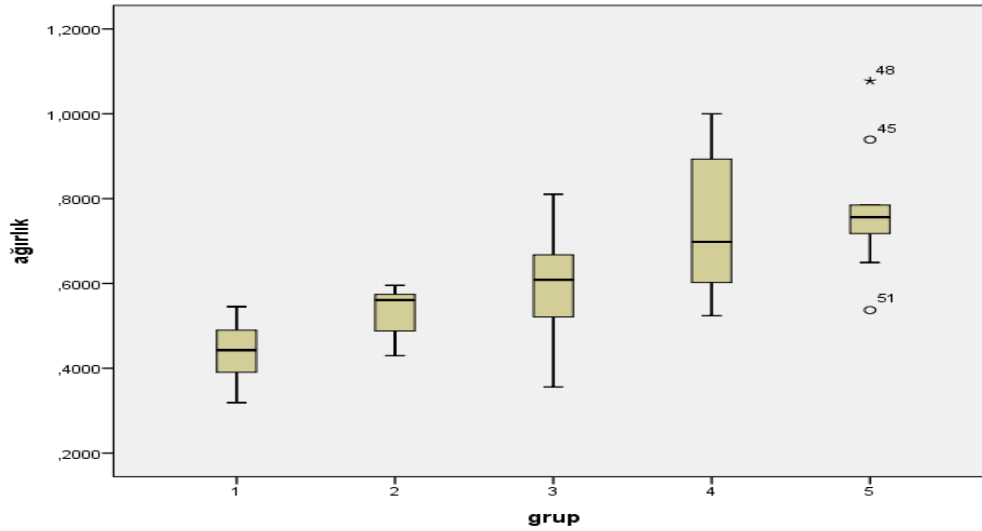
anlamli fark yokken grup 1 ve 2 arasindaki fark anlamliydi. Grup 5 ise sadece grup 4 ile arasinda anlamli fark yoktu. Ancak grup 1, 2, 3 ile arasindaki fark anlamliydi. DKT dozu arttikca embriyolarin ağırlıkları artma eğilimindeydi.

Tanımlayıcı istatistiği tablo 12' de gösterildi.

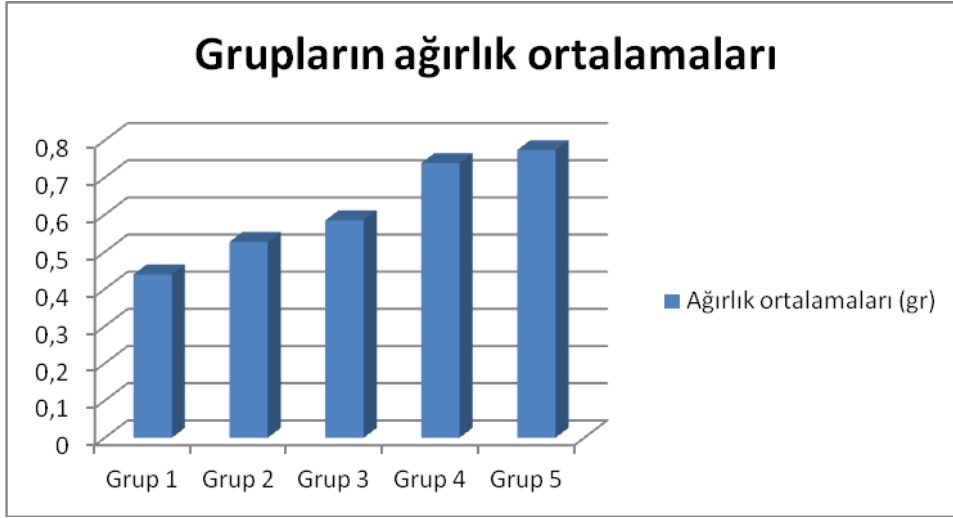
Tablo 11. Ağırlık ölçümleri için tanımlayıcı istatistik verileri

GRUP	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	Minimum	Maximum
GRUP 1	12	0,439575	0,0735857	0,0212424	0,3190	0,5454
GRUP 2	11	0,526764	0,0615932	0,0185711	0,4296	0,5957
GRUP 3	12	0,584850	0,1313337	0,0379128	0,3560	0,8102
GRUP 4	8	0,738838	0,1831844	0,0647655	0,5238	1,0000
GRUP 5	9	0,773978	0,1566488	0,0522163	0,5372	1,0774
TOTAL	52	0,595462	0,1723300	0,0238979	0,3190	1,0774

Tablo 12. Grupların ağırlık ortalamalarının box plot grafiği



Tablo 13. Çalışmanın 2. Aşamasındaki grupların ağırlık ortalamaları (Deneklerde verilen DKT dozu arttıkça ağırlık ortalamalarının arttığı görülüyor)

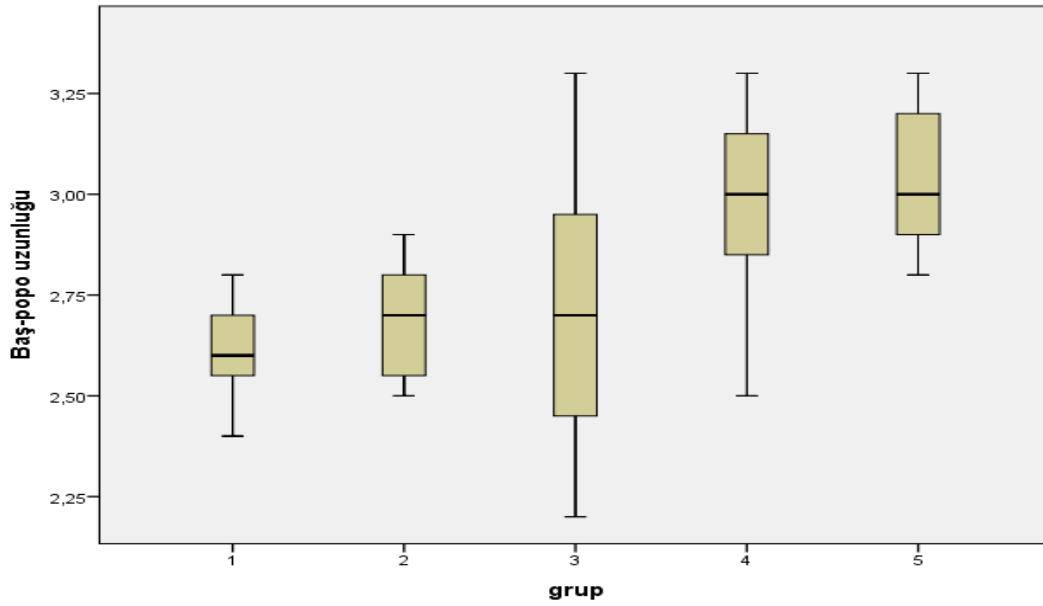


Baş-kuyruk ve baş ön arka çapı uzunlukları analiz edilirken grup 5 teki anensefalik denek ölçüm yapılamadığından dahil edilmedi. Grup 1 deki deneklerin baş kuyruk ve baş ön-arka çapı uzunlukları grup 2 ve 3 deki deneklere göre karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark yoktu. Grup 4 ve 5 grubundakilerle arasında anlamlı fark vardı. Grup 3 dekilerin grup 1, 2 ve 4 arasında anlamlı fark yokken grup 5 ile arasındaki fark anlamlıydı. Grup 4 dekilerin grup 3 ve grup 5 denekleri arasındaki fark anlamlı değilken grup 1 ve 2 ile arasındaki fark anlamlıydı. Grup 5 teki deneklerin baş-kuyruk mesafeleri ve baş ön-arka çapları, grup 4 ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark izlenmezken grup 1, 2 ve 3 ile aralarında anlamlı fark tespit edildi. Tanımlayıcı istatistiği tablo 15 de gösterildi.

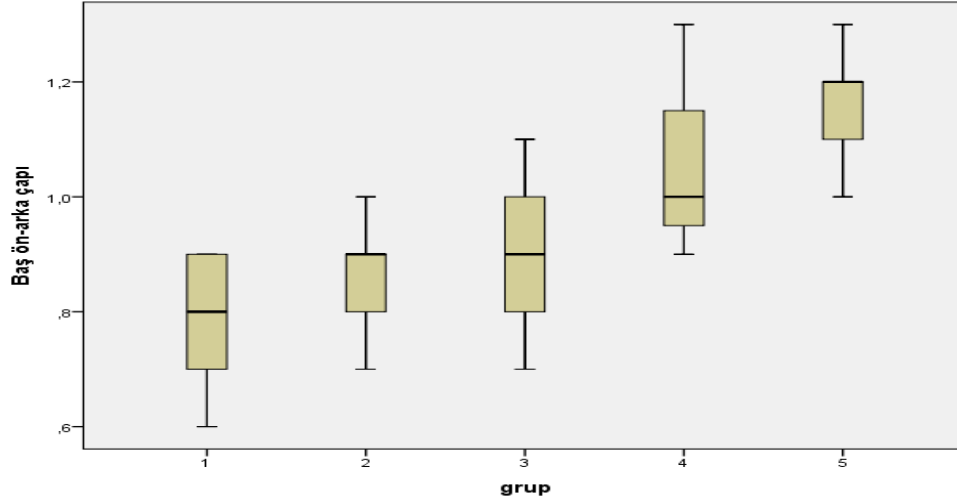
Tablo14. Baş-kuyruk uzunluk ve baş ön-arka çap ölçümlerinin tanımlayıcı istatistiği

		N	Ortalama	Std. Sapma	Std. Hata	Minimum	Maximum
BAŞ- KUYRUK (POPO) cm	GRUP 1	12	2,608	0,1311	0,0379	2,4	2,8
	GRUP 2	11	2,691	0,1446	0,0436	2,5	2,9
	GRUP 3	12	2,700	0,3542	0,1022	2,2	3,3
	GRUP 4	8	2,975	0,2605	0,0921	2,5	3,3
	GRUP 5	9	3,044	0,1667	0,0556	2,8	3,3
	TOTAL	52	2,779	0,2775	0,0385	2,2	3,3
ÖN-ARKA BAŞ ÇAPI cm	GRUP 1	12	0,783	0,1030	0,0297	0,6	0,9
	GRUP 2	11	0,845	0,0934	0,0282	0,7	1,0
	GRUP 3	12	0,900	0,1279	0,0369	0,7	1,1
	GRUP 4	8	1,050	0,1414	0,0500	0,9	1,3
	GRUP 5	9	1,156	0,1130	0,0377	1,0	1,3
	TOTAL	52	0,929	0,1741	0,0242	0,6	1,3

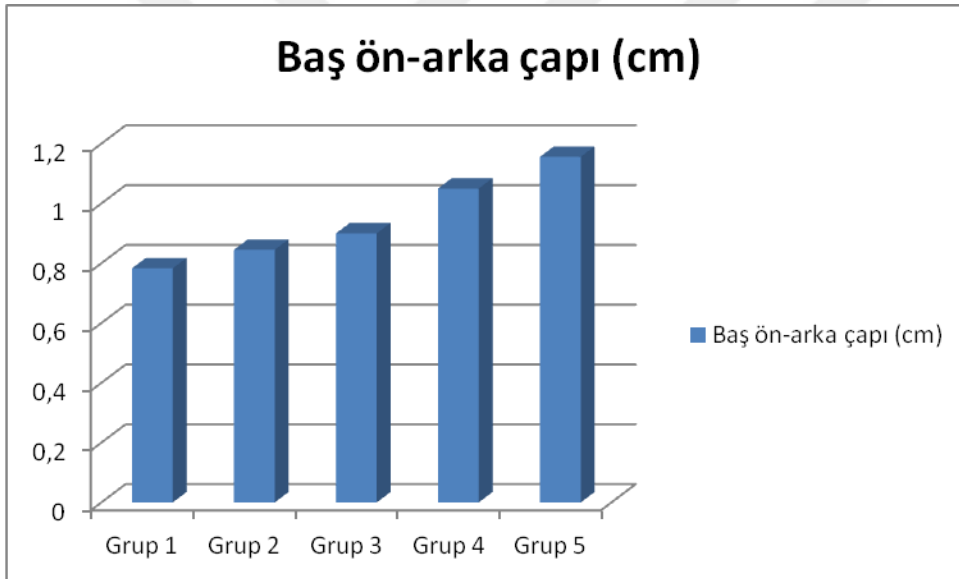
Tablo 15. Grupların baş-kuyruk uzunlukları ortalamalarının box plot grafiği



Tablo 16. Grupların baş ön-arka çapı uzunlukları ortalamalarının box plot grafiği



Tablo 17. Çalışmanın 2. aşamasındaki grupların baş ön-arka çapı uzunlukları ortalamaları (Artan dozlarda belirgin artış izleniyor)



Anomali ve erken embriyo ölümleri birlikte değerlendirilerek kontrol ve sham grupları ilaç verilmeyen grup; orta ve yüksek doz ilaç grupları birlikte değerlendirilerek orta/yüksek doz ilaç grubu olarak gruplandırıldı ve Mann-WhitneyU testi uygulandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p:0,008$). İlaçsız grupta hiç ölüm ve anomali yokken orta/yüksek doz ilaç grubunda 2 anomali (1 anensefali, 1 gastroşizis), 4 ölüm mevcuttu.

5.1. Histopatolojik İnceleme Sonuçları

Makroskopik gelişim ve bulgular H&H modeline göre değerlendirildi ve H&H'e göre stage 34-35 ile uyumlu bulundu. Grup 5'te bir denekte anensefali, bir denekte gastroşizis saptandı (Resim 41, 42).



Resim 41. Grup 5 teki gastroşizisli civciv embriyosunun makroskopik görünümü

Histopatolojik incelemede tüm organlar ve gelişimleri The Atlas of Chick Development (73) guideline olarak kullanılarak ve kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Grup 5' teki anomalili denekler hariç tüm gruplarda Stage 34-35 ile uyumlu organ gelişimleri mevcut olup organ gelişimleri açısından farklılık saptanmadı. Morfolojik olarak nefrotoksisite ve/veya hepatotoksisite bulgusuna rastlanmadı.



Resim 42. Grup 5 teki anensefali civciv embriyosunun makroskopik görünümü

6. TARTIŞMA

Çağımızda özellikle teknoloji ve endüstriyel gelişiminde etkisiyle insanlar birçok kimyasal maddeye maruz kalmaktadır. Bu maddelerin birçoğu insan sağlığı üzerine zararları olan kalıcı hasarlara ve hastalıklara sebep olan maddelerdir. Rutin hayatımızda istemeden de olsa bu zararlı ürünlerle karşılaşmaktayız. Bu sebeple hangi maddenin ne gibi zararları olduğu konusunda bilgi sahibi olmak zorundayız. Bu maddeler arasında klinisyeni asıl ilgilendiren reçete ettiği ilaçlardır. Sıklıkla maruz kaldığımız bu ilaçlar hakkında yeterli düzeyde araştırma yapıp toplum aydınlatılmalıdır. Özellikle hamilelik döneminde ilaç kullanımına daha fazla dikkat etmek gerekir. Çünkü gebelikte ilaç kullanımı hem gebeyi hem de fetüsü/embriyoyu etkileme potansiyeline sahiptir. Gebelerin birçoğu gebelikleri esnasında önceden olan bir hastalığa, gebelikte ortaya çıkan yeni hastalığa veya gebelik sebebiyle oluşan eksikliklere bağlı olarak kısa süreli veya sürekli olarak ilaç kullanmak durumunda kalabilmektedir. Hamilelik döneminde de kadınlar sürekli olarak vücudunun değişik bölgelerinde ağrı hissetmekte ve bunların bir kısmında da medikal destek almak istemektedirler. Gebelikte herhangi bir ağrı durumunda parasetamol sıklıkla tercih edilen bir ağrı kesicidir. Parasetamol, FDA' in 2015 yılına kadar kullandığı sınıflama sisteminde B grubunda yer almasından dolayı sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak non steroid antiinflamatuvar ilaçlarla ilgili yeterli araştırma olmamasından dolayı bilgi eksikliği devam etmektedir.

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar narkotik olmayan, bağımlılık yapmayan, bilinçte herhangi bir bozulmaya yol açmayan ilaçlardır. Hafif ve orta dereceli ağrılarda kullanılan, antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik etkili ajanlardır. Bu etkileri her preparatta farklı derecelerde görülebilir. Bazı ajanların analjezik etkinliği ön plandayken bazılarının ise anti inflamatuvar etkinliği daha ön plandadır. Dexketoprofen trometamol hem periferik hem de santral etkili olan propionik asit grubundan bir NSAİİ olup, periferik etkisi lokal olarak salınan prostaglandinlerin tetiklediği ağrı reseptörlerinin sensitizasyonunu inhibe etmesine, santral etkileri ise COX aktivitesini inhibe etmesine bağlı ortaya çıkar. Böylelikle ağrıyı ortaya çıkaran uyarının, üst sinir merkezlerine aktarımı bloke edilmiş olur (56).

İki aşamalı olarak kurguladığımız çalışmamızı, birinci aşamasının insanlardaki koitus (cinsel birleşme) ve sonrasındaki peri-implantasyon sürecini, ikinci aşamasının ise

implantasyondan 1.trimester sonuna kadar olan dönemi simüle etmesi için planladık ve bu süreçlerde ki olası DKT etkilerini inceledik.

Bu amaçla, 36 adet broiler cinsi fertil spesifik patojensiz yumurta 2 eşit gruba ayrıldı ve ilk gruba hava kesesi aracılığı ile salin enjekte edilirken ikinci gruba yine hava kesesi yolu ile aynı hacimde 0.084 mg/yumurta dozunda DKT enjekte edildi. Doz, bir gebenin günde 2 defa DKT ampül kullandığı durumu simüle edecek şekilde ayarlandı. Enjeksiyon zamanlaması ise koitus ile implantasyon arasındaki süreyi simüle etmek adına inkübasyonun 0. gününde yapıldı. Çalışmanın 8. gününde, yani teorik olarak gebeliğin 1.trimesterinin hemen sonunda yumurtalar açıldı ve kontrol grubunda sadece 1 yumurtanın döllenmediği görülürken deney grubunda (DKT grubu) 15 yumurtanın döllenmemiş görünümde olduğu ve 3 yumurtada ise erken dönemde (muhtemelen stage 1-3 arası dönemde) embriyo kaybı yaşandığı saptandı. Hem ilgili firmadan temin edilen yumurtaların döllülük oranının %95-98 olduğunun biliniyor olması hem de kontrol grubunda sadece 1 adet yumurtanın döllenmemiş olduğunun saptanması (ki ilk bilgiyi destekler niteliktedir), ilgili gruptaki yumurtların aslında döllenmiş olduğu ancak çok erken dönemde yaşanan embriyo kaybı nedeni ile bu sonucun alındığı şeklinde yorumlandı. Deney grubundaki kalan 3 yumurtadan alınan sonucun “erken dönem embriyo kaybı” olarak yorumlanmasının sebebi ise bu örneklerde çok ince damarsal yapıların varlığının saptanması ancak embriyonun olmaması idi. Bu durum NSAİİ’ ların peri-implantasyon döneminde kullanımının çok erken dönemde embriyo kaybına neden olarak infertil olmayan bireyin sanki infertilmiş gibi tedavi almasına neden olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Hatta klinikte saptanan “kimyasal gebelik” durumlarında dahi altta yatan sebep olarak NSAİİ kullanımının sorgulanmasını gerektirecektir. Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmanın bulguları da bizim aldığımız sonuçları doğrular niteliktedir. Bahsi geçen çalışmada sıçanlara bir nonsteroid antiinflamatuvar olan diklofenak sodyum (DS) 3mg/kg verilmiştir. Kontrol grubunda blastokist implantasyon oranının %72, DS uygulanan grupta da bu oranının %35-41 arasında olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada DS maruziyetinin kobaylarda prostaglandin sentezini inhibe ederek implantasyon ve plasantasyonu bozduğu iddia edilmiştir. Yine aynı çalışmaya göre diklofenak sodyum, desidual defekte neden olmaktadır (74). Kanatlı embriyoları, gelişimlerini insan embriyosundan farklı olarak extrauterin ortamda tamamladığı için bir implantasyondan ziyade desidua oluşumu söz konusudur. Bu durumda, çalışmamızın ilk aşamasında aldığımız sonuçların desidual defekte ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yine de, elde edilen sonuçlar, tüm

prostaglandin inhibitörleri için bir genelleme olabilmekten uzaktır. Bu kararın verilebilmesi için farklı prostaglandin inhibitörleri ile de benzer çalışmaların yapılması gereklidir.

Çalışmamızın ikinci aşaması 70 kg ağırlığında yetişkin bir bireyin günlük alması gereken dozların, tavuk embriyolarının ağırlıklarına oranlanarak hesaplanması sonucunda bulunan miktarların artan dozlarda verilmesi durumunda olabilecek embriyotoksisite ve teratojeniteyi araştırmaya yöneliktir. Etken maddeye ait prospektüs bilgilerine bakıldığında, ilacın bir insan için günlük dozunun 50-100 mg olduğu ve 150 mg/gün dozunun aşılmaması gerektiği görülmektedir. Bu sebeple çalışmamızda DKT verilecek gruplar, bir insanın günde 50 mg ve 100 mg DKT aldığı terapötik dozlar (sırası ile grup III ve grup IV) ve 200 mg aldığı supratherapötik doz (grup V) olacak şekilde kurgulandı.

Embriyolar morfometrik ve histopatolojik olarak incelendi. Aynı zamanda majör veya minör malformasyonların varlığı ve erken veya geç dönem embriyo kayıpları da not edildi. Morfometrik araştırmada ağırlık, baş-popo uzunluğu, baş ön-arka çapı incelenirken histopatolojik incelemede organogenez aşaması ve visseral organların hücresel düzeyde gelişimi dikkate alındı. Ağırlık, baş-popo uzunluğu ve baş ön-arka çapı uzunlukları karşılaştırılan deneklerde DKT dozu arttıkça bahsi geçen ölçümlerin tamamında artma tespit edildi. Diğer taraftan terapötik dozlarda DKT verilen gruplarda herhangi bir anomali gelişmemiş olması ve anomalilerin sadece supratherapötik dozda verilen grupta (Grup 5) görülmüş olması, artan dozlarda teratojenik etkinin arttığını göstermekte ve dikkatli kullanılması gerektiği konusunda bize bilgi vermektedir.

Anomali ve/veya erken embriyo ölümleri birlikte değerlendirildiğinde ilaç verilmeyen denek grupları (kontrol ve sham grupları) ilaç verilmeyen grup; ilaç verilen denek grupları (düşük, orta ve yüksek doz ilaç grupları) ise ilaç grubu olarak birleştirilerek Fisher's Exact testi uygulandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p:0,028$). İlaçsız grupta ve düşük doz ilaç grubunda hiç ölüm ve anomali yokken orta/yüksek doz ilaç grubunda 2 anomali (1 anensefali, 1 gastroşizis), 4 ölüm mevcuttu. Bu da DKT uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde teratojen etkili olduğunu göstermiş oldu.

Yapılan bir çalışmada da NSAİİ olan flurbiprofen' in anensefali riskinde artış yaptığı gösterilmiştir (75). Yine yapılan bir başka çalışmada ise metamizol sodyumun tavuk embriyosunda orta hat kapanma defekti yaptığı belirtilmektedir (76). Tek bir organ

sistemine değil de genel anlamda teratojeniteye odaklanmış çalışmalar ise tavuk embriyoları ile değil fare ve sıçan gibi memeliler kullanılarak yapılmıştır. Örnek vermek gerekir ise, parasetamol ve aspirin üzerine yapılmış bir başka çalışma ise, masum oldukları düşünülen bu iki etken maddenin sıçanlarda erken implantasyon döneminde fetal malformasyonlara ve fetal kayıplara neden olduğu belirtilmektedir (77). Tiboni ve arkadaşlarının yıllar önce yaptığı bir çalışmanın bulguları ise oldukça ilginçtir. Çalışmacılar, gebelerde ateş yüksekliği durumunda ateşi düşürmek için aspirin verdiklerinde teratojen etkinin arttığı görmüşler, ancak bu etkinin aspirine değil, ateşi düşürmek için aspirinin baskıladığı prostoglandin sentezi olduğu sonucuna ulaşmışlardır (78). Bu çalışma bile bu tür ilaçların nerede ise tamamının benzer etki potansiyeline sahip olduğunu düşündürmeye yeterlidir.

Bazı çalışmalar ise bu ilaçların çevreye olan etkilerini incelemek üzere kurgulanmıştır. Bu nedenle de suda yaşayan canlılara odaklanılmıştır. Kurbağalar ve midyeler üzerinde yapılan çalışmalar bunlara örnektir ve kullanılan NSAİİ' ların teratojenik etkilerinin olduğunu belirtmektedirler (6). Genellikle kullanılan yöntemin New tekniği veya windowing yöntemi olduğu görülmektedir. Amaç sadece nöral sistemin gelişmesini incelemek olduğunda bu süre yeterlidir ve zaten bu yöntemlerle embriyonun çok uzun süre yaşatılması mümkün değildir. Doğal olarak da diğer organ sistemlerinin incelenmesi olanaksızdır. Oysaki, tavuk embriyosu modelini kullanırken New veya windowing tekniği yerine hava kamarası enjeksiyonu tekniği kullanılması durumunda embriyoların nerede ise tamamen gelişebilmeleri mümkün olabilmekte ve fare veya sıçan kullanımına gerek duyulmadan tüm sistemler incelenebilmekte ve dahası morfometrik ölçümler yapılabilmektedir (79, 80, 81)

Son epidemiyolojik araştırmalar, gebeliğin 1.trimesterinde NSAİİ kullanımının büyük ventiküler ve atrial septal defekt gibi konjenital kardiyak anomalilere ve gastroşizis, diafragma hernisi gibi orta hat defektlerinde artış meydana getirdiğini gösterdi (82).

7. SONUÇ

İki aşamalı gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın birinci aşamasında H&H evre 1-2 de verilen DKT' nin veriliş zamanı dikkate alındığında, insan embriyosunun peri-implantasyon dönemine denk geldiği görülmektedir. Çalışmanın 1. Aşamasındaki kontrol grubunda %100' e yakın oranda canlılık tespit edilip çok erken dönemde DKT verilen deney grubunda ise %84 oranında embriyo izlenmemesi, bir prostoglandin inhibitörü olan DKT'nin desidual bozukluk yaparak infertiliteye sebep olduğu düşüncesini akla getirmektedir. Kaldı ki yumurtaların temin edildiği üreticinin yumurta döllülük oranlarının %95 civarında olduğu düşünüldüğünde embriyo gelişmemiş bu yumurtaların döllenmemiş yumurta olma olasılığını da oldukça azaltmaktadır. Bu sebeple infertil çiftlerin değerlendirilme aşamasında NSAİİ' ların peri-implantasyon aşamasında kullanımının daha detaylı sorgulanarak hasta ve eşi bu durum hakkında bilgilendirilmelidir.

Çalışmamızın ikinci aşamasında ise istatistiksel veriler incelendiğinde görülmektedir ki terapötik dozda (Grup III ve Grup IV) verilen yumurtalarda malforme embriyo gözlenmemiş olup sadece supratrapötik dozda verilen grupta (grup V) 2 embriyonun malformasyonlu olduğu tespit edildi. Bunlardan birinde anensefali görülürken diğer embriyoda sadece gastroşizis izlendi. Bu, artan dozlarda dexketoprofen trometamol' ün erken gebelik haftalarında teratojenite potansiyeli taşıdığını ancak bu etkinin yalnızca DKT' ümü kapsadığı yoksa NSAİİ olan diğer prostoglandin inhibitörlerini de mi kapsadığı konusu kesinlik taşımamaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların erken gebelik döneminde embriyotoksik ve teratojenik etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak dexketoprofen trometamol (DKT)'ün embriyolar üzerindeki etkilerini inceleyen daha önceden yapılmış her hangi bir çalışma literatürde yoktur. Çalışmamız bu yönü ile özgündür.

Diğer taraftan, literatüre bakıldığında, tavuk embriyosu modelini kullanan tek tıbbi branşın beyin cerrahisi olduğu görülmektedir. Daha önce hiçbir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılmış bir tavuk embriyosu modeli yoktur. Çalışmamız, bu özelliği sayesinde bizden sonraki kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına ve asistanlarına alternatif, kolay ve ucuz bir yöntemin de var olduğunu gösterebilme potansiyeline sahiptir.

Sonuç olarak konuyu aydınlatma adına diğer NSAIİ' lar ile de yapılacak çok daha kapsamlı ve gelişmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu bağlamda yaptığımız çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını ve ileride yapılacak diğer çalışmalara az da olsa ışık tutacağını düşünmekteyiz.



8. KAYNAKLAR

1. Gutierrez-Bautista AJ, Morgaz J, Granados MDM, Gomez-Villamandos RJ, Dominguez JM, Fernandez-Sarmiento JA, et al. Evaluation and comparison of postoperative analgesic effects of dexketoprofen and methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2018;45(6):820-30.
2. Birol Muhammet E, Kocamanoglu IS, Bozkurt A, Bilge S, Cetinoglu EC. Evaluation of Postoperative Anti-nociceptive Efficacy of Intrathecal Dexketoprofen in Rats. *Balkan Med J.* 2016;33(3):245-51.
3. Rosenbruch M (1994). Early stages of the incubated chicken egg as a model in experimental biology and medicine. *Altex* 11 (4), 199-206.
4. Rosenbruch M (1997). The sensitivity of chicken embryos in incubated eggs. *Altex* 14 (2), 111-113.
5. He Y, Li X, Jia D, Zhang W, Zhang T, Yu Y, et al. A transcriptomics-based analysis of the toxicity mechanisms of gabapentin to zebrafish embryos at realistic environmental concentrations. *Environ Pollut.* 2019;251:746-55.
6. Cardoso-Vera JD, Islas-Flores H, SanJuan-Reyes N, Montero-Castro EI, Galar-Martínez M, García-Medina S, Elizalde-Velázquez A, Dublán-García O, Gómez-Oliván LM. Comparative study of diclofenac-induced embryotoxicity and teratogenesis in *Xenopus laevis* and *Lithobates catesbeianus*, using the frog embryo teratogenesis assay: *Xenopus* (FETAX). *Sci Total Environ.* 2017 Jan 1;574:467-475. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.095. Epub 2016 Oct 14. PubMed PMID: 27644024.
7. Bar-Oz B, Clementi M, Di Gianantonio E, Greenberg R, Beer M, Merlob P, Arnon J, Ornoy A, Zimmerman DM, Berkovitch M. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Apr 1;119(2):176-9. PubMed PMID: 15808375.
8. Kayaalp O (ed). İlaçların toksik tesirleri ve toksikolojinin temel kavramları. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 1 , 13. baskı, Ankara: Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık 760s:114-122.

9. Ornoy A, Arnon J. Clinical teratology. *West J Med* 1993;159(3):382-390.
10. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 2004;113:957–968.
11. Kadioğlu DM, Kalyoncu NI. Gebelikte ilaç seçimi ve teratojenite bilgi servisleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2006;2(46):63-68.
12. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet* 2000;18,1735–1736.
13. Demir, Ö. (2008). Dokuz Eylül Üniversitesi Teratojenite Bilgi Servisi'ne başvuran gebelerde ilaç ve radyasyon ile karşılaşmanın gebelik sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
14. Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY (eds). *Hazards to pregnancy. Protocols For High- risk Pregnancies*, 4th edition, Blackwell Pub 2005s:1–53.
15. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs* 2002;62(5):757–773.
16. Freyer, A.M. (2008), Drug-prescribing challenges during pregnancy, *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 18, 7, 180-186.
17. Friedman JM. The principles of teratology: are they still true?. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Oct. 88 (10):766-8. [Medline].
18. Taussig HB. 1962. A study of the german outbreak of phocomelia. The thalidomide syndrome. *JAMA* 180:1106–1114.
19. Süzer, Ö., 2008. *Farmakoloji Ders Kitabı*. s:579-590.
20. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006;107(5):1120–1138.

21. Atasü T, Erkün E, Kösebay D, Işıloğlu H, İdil M, Şahmay S. Gebelikte Fetusa ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul. 1984.
22. Doğan S, Çarçak N. Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı. Sürekli Eğitim İçi Meslek Dergisi 2008; 8: 47-59.
23. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM et al. National birth defects prevention study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol 2011;205(1):51-58.
24. Kaplan YC, Can H, Demir Ö, Karadaş B, Yılmaz İ, Temiz TK. [A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in FDA pregnancy risk categories]. Turkish Journal of Family Practice 2014;18(4):195-198.
25. Oray N. [Drug use in pregnancy]. TATD Klinik Toksikoloji Sempozyumu. DEÜTF Acil Tıp Ad. Nisan 2014.
26. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. [Drug use in pregnancy: One year's experience]. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi [Journal Turk Soc. Obstetrics Gynecology].2006; 3(4): 255-261.
27. Duman, M. [Different Risk Categorizations Related to the Use of Drugs During Pregnancy]. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics. 2013; 6(3): 12-17.
28. Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007. 21(5):793-806. [Medline].
29. Temming LA, Cahill AG, Riley LE. Clinical management of medications in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol. 2016 Feb 2. [Medline].
30. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008 Feb 21;83(1):68-76. [Medline].

31. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013 Apr. 74(4):e293-308. [Medline].
32. Viktorin A, Uher R, Kolevzon A, Reichenberg A, Levine SZ, Sandin S. Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 12. [Medline].
33. Swift Yasgur B. Antidepressants in Pregnancy: No Impact on Kids' IQ. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/883012>. July 17, 2017; Accessed: July 18, 2017.
34. Wen SW, Yang T, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, et al. Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. *J Perinatol*. 2008 Feb 21. [Medline].
35. Yang T, Walker MC, Krewski D, Yang Q, Nimrod C, Garner P, et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Jan 8;. [Medline].
36. Mosley JF 2nd, Smith LL, Dezan MD. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. *Pharm Pract (Granada)*. 2015 Apr-Jun. 13 (2):605. [Medline].
37. Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent changes in pregnancy and lactation labeling: retirement of risk categories. *Pharmacotherapy*. 2014. 34 (4):389-95. [Medline].
38. Miral, M., & BEJİ, N. K. (2017). Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4(2), 142-148.
39. Zorlu C, Arı E. [Use of antibiotics and treatment of parasitic infestations in pregnancy]. *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology And Obstetrics*; 2006;16 (1): 17-32

40. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol.* 2008;4(4):284–288
41. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, Lind J, Cragan JD, Briggs G, et al. Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2013; 22(9):1013-1018.
42. Yiğiter A. What has changed in pregnancy using medication?]. *Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği VIII. Ulusal Kongresi* 11-14
43. Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology Public Affairs Committee Position Paper: Pregnancy Labeling for Prescription Drugs: Ten Years Later. *Birth Defects Research (Part A)* 2007;79:627–30. .
44. Frederiksen, MC. The New FDA Pregnancy Labeling Requirements for Drugs. *J Midwifery Womens Health* 2011;56:303–7.
45. Feibus KB. FDA's Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol* 2008;4:284–8.
46. Karadaş, B., Can, H., Yılmaz, İ., Demir, Ö., Temiz, T. K., & Kaplan, Y. C. (2014). İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişimde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 18(4), 195-198.
47. Doering PL, Boothby LA, Cheek M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:333-9.
48. Gökçimen A, Malas MA. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikteki toksisiteleri ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* 2003; 10: 50-2.

49. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayıncılık, Ankara. 2012.
50. Özbudak, H., Ünal, Z., & Sabuncupğlu, S. (2016). Gebelikte non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. Marmara Pharmaceutical Journal, 20(2), 64-71.
51. Haşçelik, Z. “Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar”, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi, Sayı: Ocak, 2001. (www.ttb.org.tr/STED/sted0101/5.html),21.07.2019
52. Akıncı Tan A. Antiinflamatuvar ilaçların akılcı kullanımı. Dahili Tıp Bilimleri Dergisi 2005; 12: 38-46.
53. Akıncı A, Arda B, Atalay F, Aypar Ü, Bodur H, Bozkurt A. Analjezik ve Antiinflamatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı. Tabip Odası, Ankara. 1999.
54. Şentürk T. Non-Steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ). İç Hastalıkları Derg 2014; 2: 490-5.
55. Tuncer, S., Pirbudak, L., Balat, O., & Capar, M. (2003). Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. European journal of gynaecological oncology, 24(2), 181-184.
56. Aykaç, E. (2010). Spinal Anestezi Altındaki Elektif Sezaryen Olgularında İv Deksketoprofen Trometamolün Postoperatif Analjezik Etkinliğinin Lornoksikam Ve Plasebo İle Karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, Kırıkkale.
57. Barbanoj MJ, Antonian RM, Amaro SC . Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a painkiller. Expert Rev. Neurother. 8(11), 1625-1640(2008).
58. Barbanoj MJ, Antanijoan RM, Gich I: Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 245-262.

59. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G: Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty *Br J Anaesth* 2002; 88: 520-526.
60. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD: Doubleblind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675-680.
61. Bagán JV, López JS, Valencia E, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain. *Clin Pharmacol* 1998; 38 (12 Suppl.): 55S-64S)
62. Beltrán J, Martín-Mola E, Figueroa M, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (12 Suppl.): 74S-80S)
63. Hill, M.A. ” Embryology Hamburger Hamilton Stages”, https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Hamburger_Hamilton_Stages, (06.09.2019)
64. Hamburger, V., & Hamilton, H. L. (1951). A series of normal stages in the development of the chick embryo. *Journal of morphology*, 88(1), 49-92.
65. Prelusky DB, Hamilton RMG, Foster BC, Trenholm HL and Thompson BK (1987). Optimization of chick embryotoxicity bioassay for testing toxicity potential of fungal metabolites. *Journal-Association of Official Analytical Chemists* 70 (6), 1049-1055.
66. Çelik Ğ, Oğuz H, Demet Ö, Boydak M, Dönmez HH, Sur E and Nizam İoğlu F (2000). Embryotoxicity assay of aflatoxin produced by *Aspergillus parasiticus* Nrrl 2999. *British Poultry Science* 41 (4), 401-409.
67. Sur E (2001). Yumurtaya verilen Aflatoxin B1 (AFB1)'in tavukların lenfoid organlarının embriyonal gelişimi üzerindeki etkilerinin enzim histokimyasal yöntemlerle araştırılması. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya.

68. Öznurlu Y (2003). Yumurtaya verilen Aflatoksin B1'i n, etçi piliçlerin kemik dokularının embriyonik gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Konya.
69. Wytttenbach CR and Thompson SC (1985). The effects of the organophosphate insecticide malathion on very young chick embryos: Malformations detected by histological examination. *The American Journal of Anatomy* 174, 187-202.
70. Varga T, Cravedi J-P, Füzesi I and Varnagy L (2002) . Residues of fenitrothion in chick embryos following exposure of fertile eggs to this organophosphorus insecticide. *Revue de Médecine Vétérinaire* 153, 275-278.
71. Budai P, Fejes S, Varnagy L, Somlyay IM and Takacs I (2001). Teratogenicity test of dimethoate containing insecticide formulation and heavy elements (Cu, Cd) in chicken embryos after administration as single compounds or in combination. *Mededelingen / Universiteit Gent, Faculteit Landbouwkundige en Toegepaste Biologische Wetenschappen* 66 (2b), 885-889.
72. Özcan M (1992). Hidrokinon'un gelişim toksisitesinin döllenmiş tavuk embriyosunda analiz ve değerlendirilmesi. G. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
73. Bellairs, R., & Osmond, M. (2005). *Atlas of chick development*. Elsevier.
74. Carp HJ, Fein A, Nebel L. Effect of diclofenac on implantation and embryonic development in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28(3):273-277.
75. Özeren, E., Er, U., Güvenç, Y., Demirci, A., Arıkök, A. T., Şenveli, E., & Ergün, R. B. (2015). The effect of flurbiprofen on the development of anencephaly in early stage chicken embryos. *British journal of neurosurgery*, 29(2), 265-271.
76. Guvenc, Y., Billur, D., Aydin, S., Ozeren, E., Demirci, A., Alagoz, F., ... & Belen, D. (2016). Metamizole Sodium Induces Neural Tube Defects in a Chick Embryo Model. *Turk. Neurosurg*, 26(3), 445-8.

77. Zhongguo Yao Li Xue Bao. 1993 Jul;14(4):369-72. [Effects of preimplantation treatment with aspirin and acetaminophen on blastocyst and fetus in rats]. [Article in Chinese] Ying Y1, Lou YJ.
78. Tiboni, G. M., Iammarrone, E., Piccirillo, G., Liberati, M., & Bellati, U. (1998). Aspirin pretreatment potentiates hyperthermia-induced teratogenesis in the mouse. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(2), 270-279.
79. Sawosz, E., Jaworski, S., Kutwin, M., Hotowy, A., Wierzbicki, M., Grodzik, M., ... & Chwalibog, A. (2014). Toxicity of pristine graphene in experiments in a chicken embryo model. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 3913.
80. Hsieh, C. L., Lin, C. H., Chen, K. C., Peng, C. C., & Peng, R. Y. (2015). The teratogenicity and the action mechanism of gallic acid relating with brain and cervical muscles. *PloS one*, 10(6), e0119516.
81. El-Beltagy, A. E. F. B., Abou-El-Naga, A. M., & Sabry, D. M. (2015). Neurotoxicological effects of nicotine on the embryonic development of cerebellar cortex of chick embryo during various stages of incubation. *Tissue and Cell*, 47(5), 506-514.
82. Casina M, De Santis M, Cesari E, Van Eijkeren M, Berkovitch M, Eleftheriou G, et al. First trimester diclofenac exposure and pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology* 2010; 30(3): 401-404.

9. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Doğum sonrası ilk 1 yılda gözlenen anomali nedenleri).....	4
Tablo 2. Teratojenik etkili olduğu bilinen çeşitli ilaçların gebelerde anomalili doğum oranları	7
Tablo 3. Fetus üzerine toksik etkili ilaçlar ve yaptığı toksik etkiler.....	7
Tablo 4. FDA Gebelik Risk Kategorileri.....	12
Tablo 5. ADEC Gebelik Risk Kategorileri.....	13
Tablo 6. FDA ve ADEC Arasında Bazı Ajanların Sınıflandırılmasındaki Farklılıklar.....	15
Tablo 7. Gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörü ilaç kullanmanın neden olduğu durumlar	21
Tablo 8. Tavuklarda Embriyonik Gelişim	37
Tablo 9. Çalışmanın 2. Aşamasında 5 gruba ayrılan denek yumurtaların detaylandırılması.	46
Tablo 10. Çalışmamızın 2. Aşamasının bulgularının detaylandırılması.....	49
Tablo 11. Ağırlık ölçümleri için tanımlayıcı istatistik verileri	50
Tablo 12. Grupların ağırlık ortalamalarının box plot grafiği.....	50
Tablo 13. Çalışmanın 2. Aşamasındaki grupların ağırlık ortalamaları (Deneklerde verilen DKT dozu arttıkça ağırlık ortalamalarının arttığı görülüyor)	51
Tablo14. Baş-kuyruk uzunluk ve baş ön-arka çap ölçümlerinin tanımlayıcı istatistiği.....	52
Tablo 15. Grupların baş-kuyruk uzunlukları ortalamalarının box plot grafiği.....	52
Tablo 16. Grupların baş ön-arka çapı uzunlukları ortalamalarının box plot grafiği.....	53
Tablo 17. Çalışmanın 2. aşamasındaki grupların baş ön-arka çapı uzunlukları ortalamaları (Artan dozlarda belirgin artış izleniyor).....	53

10. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Gebelik dönemleri ve teratojenik etkileri (Kırmızı Őeritler Anomali gelişim riski yüksek dönemler, sarı Őeritler riskin az olduğu dönemleri ifade etmektedir).	5
Şekil 2. Dexketoprofen'in kimyasal formülü	22
Şekil 3. Dexketoprofen tometamol' ün kimyasal yapısı	23
Şekil 4. Hamburger ve Hamilton civciv embriyo gelişim evreleri.....	39
Şekil 5. Tavuk yumurtası anatomisi ve hava kamarasına injeksiyon tekniği.....	43



11. RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Resim 1. Hamburger Hamilton Evre 1 civciv embriyosu	24
Resim 2. Hamburger Hamilton Evre 2 civciv embriyosu	24
Resim 3. Hamburger Hamilton Evre 3 civciv embriyosu	25
Resim 4. Hamburger Hamilton Evre 4 civciv embriyosu	25
Resim 5. Hamburger Hamilton Evre 5 civciv embriyosu	25
Resim 6. Hamburger Hamilton Evre 6 civciv embriyosu	26
Resim 7. Hamburger Hamilton Evre 7 civciv embriyosu	26
Resim 8. Hamburger Hamilton Evre 8 civciv embriyosu	26
Resim 9. Hamburger Hamilton Evre 9 civciv embriyosu	27
Resim 10. Hamburger Hamilton Evre 10 civciv embriyosu	27
Resim 11. Hamburger Hamilton Evre 11 civciv embriyosu	28
Resim12. Hamburger Hamilton Evre 12 civciv embriyosu	28
Resim 13. Hamburger Hamilton Evre 13 civciv embriyosu	28
Resim 14. Hamburger Hamilton Evre 14 civciv embriyosu	29
Resim 15. Hamburger Hamilton Evre 15 civciv embriyosu	29
Resim 16. Hamburger Hamilton Evre 16 civciv embriyosu	29
Resim 17. Hamburger Hamilton Evre 17 civciv embriyosu	30
Resim 18. Hamburger Hamilton Evre 18 civciv embriyosu	30
Resim 19. Hamburger Hamilton Evre 19 civciv embriyosu	30
Resim 20. Hamburger Hamilton Evre 20 civciv embriyosu	31
Resim 21. Hamburger Hamilton Evre 21 civciv embriyosu	31
Resim 22. Hamburger Hamilton Evre 22 civciv embriyosu	31
Resim 23. Hamburger Hamilton Evre 23 civciv embriyosu	32
Resim 24. Hamburger Hamilton Evre 24 civciv embriyosu	32

Resim 25. Hamburger Hamilton Evre 25 civciv embriyosu	32
Resim 26. Hamburger Hamilton Evre 26 civciv embriyosu	33
Resim 27. Hamburger Hamilton Evre 27 civciv embriyosu	33
Resim 28. Hamburger Hamilton Evre 28 civciv embriyosu	33
Resim 29. Hamburger Hamilton Evre 29 civciv embriyosu	34
Resim 30. Hamburger Hamilton Evre 30 civciv embriyosu	34
Resim 31. Hamburger Hamilton Evre 31 civciv embriyosu	34
Resim 32. Hamburger Hamilton Evre 32 civciv embriyosu	35
Resim 33. Hamburger Hamilton Evre 33 civciv embriyosu	35
Resim 34. Hamburger Hamilton Evre 34 civciv embriyosu	36
Resim 35. Hamburger Hamilton Evre 35 civciv embriyosu	36
Resim 36. Kullanılan Broiler cinsi fertil yumurtaların bir bölümü.....	40
Resim 37. Sık kullandığımız cerrahi aletler (örnek emriyo ile birlikte)	41
Resim 38. Makroskobik olarak malforme izlenen 7. Gün sonundaki civciv embriyosu	41
Resim 39. Cimuka CT-180-SH Marka Kuluçka makinesi (Yumurtaları 4 saatte bir otomatik çeviriyor.)	42
Resim 40. Yumurtanın hava kamarasına dexketoprofen trometamolün enjekte edilmesi (Air sac İnjection).....	43
Resim 41. Grup 5 teki gastroşizisli civciv embriyosunun makroskopik görünümü	54
Resim 42. Grup 5 teki anensefali civciv embriyosunun makroskopik görünümü	55

12. EKLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
EK 1. Etik Kurulu Raporu	76
EK-2. TURNİTİN-İNTİHAL RAPORU	77



EKLER

EK 1. Etik Kurulu Raporu

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
ZİRAAT FAKÜLTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi: 25.01.2019

Toplantı Sayısı: 2019/01

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Ziraat Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KSÜZİRHADYEK) 25/01/2019 Cuma günü Prof. Dr. Adem KAMALAK başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

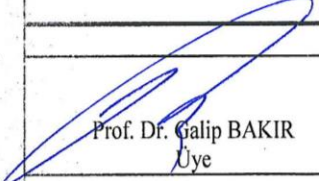
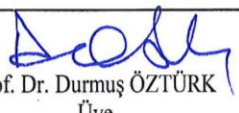
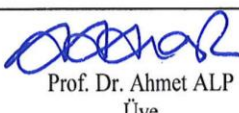
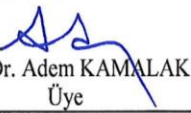

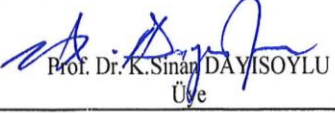
KARAR 1:

Dr. Öğretim Üyesi Abdullah TOK tarafından hazırlanan “**Nonstroid olarak kullanılan Dexketoprofen Trometamol’ün erken dönem tavuk embriyoları üzerindeki embriyotoksik ve teratojen etkileri**” adlı projesi

KARAR 2:

Dr. Öğretim Üyesi Tülün ÇİÇEK RATHERT tarafından hazırlanan “**Japon bildircin (*Coturnix coturnix japonica*) rasyonlarında alternatif protein kaynağı olarak mürdümük (*Lathyrus sp.*) kullanımının besi performansı ve bazı karkas özellikleri üzerine etkisi**” adlı projesi

Raportör Prof. Dr. Durmuş ÖZTÜRK’ün görüşleri doğrultusunda yapılan değerlendirme ve oylama sonucunda, projelerin yapılmasının uygun olduğuna, oy çokluğu ile karar verilmiştir.

 Prof. Dr. Galip BAKIR Üye	 Prof. Dr. Durmuş ÖZTÜRK Üye	 Prof. Dr. Ahmet ALP Üye
 Prof. Dr. Adem KAMALAK Üye	 Prof. Dr. Mesut KARAMAN Üye	 Prof. Dr. K. Sinan DAYISOYLU Üye
Veteriner Hekim Dr. İnan GÜVEN Üye	Mehmet KIRMIZIKAYA Üye	Mehmet FINDIK Üye

EK-2. TURNİTİN-İNTİHAL RAPORU

Yazar Şakir Aydoğdu

Gönderim Tarihi: 21-Eki-2019 04:26PM (UTC+0400)
Gönderim Numarası: 1197179837
Dosya adı: TEZ-Dr Åskir AYDOÄDU_17Ekim-intihal.docx (9.89M)
Kelime sayısı: 12113
Karakter sayısı: 79295

şakir-tez

ORJİNALLIK RAPORU

% **10** BENZERLİK ENDEKSİ
% **8** İNTERNET KAYNAKLARI
% **3** YAYINLAR
% **4** ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
2	e-dergi.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	MİRAL, Mukaddes and KIZILKAYA BEJİ, Nezihe. "Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık", İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 2017. Yayın	%1
5	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<%1
6	bilimvesaglik.com İnternet Kaynağı	<%1
7	www.tfd.org.tr İnternet Kaynağı	<%1

8	www.turkailehekderg.org İnternet Kaynağı	<% 1
9	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
10	Submitted to Karadeniz Teknik University Öğrenci Ödevi	<% 1
11	neu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	www.scribd.com İnternet Kaynağı	<% 1
14	AYKAÇ, Esra, BÜYÜKKOÇAK, Ünase, KÖSE, E. Arzu and SAĞSÖZ, Nevin. "Sezaryen ile doğum sonrası ağrıda deksketoprofen trometamolün analjezik etkisinin lornoksikam ve plasebo ile karşılaştırılması", Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları Derneği, 2012. Yayın	<% 1
15	dokuman.osym.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	www.powershow.com İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<% 1
18	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Submitted to Cumhuriyet University Öğrenci Ödevi	<% 1
20	"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3–6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006 Yayın	<% 1
21	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
23	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	tgkdc.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	YILDIRIM, Yaşar, YILMAZ, Zülfükar, KARA, A Veyssel, KADİROĞLU, Ali Kemal and YILMAZ, M. Emin. "Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar ve Böbrek", Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Yayın	<% 1
26	tibbirehabilasyon2018.org İnternet Kaynağı	<% 1

18	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Submitted to Cumhuriyet University Öğrenci Ödevi	<% 1
20	"EUROANAESTHESIA 2006: Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, Spain, June 3–6, 2006", European Journal of Anaesthesiology, 06/2006 Yayın	<% 1
21	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
22	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
23	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<% 1
24	tgkdc.dergisi.org İnternet Kaynağı	<% 1
25	YILDIRIM, Yaşar, YILMAZ, Zülfükar, KARA, A Veysel, KADİROĞLU, Ali Kemal and YILMAZ, M. Emin. "Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar ve Böbrek", Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016. Yayın	<% 1
26	tibbirehabilitasyon2018.org İnternet Kaynağı	<% 1

27	journal.women-health-nursing.or.kr İnternet Kaynağı	<% 1
28	iris.unime.it İnternet Kaynağı	<% 1
29	tmun.utmn.ru İnternet Kaynağı	<% 1
30	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
31	www.yumpu.com İnternet Kaynağı	<% 1
32	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<% 1
33	pharmacy.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
34	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
35	kongre2019.toraks.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
36	www.ankaramedicaljournal.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.archive.org İnternet Kaynağı	<% 1

38	Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi	<%1
39	J BLUMER. "A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children", American Journal of Hypertension, 02/2005 Yayın	<%1
40	Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

[Alıntılarını çıkart](#) [Kapat](#) [Eşleşmeleri çıkar](#) [Kapat](#)
[Bibliyografyayı Çıkart](#) [Kapat](#)

