

**T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ

**GEBELİK SIRASINDA UZUN DÖNEM ETİL ALKOL,  
METİL ALKOL VE ETİLEN GLİKOL'E MARUZ  
KALMANIN YENİ DOĞAN YAVRULAR ÜZERİNE  
TOKSİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**( Yüksek Lisans Tezi )**

**Fatma ÖZCAN**

Edirne – 2008

**T.C  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ

**GEBELİK SIRASINDA UZUN DÖNEM ETİL ALKOL,  
METİL ALKOL VE ETİLEN GLİKOL'E MARUZ  
KALMANIN YENİ DOĞAN YAVRULAR ÜZERİNE  
TOKSİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**( Yüksek Lisans Tezi )**

**Fatma ÖZCAN**

Tez No:

Edirne – 2008

T.C.  
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü**

**ONAY**

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Toksikoloj Bilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Fatma ÖZCAN tarafından tez başlığı "Gebelik Sırasında Uzun Dönem Etil Alkol, Metil Alkol Ve Etilen Glikol'e Maruz Kalmanın Yeni Doğan Yavrular Üzerine Toksik Etkisinin İncelenmesi" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı ....../...../2008 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "**Yüksek Lisans Tezi**" olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Prof.Dr. Ahmet ULUGÖL

ÜYE

İmza

Prof.Dr. Faruk YORULMAZ

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmalarım süresince emeği geçen çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İsmet DÖKMECİ' ye, bilgisini, sabrını ve emeğini üzerimden hiç eksik etmeyip, en zor zamanlarımda beni destekleyen Prof. Dr. Hakan KARADAĞ'a ve Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ahmet ULUGÖL' e, Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ' ye ve tüm Farmakoloji Anabilim Dalı çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
EMBRYOTOKSİSİTE.....	2
FETOTOKSİSİTE.....	2
TERATOJENİTE.....	3
FETAL ALKOLSENDROMU.....	4
ALKOL BAĞIMLILIĞI.....	5
ETİL ALKOL.....	6
METİL ALKOL.....	9
ETİLEN GLİKOL.....	12
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	13
BULGULAR.....	19
TARTIŞMA.....	24
SONUÇLAR.....	29
ÖZET.....	31
SUMMARY.....	32
KAYNAKLAR.....	33
RESİMLEMELER LİSTESİ.....	38
ÖZGEÇMİŞ.....	39
EKLER.....	40

## SİMGE VE KISALTMALAR

ADH	:Aldehid dehidrogenaz
ATP	:Adenozin trifosfat
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
CO <sub>2</sub>	:Karbondioksit
Dk	:Dakika
FADH <sub>2</sub>	:Flavinamid dinükleotid
FAS	:Fetal Alkol Sendromu
FASB	:Fetal Alkol Spektrumu Bozuklukları
Gr	:Gram
H <sub>2</sub> O	:Su
Kg	:Kilogram
NAD	:Nikotinamid dinükleotid
NADH	:Nikotinamid dinükleotid (indirgenmiş)
Ppm	:Parts per million (milyonda bir)
Sn	:Saniye
SSS	:Santral Sinir Sistemi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik süresince alınan alkol'ün fetus gelişiminde olumsuz etkiler gösterdiği yüzyıllardan beri bilinmektedir (1). Alkol çok eski zamanlardan beri var olan, insan beyninin fonksiyonlarını baskılayıcı özelliklere sahip, zehirli etkili, kullanımı günümüzde daha da yaygın olan bir maddedir (2). Gelişen embriyoyu etkileyerek fetal anomalilere neden olan teratojen etki oluşturan maddelerin başında alkol, nikotin, eroin ve ilaçlar gelmektedir. Bu maddeler etkilerini direk veya indirek şekilde göstermektedir (3).

İnsanlarda gebelik boyunca alkole maruz kalma ile ilişkili olarak fiziksel anormallikler olduğu kadar duygusal ve zihinsel bozukluklar da ortaya çıkmaktadır (4).

Gebelik sırasında fetusun etil alkol, metil alkol ve etilen glikole uzun dönem maruz kalmasının yeni doğan yavrulardaki en belirgin özelliği dikkat dağınıklığı, kilo değişikliği, davranışsal bozukluklar, gelişme geriliği, zeka geriliği, kafatası ile yüzde yapı bozuklukları ve kalp anomalileridir (5). Gebelik sırasında kronik alkol alınması gebeliğin düşükle sonlanmasına neden olabilmektedir. Alkol, plazma proteinlerindeki bağlanma alanlarının sayısını değiştirerek ya da albümin konsantrasyonunu azaltarak, ilaçların proteinlere bağlanmasını değiştirebilmektedir (4,5).

Çalışmamızda gebelik süresince alınan etil alkol, metil alkol ve etilen glikol'un doğan yavrular üzerindeki ağırlık, hot plate (ağrı eşiği), rotarod (denge) ve porsolt (zorlu yüzme testi) testi ile denekler üzerinde oluşan etkilerini belirlemeyi amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **EMBRİYOTOKSİSİTE**

Spermle döllenen yumurtanın implantasyonu ile başlayan gebelik, implantasyon öncesi dönem dışında, embriyolojik dönem ve fetal dönem olarak ikiye ayrılır. Organ gelişiminin (organogenez) başlaması olarak kabul edilen embriyolojik dönemde hücresel gelişmeler gerçekleşmektedir. Genlerin aktivasyonu ve inaktivasyonu farklı protein sentezleri tarafından gerçekleşir. Bu dönemde kromozom bozuklukları, genetik hastalıklar, annenin geçirmiş olduğu bazı hastalıklar (kızamık, enfeksiyon vb.), bir takım ilaçlar, kimyasal maddeler ve radyasyon gibi dış etkenlerin oluşturduğu zararlar embriyonal dönemde hücresel defektlere ve ölüme yol açabilmektedir. Embriyonal dönem (organogenez) malformasyonlara neden olabilen en riskli dönemdir. Hücre ve doku gelişimlerinin olduğu bu dönemde fizyolojik bir takım fonksiyonlar indüklenebilir ya da bazı yan etkiler oluşarak organ gelişimi gecikebilir (6).

### **FETOTOKSİSİTE**

Üçüncü ayın başından doğuma kadar olan, fetus'un hızlı büyümesi, doku ve organların olgunlaşması ile karakterize döneme fetal dönem denir (7).



Fetotoksisite, fetus normal gelişiminin bir takım etkenler sonucu (vücut ağırlığında kayıp, kemik gelişiminde veya organ gelişiminde gerilik vb.) bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Fetotoksisite genel olarak anneye ait toksisite sonucu ortaya çıkmaktadır. Embriyotoksisite ve fetotoksisitenin ortaya çıkmasında anne, plasenta ve fetus faktörlerinin ayrı ayrı önemleri vardır (8).

## TERATOJENİTE

Teratojen, yunanca "canavarlaştırıcı" ifadesinden meydana gelmiş bir sözcüktür (6). Embriyo-fetal dönemde kimyasal maddelere, ilaçlara ve çevresel faktörlere maruz kalınması durumunda kalıcı yapı veya fonksiyonel değişikliğe neden olan ajanlar veya faktörler olarak tanımlanmaktadır. Ana rahmindeki ceninin, organlarının ve diğer genel gelişiminin "anormal olmasına" neden olan kimyasal maddeler ve/veya diğer etkenler, "teratojenik" olarak bilinmektedirler (9).

Teratojenler, fetuste geri dönüşümsüz malformasyonlara ve ölüme kadar giden olaylara neden olan maddelerdir (6).

Teratojenik etki şu mekanizmalarla olur:

- Genotoksik nitelikteki sitotoksik etki ile fetusta DNA yapısının bozulması sonucunda
- Önemli besinlerin gebe ve buna bağlı olarak fetus tarafından alınamaması sonucunda
- Uteroplesantal kan akımının azalması nedeniyle
- Farklılaşma ile özgül olayların bozulması nedeniyle

Bu mekanizmalar doku osmolaritesinin değişmesine neden olarak fetusta bazı hasarlara yol açmaktadır (8).

Teratojenite sadece fiziksel değil, fonksiyonel bozukluklara da yol açabilmektedir. Bazen teratojen maddeler annede herhangi bir etki oluşturmaksızın fetusta fiziksel etkilere neden olabilmektedir. Teratojenik etkiler genellikle belli bir zaman diliminde fetus organizmasına giren toksik madde ya da metabolitlerinin konsantrasyonuna bağlı olmaktadır. Fetusun genel teratojenik etkilere en fazla duyarlı olduğu zamanın embriyonel dönem olduğu belirtilmiştir. Teratojenitenin meydana gelmesinde, çevresel etkiler ve terapötik maruz kalmalara ek olarak fetusun genetik yapısı ve ksenobiyotikler başlıca risk faktörleridir. İnsanlar ve deney hayvanlarındaki bir takım genetik farklılıklar, toksik maddelerin detoksifikasyon mekanizmalarını değiştirebilmektedir (6).

Teratojenik etki bakımından üç türlü madde ayırt edilmektedir:

- Öldürücü etkinliği düşük, fakat malformasyon ve fetusta rötardasyon yapan maddeler.
- Letalitesi fazla ve buna bağlı olarak fetus ölümüne neden olan maddeler.
- Malformasyon yapıcı etkisi olmayan, fakat rötardasyon yapıcı veya letal etkili maddeler (8).

Prenatal dönemde, ilaç ve kimyasal maddelerin en belirgin toksisiteleri teratojen etkileridir (6).

### **FETAL ALKOL SENDROMU (FAS)**

Gelişen embriyoyu etkileyerek fetal anomaliye neden olan teratojenik faktörlerin başında alkol, nikotin, eroin ve ilaçlar gelmektedir. Bu maddelerin etkileri direkt ve indirekt olmaktadır (3). Gebelik döneminde, özellikle ilk üç ayında, günde en az iki kadeh alkol tüketiminin (ort.20-50 promil) Fetal Alkol Spektrumu Bozuklukları (FASB) adı verilen yapısal, davranışsal, emosyonel ve nörolojik sorunlara yol açtığı yapılan araştırmalar sonucunda ortaya çıkarılmıştır (7,10,11,12). Bu sendromunun belirgin özellikleri kısa palpebral fissür, incelmış üst dudak ve düz filtrum gibi karakteristik minör yüz anomalileri, prenatal ve/veya postnatal büyüme geriliği, mental gelişim bozukluğu olup bu klinik duruma Fetal Alkol sendromu (FAS) adı verilir. FAS'da hiperaktivite, bir çok organda doğuştan defektler görülebilmekle birlikte zeka performansında geriliklere, algılamada zorluklara ve bir takım beceri isteyen görevleri tamamlamada gecikmelere de yol açmaktadır (12-15). Alkol, santral sinir sistemi (SSS) dahil birçok sistemi etkilediği bilinen önemli bir teratojendir. Gebelik döneminde tüketildiğinde özellikle gelişmekte olan SSS'nin yapısına, nöronal migrasyonuna ve sinaptogeneze zarar vermektedir. Gebeliğin ilk trimesteri, özellikle de çoğu annenin gebe olduğunu fark etmediği ilk ayı boyunca aşırı ve düzenli alkol tüketimi, SSS ve orta yüz yapılarının zedelenmesi açısından en büyük riski oluşturur (16). Alkolik anneden fetusa geçen alkol, yeni doğanlarda gerek immünolojik gerekse genetik etkilerle FAS'a yol açar (2,17,18).

Annenin alkol kullanması (gebelik döneminde kronik alkol alımı), bir dizi doğumsal anomalileri de içeren ve en önemli mental retardasyon nedeni olan FAS'a neden olabilmektedir.

ABD Alkolizm Araştırma Derneğine göre FAS kriterleri:

1- İntrauterin ve/veya postnatal gelişme geriliği:

Vücut ağırlığı, boy ve baş çevresinin 10 persentilin altında olması.

2- Kraniofasial anomaliler:

Baş çevresinin 3 persentilin altında olması, mikroftalmi veya kısa palpebral fissürler, az gelişmiş filtrum ve maksillanın düzleşmesi.

3- SSS problemleri:

Nörolojik bozukluklar ve gelişmede geriliktir (7).

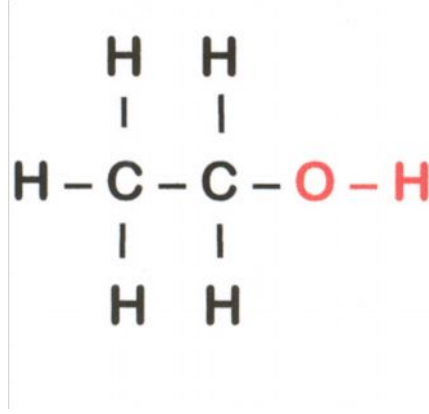
Konsepsiyondan önce alkol alan anne fetuslarının gelişimsel olarak etkileneceği ve ağırlıklarının az olacağı çalışmalarda belirtilmektedir. Ayrıca gebelikte alkol alımına bağlı olarak iskelet, eklem ve kardiak anomaliler (VSD), inmemiş testis, yarı damak yarı dudak gibi anomaliler görülebilmektedir (7).

## **ALKOL BAĞIMLILIĞI**

Bireyin beden ve ruh sağlığı, aile yaşamı, iş ve toplumsal uyumunu bozacak derecede sık ve fazla alkol alması, alkol alma isteğini durduramaması ve alkol alınmadığı dönemlerde yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile belirlenen bir bozukluk olarak bilinen (19 ), alkol bağımlılığı alkolün tekrarlayan dozlarda alınması ile ortaya çıkan kronik tekrarlayıcı bir sendromdur. Alkolizm olarak adlandırılan alkol bağımlılığı kişi üzerindeki ve çevresindeki komplikasyonları nedeniyle çeşitli halk sağlığı ve toplum sorunları ortaya çıkarır (20). Alkol bağımlılığı madde kullanımı ile ilgili bozukluklardan en sık görülenidir . Alkol tüketimi bağımlılık sendromuyla sınırlı değildir, yaşamın diğer boyutlarını da etkiler ve etkileri zamanla değişir. Alkol bağımlılığının oluşmasında, alınan alkol miktarının ve süresinin etkili olmadığı belirtilmektedir (21). Alkol insanlarda fiziksel ve psikolojik bağımlılık yapar. Bağımlılık biyolojik bir olaydır ve kişide algılama, mizaç, mental parametreler ve motor işlevlerde önemli değişiklikler meydana getirir (6).

## ETİL ALKOL

Alkol terimi, doymuş bir karbon atomuna bağlı hidroksil grubundan oluşan geniş bir grup organik molekölü kapsar. Halk arasında ‘*alkol*’ diye adlandırılan “*etil alkol*” ya da etil alkol içeren içecekler, ilk çağlardan itibaren insanlar tarafından kullanılan keyif verici maddeler arasında yer almaktadır. Alkol (etil alkol) basit bir moleküldür ve karbonhidratların fermantasyonu veya distilasyonu sonucu elde edilmektedir. Etil alkol (CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>OH) renksiz, uçucu, kendine özgü kokusu ve tadı olan yanıcı bir sıvıdır (6,15).



**Şekil 1. Etil alkol (22).**

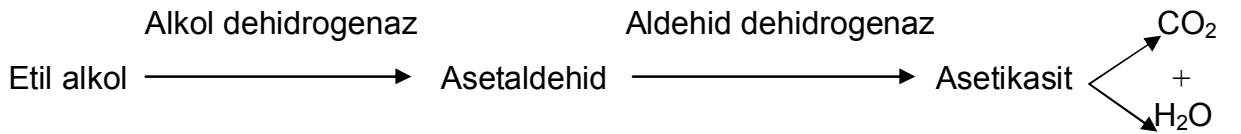
Günümüzde alkolün ergin insanlardaki etkileri bilinmektedir. Ancak etil alkolün özellikle embriyo gelişimine etkileri 1940'lara kadar üzerinde durulacak bir konu olarak değerlendirilmemiştir. Gebe kadınlarda alkol alındığında, alkol plasental fötal dolaşıma kolayca geçebilir ve fetus kan konsantrasyonu anne kanındakine eşit olabilir (6,15).

### Farmakokinetik

İçilen düşük konsantrasyonlu (%5-30) etil alkolün %10 kadarı mide bağırsak kanalından pasif difüzyonla, geri kalanı ince bağırsaklardan hızlı bir şekilde absorbe olur. Emilme hızı alınan besinlere, alkolün konsantrasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Etil alkol içildikten sonra ince bağırsaklardan, suyun emilmesine eşit hızda ve içerdiği alkol konsantrasyonuyla orantılı olarak hızlı bir şekilde emilir.

Alkol bir kez içildiğinde mide boşalmasını azaltır, bağırsak kan akımını artırır ve midede irritasyona sebep olur. Alkol, vücutta bütün sıvı kompartmanlara kolayca geçer, ayrıca plazma proteinlerindeki bağlanma alanlarının sayısını değiştirerek veya albumin konsantrasyonunu azaltarak, ilaçların proteinlere bağlanmasını değiştirebilir (23). Alkol plasenta bariyerini kolayca geçebilir (24). İçilen etil alkolün yaklaşık % 90'ı karaciğerde oksidasyon reaksiyonuyla biyotransforme olmakta ve geri kalanı böbrek ve akciğerler yoluyla değişmeden atılmaktadır. Etil alkolün vücuttan atılışı ilk olarak asetaldehite, daha sonra asetat (asetil – CoA ya aktive olur) su ve CO<sub>2</sub>' e dönüşme sonucunda olmaktadır (23).

Etil alkol yağ dokusunda toplanmaz. Kadınlarda vücut yağ oranı daha fazla olduğundan, etil alkolün sanal dağılım hacmi erkeklerinkinden daha azdır. Kadınlarda alkolün midede yıkılma hızı daha düşük olduğundan aynı miktar alkol alan kadınlarda kan alkol düzeyi daha yüksek olmaktadır. Kronik olarak fazla miktarda alkol alanlarda hepatositlerin oksijen ve ATP tüketimi hızlanır, hepatositlerde piruvat / laktat oranı 6.5 kez azalır. NAD<sup>+</sup>'nin rejenerasyon hızının kısıtlı olması nedeniyle NADH / NAD<sup>+</sup> oranı yüksek olmaktadır. Alkol metabolize eden karaciğer dışı dokulardan en önemlisi olan mide mukozasında, alkol dehidrogenaz etkinliğinin, kadınlarda erkeklerinkinin yaklaşık yarısı kadar ve mide mukozasından absorbe edilen alkolün yıkılma hızının erkeklerinkinin yaklaşık 1/4'ü kadar olduğu saptanmıştır. Alınan alkol miktarına ve kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak beyin inhibitör kontrol mekanizmalarının deprese olması sonucu, başlangıçta psişik daha sonraları sensöriyel ve nörolojik değişikliklere neden olmaktadır (23).



### **Etil alkolün davranış üzerine etkileri**

En önemli etkisi SSS üzerinde depresyon ve disinhibisyon yapmasına bağlı olarak oluşan davranışsal etkilerdir. Az miktarlarda alındığında sedasyon, anksiyete, endişe, sıklıganlık ve sorumluluk duygusunun azalmasına neden olur. Yüksek doz

alkol alındığında ise reflekslerde azalma, hipotermi ve koma gibi doza bağılı çeşitli bozukluklar gözlenmektedir (6,23). İnsanlarda ve hayvanlarda kronik olarak etil alkole maruz kalma sonucunda SSS ile ilgili olarak hassasiyette ve toleransta azalma gibi sonuçlar görülmektedir. Alkol etkisi altında olan kişilerde kognitif yeteneklerde azalma, zihinden aritmetik işlemleri ve beceri isteyen işleri hatasız yapmada zorlanma, psikomotor testlerdeki başarı oranında azalma ve atletik performansta düşme gözlenmektedir (6,23,25).

### **Etil alkolün teratojenik etkisi**

Etil alkol embriyotoksik ve fetotoksik etkili bir maddedir. Gebelik boyunca annenin sık alkol alması durumlarında spontan düşükler, normal kilonun altında doğan bebekler, mikrosefali, palpebra aralığının darlığı, burun basıklığı, üst dudak ve kalp-damar anomalileri, kognitif bozukluklar olduğu kadar bazı fiziksel anormallikler ve buna bağılı olarak ilk yılda gelişme ve zeka geriliği gibi çeşitli malformasyonlar ortaya çıkmaktadır (4,23). Alkol, fetusta somatik ve mental fonksiyonları geciktirici bir etki yapar. Bu durum alkolik kadınlardan doğan çocuklarda çok sık görülür. Gebelik sırasında, güvenli alkol içme miktarı yoktur (6,25-28).

### **Toksik Etkisi**

Kandaki alkol düzeyi:

- a) 150 mg/100 mL olarak ölçülen bireylerde çoğunda alkol intoksikasyonu belirtileri görülürken
- b) 350 mg/100 mL düzeyinde olan kişilerde alkol intoksikasyonu belirtilerinin büyük bir bölümünün görüleceği kabul edilir
- c) 450 mg /100 mL' yi aştığı durumlarda medüller paralizi ve ölüm sıklıkla karşılaşılan olaylardır.

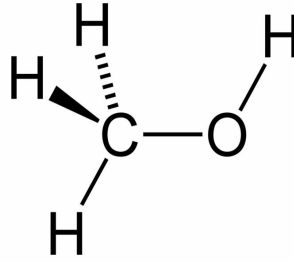
### **Tedavisi**

Etil alkol'le zehirlenmelerin tedavisinde öncelikle gastrik lavaj yapılarak absorbe olmamış etil alkolün atılması sağlanır. Vücut sıcaklığı kontrol altına alınır, entübasyondan sonra ve solunum depresyonu varsa yapay solunum desteği

sağlanır. Ağır zehirlenme olgularında hemodiyalizle kandaki alkolün hızlı bir şekilde elimine olması sağlanır (6,8).

## METİL ALKOL

Metil alkol ( $\text{CH}_3\text{-OH}$ ), 1930'lu yıllara kadar odun distilasyonu ile elde edildiği için odun alkolü olarak da bilinmektedir. Günümüzde kimyasal sentez reaksiyonları sonucunda sentetik olarak elde edilmektedir (29). Renksiz, çok uçucu, tadı ve kokusu etil alkole benzeyen bir sıvıdır. Organik ya da inorganik asitlerle esterleşerek metil esterleri oluşturur.



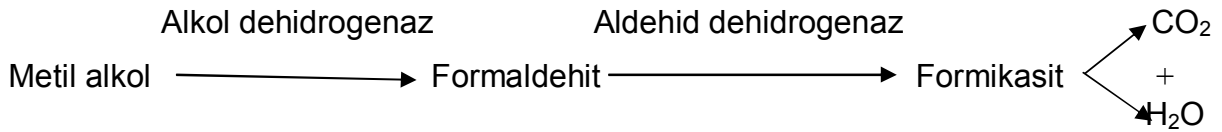
**Şekil 2. Metil alkol (30).**

Endüstride, karbonmonoksit ile hidrojenin reaksiyonundan elde edilir. Solvent ya da Amerika'da motor yakıtı olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Metil alkol gazının bu amaçla kullanılması sonucu, yüksek miktarda bu gaza maruz kalan insanlarda toksik etki riskinin arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (8).

Metil alkolün insan embriyosunda mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, malformasyonlar oluşturması muhtemeldir. Farklı rodent modelleri kullanılarak yapılan metil alkol maruziyeti ile ilgili çalışmalarda, farklı embriyotoksik etkiler tanımlanmıştır (17). Metil alkol, embriyoda doza bağlı olarak, çok sayıda defektlere yol açmaktadır. Bunlar arasında en çok görülenleri; nöral tüp defektleri, yarı damak, düşük doğum ağırlığı ve servikal kaburgalarda fazlalık, daha küçük baş uzunluğu ve gelişme geriliğidir. Ayrıca embriyo ölümlerini de artırdığı gözlenmiştir (8,14,17).

## Farmakokinetik

Metil alkolün organizmaya başlıca giriş yolu sindirim kanaludur ve bağırsaktan çabuk absorbe edilir. Metil alkol vücutta çok hızlı bir şekilde dağılır; yarı ömrü yaklaşık 24 saattir, birkaç saat içinde BOS düzeyi kandakinden fazla olur. Karaciğerde oksidatif metabolizasyona uğrar. Etil alkole oranla daha az lipofilik olduğundan SSS üzerine etkisi daha zayıftır. Metil alkol, idrardan değişmemiş bir şekilde (%3-10) ya da akciğerlerden çıkarılan hava ile (%10-30) elimine olur. Formaldehit metil alkolün ilk metabolitidir. Proteinlerin amin grupları üzerine bağlanır ve bir enzim inhibitörü gibi etkir. İkinci metaboliti çok toksik olan formik asittir, sitokrom oksidazı inhibe eder ve toksik etkiden sorumludur. Metil alkol, etil alkole oranla daha yavaş metabolize olur. Bu iki alkol türevi ve etilen glikolün metabolize olmasında, alkol dehidrogenaz rol oynar. Enzime karşı aralarında kompetisyon vardır. Oksidanların etkisiyle önce formaldehit, sonra da formik asit oluşturur (6,23).



## Toksik Etkisi

Toksisite genellikle oral yolla olmakla birlikte, akciğer veya deri yoluyla da olabilir. Hafif toksisite sonucunda yarılanma ömrü 14-20 saat, şiddetli toksisiteden sonra 24-30 saattir. Metil alkolün kendisi toksik değildir, toksik etkisi metil alkolün metabolitleri olan formaldehit ve formik asit ile oluşmaktadır (6,26). Formik asit birikimi klinik semptomlar ile ilişkilidir. Formik asitin mitokondrial solunumu inhibe edici etkisi ve bunun sonucunda görülen doku hipoksisi laktik asidoz ile sonuçlanır (6,27,29). Metil alkol zehirlenmelerinde SSS üzerindeki depresyona bağlı önemli belirtiler: Yıkım sonucu oluşan formik aside bağlı asidoz, oluşan formik asitin retinayı bozmasına bağlı olarak görme bozukluğu, optik diskte hiperemi, körlüğe neden olan optik papillit ve retinal ödemdir (6).

Metil alkole meydana gelen hafif zehirlenmelerde; genelde baş dönmesi, yorgunluk, bulantı, karın ağrısı ve görme bozuklukları görülür. Ağır zehirlenmelerde ise derin koma eşliğinde hipoksi, hipotansiyon ve metabolik asidoz oluşur. Metil



alkolle oluşan zehirlenmelerden sonra kurtulanlarda göz sekelleri önemli bir problem olarak kalır. İş yerlerinde buharlarının solunmasıyla ve cilde temasıyla akut zehirlenmelere rastlanır (6).

Öldürücü metil alkol dozu 30-240 mL'dir. (%100'lük metil alkol için, 20-150 gram).

Minimum toksik doz yaklaşık 100 mg/kg dır. Deri ya da solunum yolu ile maruziyetlerde de kanda yüksek oranda metil alkol bulunabilir. İşyerinde inhalasyon yolu ile maruziyet limiti 8 saatte 200 ppm olarak bildirilmiştir. 6000 ppm ise sağlığı ve yaşamı tehdit edici düzey olarak belirtilmektedir (31).

### **Tedavi**

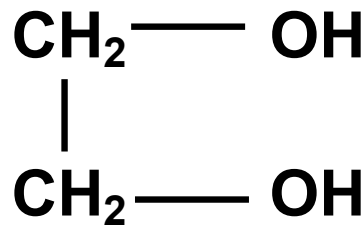
İntoksikasyondan şüphelenildiğinde damar yolu açılır, kan glukozuna bakılır ve endikasyon varsa tiamin ve nalokson verilir.

Tedavide yer alan genel önlemler:

- 1- Destek tedavi
- 2- Asidozun düzeltilmesi
- 3- Toksik metabolitlere dönüşümü azaltmak için fomepizol veya etil alkol verilmesi
- 4- Metil alkolü elimine etmek için hemodializ uygulanır (32).

### **ETİLEN GLİKOL**

Etilen glikol; kozmetik ürünler, parlaticılar, deterjanlar içinde bulunan, düşük molekül ağırlıklı renksiz, visköz, kokusuz, şekerli, normal sıcaklıkta az uçucu ve az alevlenen endüstriyel bir sıvıdır (6,26). Suda ve organik çözücülerde kolay çözünür. Etilen glikol endüstride hidrolik sıvısı, antifriz, antijel, selülozik verniklerde çözücü, çamaşır yumuşatıcısı, köpük, kimyasal sentez maddesi, patlayıcı yapımı ve kondansatörlerde kullanılır (6).



**Şekil 3. Etilen glikol.**

## **Farmakokinetik**

Etilen glikol metabolizasyon sonucu ilk önce glikol aldehite daha sonra glikolik ve glioksilik asidlere bunlarda oksalik aside dönüşürler. Oksalik asit kan kalsiyumunu bağlayıp kalsiyum oksalata dönüşüp çökmesine neden olmasından dolayı toksik bir maddedir (33).

Etilen glikol sindirim yoluyla alındığında bağırsaklardan hızla emilir. Akciğer ya da deri yoluyla emilimi hızlı değildir. Ağızdan alındığında doruk kan düzeyine ulaşması 1-4 saat sürer, plazma yarılanma ömrü ise 3-5 saat arasında değişmektedir. Karaciğer ve böbreklerde oksidatif metabolizasyona uğrayarak daha toksik bileşikler oluşmasına neden olur. Organogenez döneminde toksik olan teratojenik bir maddedir. Glikolik asit, etilen glikol zehirlenmesindeki metabolik asidoza önemli katkı yapar ve asidozu artırır (6).

## **Toksik Etkisi**

Etilen glikol'ün toksik dozu 1.5 mL kadardır. Etilen glikol, alkoliklerin içki yerine içmesi nedeniyle, intihar ya da kaza (özellikle çocuklar) sonucunda zehirlenmelere neden olan önemli kimyasal maddelerden birisidir (14). Etilen glikolle oluşan zehirlenmelerde SSS uyarılmaktadır. Toksik etkisi metabolitleri ile oluşmaktadır. Metabolitleri oksidatif fosforilasyonu, glukoz metabolizmasını, proteinlerin sentezini, DNA ve RNA replikasyonunu inhibe eder. İnsanlarda yanlışlıkla veya intihar amacıyla içilen etilen glikolün akut zehirlenmelerinde letal doz 2 g/kg veya 1,4 mL/kg, sıçanlarda 5,5 - 7,7 mL/kg olarak belirtilmektedir (6,26,34).

Akut zehirlenmelerde başlıca klinik bulgular; mide bulantısı, depresyon, kusma, ataksi, konvülsiyon, metabolik asidoz ve koma belirtileri, ani nöbetler, kas titremeleri, kafa tremorları, nistagmus, oral ülserler ve salivasyondur. Kalp ve respirasyon bozuklukları da görülebilir (6).

Çok yüksek dozlarda etilen glikol alındığı zaman, koma ve ölüm meydana gelir. Tedavi, ADH enziminin kompetitif inhibitörlerini (etil alkol, 1,3 butanediol, propilen glikol ve 4-metil pirazol) vererek daha sonra oluşacak toksik ürünlerin engellenmesiyle yapılmaktadır (6,34).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışma; T.Ü. Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alınarak (03.08.2006) barındırma, üretme ve besleme Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları biriminde, deneyler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi (Ek 1).

### **DENEY HAYVANLARI**

Ağırlıkları 200-250 g arasında değişen, standart koşullarda yetiştirilen erişkin erkek ve dişi Wistar Albino türü sıçanlar Trakya Üniversitesi, Deney Hayvanları biriminden temin edildi. Sıçanlar deney boyunca Deney Hayvanları Biriminin Laboratuvarında bazal diyet ile beslendiler. 22±°C oda ısısı, %60 nem oranı, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ritm sağlandı.

### **KULLANILAN MALZEMELER**

#### **Cihazlar**

Hot plate cihazı (Columbus)

Rotarod cihazı (May)

Cam kavanoz

Kamera

Kronometre

## Kimyasal Maddeler

Serum fizyolojik

Etil alkol (Merck)

Metil alkol (Merck)

Etilen glikol (Merck)

Deney hayvanları uygun üreme koşulları sağlanması amacı ile 8 dişi, 2 erkek olacak şekilde 10 'lu gruplara ayrıldı. Gruplardan;

- I. Grup deney hayvanı kontrol grubu (oral yoldan serum fizyolojik )
- II. Grup deney hayvanı etil alkol (oral yoldan 4000 mg/kg)
- III. Grup deney hayvanı metil alkol (oral yoldan 4000 mg/kg)
- IV. Grup etilen glikole (oral yoldan 3000 mg/kg ) maruz bırakıldı.

Gebelik süresince maddelere maruz bırakılan gebe sıçanlardan yeni doğan yavrulardan en az 20'li gruplar oluşturuldu;

2. ayın sonunda;

İlk hafta hot plate testi

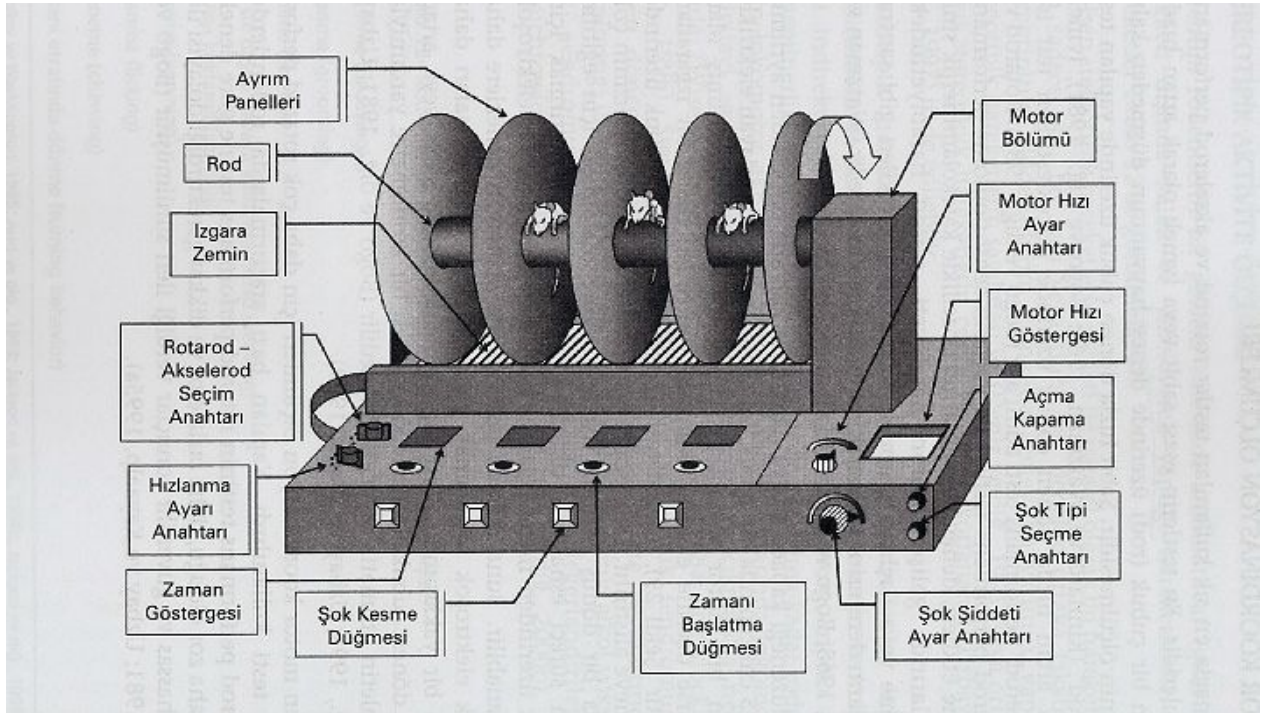
İkinci hafta rotarod testi

Üçüncü hafta porsolt testi sırayla yapıldı.

I.grup III. grup ve IV.gruptan birer tane hayvan öldü.

## Rotarod Testi

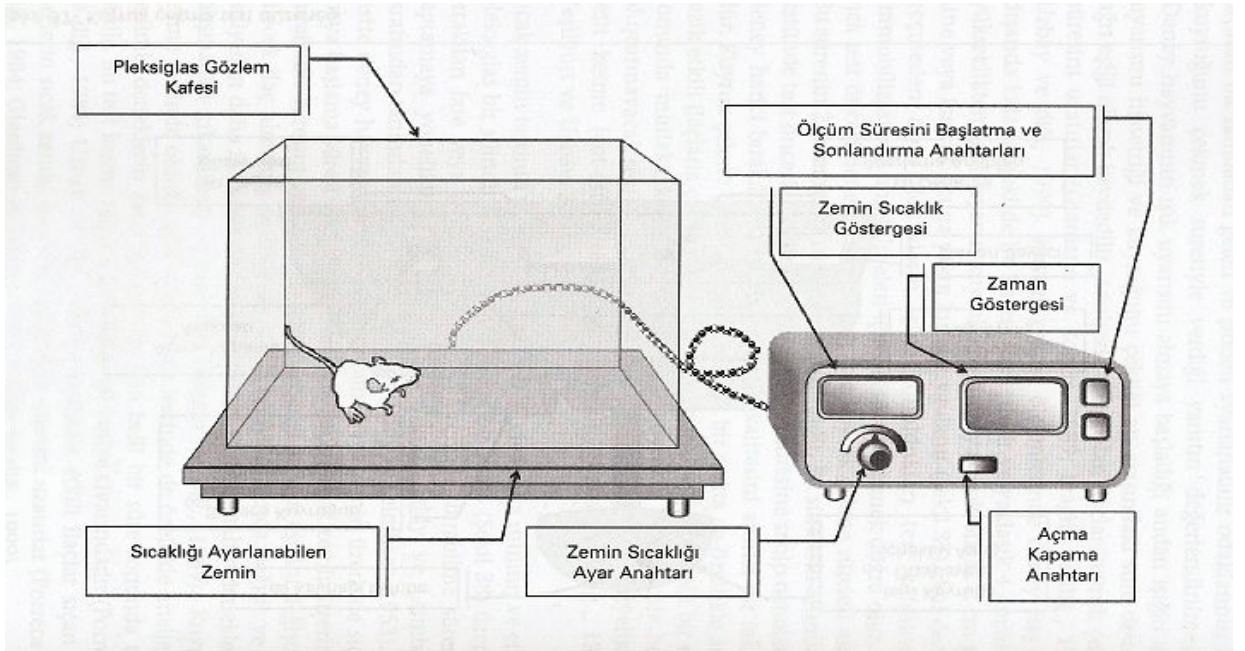
Rotarod testi; performansı, direnme gücünü, denge ve koordineli hareketleri değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir (35). Test'in esası; sabit hızda dönen bir çubuk üzerinde, deney hayvanının düşmeden kalış süresinin ölçülmesidir. Test düzeneği kabaca 4 veya daha fazla bölmeyle birbirinden ayrılmış en az 5 cm çapında bir çubuk, bu çubuğun hızını ayarlayan elektrikle çalışan bir motor sistemi ve çubuğun altına yerleştirilmiş olan bir ızgaradan oluşmaktadır. Her bir disk dijital saate sahiptir. Bu saat; saat, dakika, saniye ve salise düzeyinde süreyi ölçebilmektedir. Dijital saat deney hayvanı cihazdan düştüğü an, otomatik olarak duracaktır. Disklerin hızı: 16, 20, 24, 28 ve 32 tur/dk olacak şekilde ayarlanabilir özelliktedir. Çalışmamızda denekler dakikada, 32 tur/dk olacak şekilde dönen platformun üstüne yerleştirildi. Her hayvan için 20 deneme yapıldı cut-off süresi 120 sn olarak belirlendi. Ölçüm sonucunda, platform üstünde dönen hayvanın spontan aktivitesindeki değişiklikler ve motor koordinasyon hareketleri, yapılan tüm ölçümlerin ortalaması alınarak değerlendirildi. Test süresince deneklerin dönen çubuk üzerinde kalış süresi aletin otomatik sayacı ile saniye hassasiyetiyle kaydedildi (36).



Şekil 4. Rotarod cihazı test düzeneği (36).

## Hot plate Testi

İlk olarak 1953 yılında Eddy ve Leimback tarafından tanımlanmış ve kullanıma girmiştir (37). Hot plate testi rodentlerin ağırlı eşiğinin değerlendirilmesinde günümüzde en çok kullanılan yöntemlerdendir. Sıcak tabaka; ısı kaynağı, zamanlayıcı ve güç kaynağından oluşan, 30x30 cm ebatlarında, kare şeklinde bir düzendir. Temel olarak 50–56°C'ye kadar ısıtılmış bir yüzeyden (bakır veya alüminyum) oluşur. Hayvanın, ısıtılan yüzey üzerinde belli bir bölge sınırlarında kalması için hareket kabiliyetini sınırlamayacak büyüklükte, cam veya pleksiglas silindirler kullanılır. Yüzeye bırakılmasından hayvanın arka ayağını çekmesine kadar olan süre hesap edilir. Davranış sadece arka ayağın çekilmesi olabileceği gibi ayak çekme ve yalama, sallama veya sıçrama şeklinde olabilir. Normal reaksiyon süresi ortalama 5 ile 20 saniye arasında değişir. Hayvanları oluşacak herhangi bir hasardan korumak için cut-off zamanı 30 sn olarak belirlendi ve bu süre içerisinde teste cevap vermeyen hayvanlar cihazdan alındılar. Testin duyarlılığı, sıcaklığın azaltılması ve ilk uyarılan davranışın reaksiyon zamanının ölçülmesi ile artırılabilir, reaksiyon zamanındaki değişiklik anksiyolitik etki için belirleyici olmaktadır (37,38).



Şekil 5. Hot plate cihazı test düzeneği (36).

## Porsolt Testi

Porsolt, LePichon ve Jalfre'nin 1977'de geliştirdiği, zorunlu yuzme testi; su tankı içerisinde platformu bulamayan sıçanların, bir süre sonra hareketsiz kaldıkları gözleminden yola çıkararak geliştirilmiş bir testtir. Porsolt'un zorunlu yuzme testi olarak bilinen bu test, depresyon araştırmalarında, özellikle de antidepresan tedavi taramalarında en sık kullanılan hayvan modelidir. Deneklerin bulunduğu ortamdan kaçma veya kurtulma çabası ile belli bir süre su içerisinde hareket eden hayvanların öğrenilmiş çaresizlik sonucunda teslimiyet süreleri, su içerisinde belli bir süre kaç defa hareketsiz kaldıkları tespit edilmiştir. Bu yöntem; bir sıçan ya da farenin, su doldurulmuş bir tanka konulduğunda, hareketsiz kalıncaya kadar geçen süreyi ve belli bir süre içinde ne kadar hareketsiz kaldığını belirlemeye yarar (39). Denek su dolu ortamda yuzerek içinde bulunduğu ortamdan kaçmaya çabalar. Belli bir süre sonunda içinde bulunduğu ortamdan kurtulma ile ilgili derin bir ümitsizlik gelişir ve sıçan yuzme gayretini bırakarak, hareketsiz biçimde su yuzeyinde kalır (35). Hareketsizlik, kaçmaya yönelik davranışta ısrarın kaybolması, davranışsal umutsuzluk olarak tanımlanır. Porsolt'a göre davranışsal umutsuzluğun ortaya çıkmasının nedeni, sıçanın yuzme durumundan kaçamayacağını öğrenmesi ve kurtulmak için mücadele etmeyi bırakmasıdır (40). Denekler 40 cm ykseklide, 18 cm çapında, içerisine 20 cm derinliğinde sıcaklığı 25-30°C arasında su doldurulmuş cam silindire konuldu. 15 dk süresince su içerisinde göstermiş olduğu hareketler kameraya çekilerek 30 sn aralıklarla gösterdiği tepkiler değerlendirildi.



**şekil 6. Porsolt test düzeneği (36).**

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

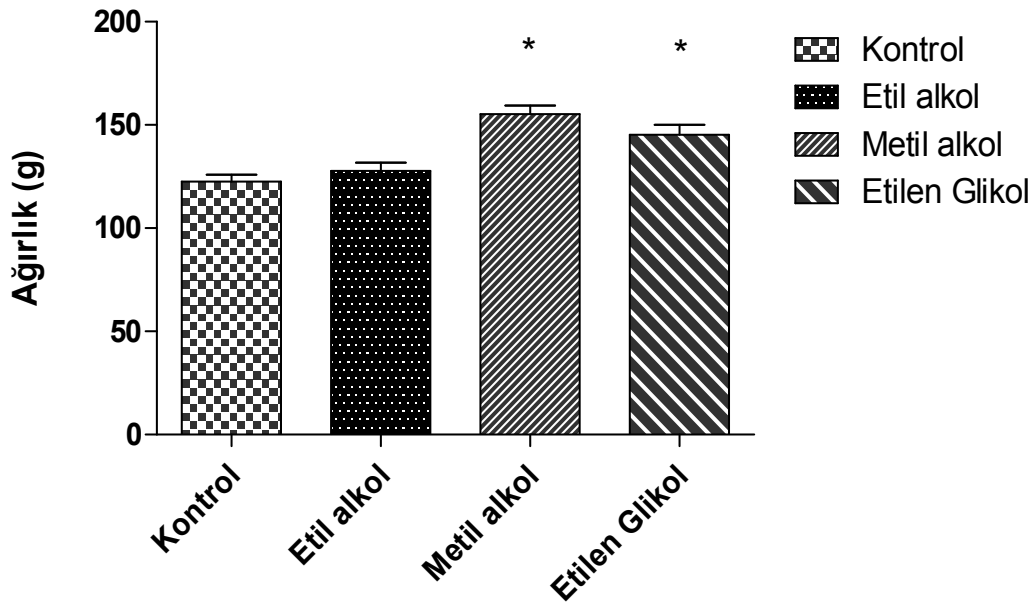
Gruplar, tek yönlü varyans analizi (Kruskal–Wallis) testi kullanılarak karşılaştırıldı. Post hoc analiz için Dunn's testi uygulandı.  $P < 0.05$  olan değerler istatistiksel yönden anlamlı kabul edildi.



## **BULGULAR**

Gebelik süresince serum fizyolojik, etil alkol, metil alkol ve etilen glikol verilen sıçanlardan doğan yavrular erişkin döneme geldiklerinde (8 hafta) oluşturulan gruplardaki denek sayıları 1.grup kontrol (n= 35); 2.grup etil alkol (n=32); 3.grup metil alkol (n=20) ve 4.grup etilen glikol (n= 19) olacak şekilde oluşturulmuştur.

Tek yönlü varyans analizi (Kruskal -Wallis) kullanılarak yapılan karşılaştırma sonucunda ağırlık bakımından kontrol grubu (ort =122.7 g  $\pm$ 19.43) ile etil alkol grubundaki hayvanlar (ort =127.8 g  $\pm$  23.09) arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamadı; ancak kontrol grubu ile metil alkol (ort =155.2 g  $\pm$  18.79 ve etilen glikol grubundaki hayvanlar (ort =145.3 g  $\pm$ 20.68) arasında istatistiksel olarak bir fark bulundu (P<0,05), (F= 29.44)

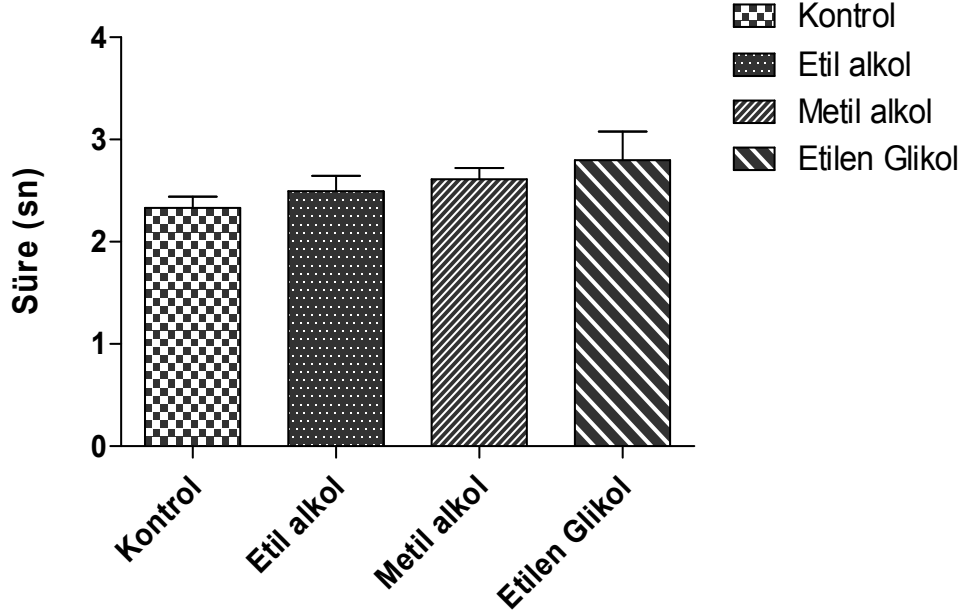


**Şekil 7. Grupların ağırlık yönünden karşılaştırılması**

(\* kontrole göre P<0,05 Kruskal-Wallis, Post hoc Dunn's testi).

Gebelik süresince serum fizyolojik, etil alkol, metil alkol ve etilen glikol alan annelerden doğan yavrular üzerinde yapılan ölçümlere ait ortalama ağırlık düzeyleri şekil 7'de gösterilmiştir.

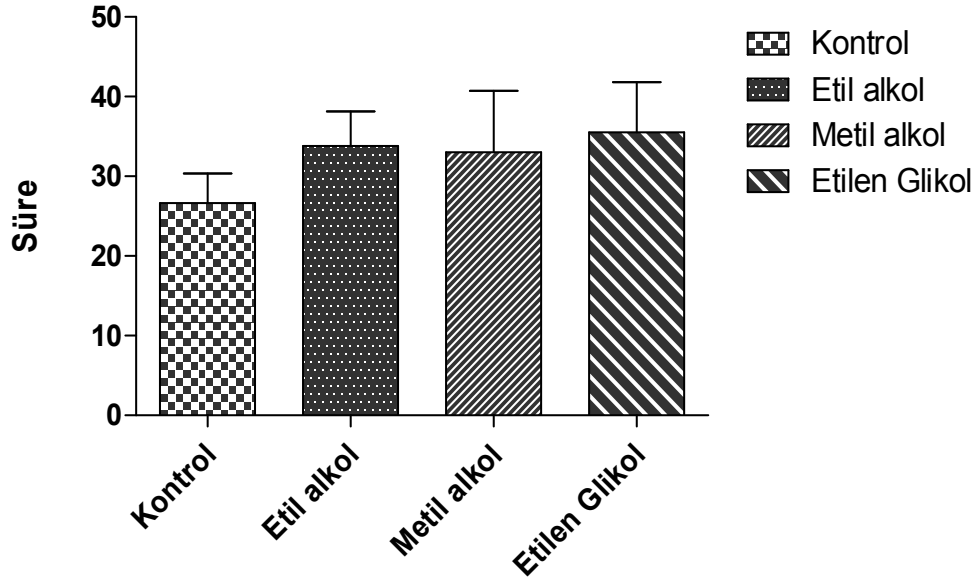
Tek yönlü varyans analizi (Kruskal-Wallis) kullanılarak yapılan karşılaştırma sonucunda kontrol grubu hayvanları ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol grubundaki hayvanlar arasında yapılan hot plate testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. ( $F=3.337$ ;  $P=0.3374$ )



**Şekil 8. Grupların hot plate testi sonucuna göre karşılaştırılması.**

Gebelik süresince serum fizyolojik, etil alkol, metil alkol ve etilen glikol alan annelerden doğan yavrular üzerinde yapılan hot plate ölçümlerine ait ortalama değerler şekil 8'de gösterilmiştir.

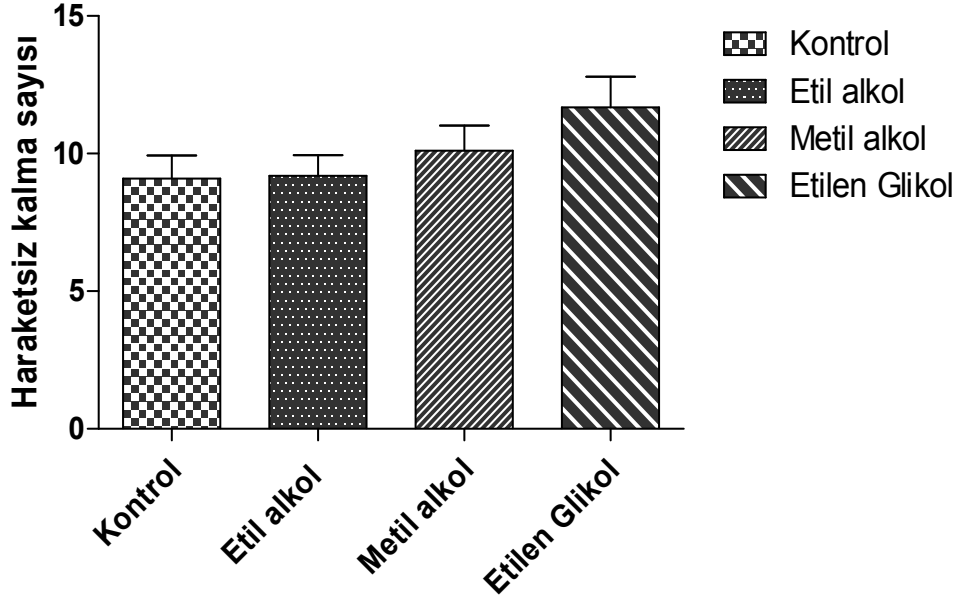
Tek yönlü varyans analizi (Kruskal-Wallis) kullanılarak yapılan karşılaştırma sonucunda rotarod testi bakımından kontrol grubu hayvanları ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol grubundaki hayvanlar arasında yapılan deney sonucunda istatistiksel olarak fark bulunamadı.(F=1.660; P=0.6460)



**Şekil 9. Grupların rotarod testi sonucuna göre karşılaştırılması.**

Gebelik süresince serum fizyolojik, etil alkol, metil alkol ve etilen glikol alan annelerden doğan yavrular 8 haftalık döneme eriştiklerinde yapılan rotarod ölçümlerine ait ortalama değerler şekil 9'da gösterilmiştir.

Tek yönlü varyans analizi (Kruskal-Wallis) kullanılarak yapılan karşılaştırma sonucunda Porsolt testi bakımından kontrol grubu hayvanları ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol grubu arasında yapılan deney sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.(F= 4.295; P=0.2313)



**Şekil 10. Grupların Porsolt testi sonucuna göre karşılaştırılması.**

Gebelik süresince serum fizyolojik, etil alkol, metil alkol ve etilen glikol alan annelerden doğan yavrular üzerinde 15 dk. yapılan ölçümde 30 sn aralıklarla yapılan değerlendirmede kaç defa hareketsiz kaldığının ortalaması şekil 10'da gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Doğum öncesi alkol maruziyeti, glial ve nöronal hücrelerin göçü ve beyin kök hücrelerinde anormalliklere neden olarak SSS gelişiminde hasarlar meydana getirir. Alkol'ün plasenta bariyerini kolaylıkla geçerek fetusa ulaşmasıyla anne ve fetusun kan alkol konsantrasyonları eşit düzeye gelir (41). Gebelik boyunca tüketilen alkol fetus gelişiminde SSS bozukluklarına, doğum sonrasında da davranış bozukluklarına ve kognitif eksikliklere yol açmaktadır. Gebelik süresince alınan sınırlı miktardaki alkol fetus karaciğerinde alkol dehidrogenaz enzimi ile metabolize edilebilir (42). Etil alkol ve benzeri maddeler, rodentlerde doza bağlı bifazik etkiler oluşturarak, düşük dozlarda lokomotor aktivitede artışa, yüksek dozlarda ise düşüşe neden olmaktadır (36).

Yapılan çalışmalar, gebelik süresince alınan alkol'ün fetus gelişimi üzerinde olumsuz etkiler yarattığını göstermiştir. Bu süre içerisinde alkole maruz kalmak motor aktiviteyi baskılayan kognitif bozukluklar, nörolojik bozukluklar, düşük doğum ağırlığı ve morfolojik bozukluklarla seyreden fetal alkol sendromuna neden olur (43,44). Gebelik süresince alkol alan sıçanlardan doğan yavrularda yetişkin döneme geldiklerinde davranışsal aktivitelerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir (45).

Dursun ve ark.(24) gebelik süresince yüksek dozlarda alkol alan annelerden doğan yavrularda erişkin döneme geldiklerinde davranışsal değişiklikler gözlendiğini belirtmişlerdir. Yapılan bir çalışmada gebeliğin 7-20. günleri arasında dişi sıçanlara 6 g/kg/gün etil alkol verilmiş ve doğum sonrası 0. günde yavruların vücut ağırlıklarının ölçülmesi sonucunda kontrol grubu ve etil alkol verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu gözlemişlerdir. Bu farklılık 5. günde de devam ederken doğum sonrası 10. gün yapılan ölçümde iki grup arasında kilo bakımından

bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Buna paralel olarak Tran ve ark. (44) yaptıkları çalışmada gebelik süresince ve doğum sonrası 10 gün süre ile sıçanlara 4.5 g/kg/gün etil alkol vererek 90. günde vücut ağırlıklarını ölçtükleri çalışmada kontrol grubu ile etil alkol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda gebelik süresince sıçanları 4 g/kg/gün etil alkole maruz bırakarak bu sıçanlardan doğan yavrularda 60. günde ağırlık ölçümlerini yaptık ve sonuç olarak etil alkol verilen grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Bu sonuçlar doğrultusunda gebelik süresince sıçanların etil alkole maruz kalmalarının erişkin çağa ulaştıklarında ideal kiloya ulaşmaları üzerine herhangi bir etki oluşturmadığını ve istatistiksel olarak azalmaya neden olmadığını söyleyebiliriz.

Gebelik süresince makul miktarlarda etil alkol alımının doğum sonrası dönemde morfolojik zararları ile ilgili net bir kanıt yokken, davranışsal bozukluklar oluşturduğu belirtilmiştir (46).

Rodentlerde, metil alkolün biyotransformasyon sonucu formaldehid ve formik asite dönüşerek biyolojik reaktiviteyi artırması teratojenite nedeni olabilir. Biyotransformasyon sonucu oluşan formaldehidin embriyo büyümesinde geciktirici etkiler oluşturabileceği göz önünde bulundurularak çeşitli hayvan modelleri ile çalışmalar yapılmış ve metil alkole oral ya da inhalasyon yoluyla maruziyetin hayvanların gelişim dönemlerinde kalıcı etkiler oluşturduğu gözlenmiştir (17).

Bolon ve ark. (47) organ gelişiminin başladığı gebeliğin 6-15. günlerinde, fareleri günlük 6 saat 5.000 ppm, 10.000 ppm ve 15.000 ppm inhalasyon yoluyla metil alkole maruz bıraktıklarında 5.000 ppm' de herhangi bir etki gözlemediklerini ancak 10.000 ppm üstü dozlarda fetal vücut ağırlığında bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Ashraf ve ark (14) tarafından yapılan çalışma da gebeliğin 10. gününde sıçanlara günlük 1.3 mL/kg, 2.6 mL/kg ve 5.2 mL/kg olmak üzere artan dozlarda 3 doz metil alkol verilmiş ve 1.3 mL/kg ve 2.6 mL/kg metil alkol verilen gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anne ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Buna karşın, 5.2 mL/kg verilen metil alkolün toksik etki oluşturarak anne ağırlığında bir azalma meydana getirdiğini saptamışlardır. Yine aynı çalışmada erkek fetus ağırlığındaki azalmanın en fazla yüzde %19.5 olduğunu gözlemişler, fakat bu etkinin doz bağımlı olmadığı ve 5.2 mL/kg metil alkol verilen grupta ağırlığın azalma yüzdesinin sadece %7.5 olduğunu bulmuşlardır. Bununla

birlikte, 5.2 mL/kg metil alkol verilen grubun dişi fetus ağırlıklarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda metil alkol verilen annelerin yavrularında kilo bakımından azalma görülmeyip aksine kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu gözlemledik. Bunun nedeni olarak verilen 4 g/kg metil alkol dozunun yetersiz kaldığını, bu gruptaki annelerden doğan yavru sayısının az olması nedeni ile anneleri tarafından daha iyi beslenmiş olabileceklerini, sıçanlar erişkin döneme geldiklerinde kilo bakımından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir azalma gözlenmediğini metil alkol verilen gruptaki hayvanların ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artma olduğunu aldığımız bu sonuçlara göre verilen 4 g/kg metil alkol dozunun yetersiz kaldığını ve erişkin yavrular üzerinde herhangi bir toksik etki oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Gelişim döneminde oluşan toksisite ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda 10.000 ppm 'e kadar olan konsantrasyonlarda metil alkole maruz kalan sıçanlarda fetal ölüm oranında ve malformasyonlarda artma olduğu belirtilmemiştir (48,49,50).

Gebeliğin 6-15. günleri arasında sıçanlara 500 mg/kg, farelere ise 150 mg/kg dozda günlük olarak gavaj yoluyla verilen etilen glikolün doğan yavruların gelişimleri üzerine toksik bir etki göstermediği bildirilmiştir (51).

Bates ve ark. (52) gebeliğin 6 ile 15. günleri arasında, fareleri günlük 1250 mg/kg, 5000 mg/kg ve 10.000 mg/kg etilen glikole maruz bırakmışlar ve sonucunda sadece 10.000 mg/kg dozda gebe farelerde renal lezyonlar ve fetal vücut ağırlığında düşmeler olduğunu gözlemişler, fakat embriyoya ait toksik etkiler ile fetal anormallikler oluştuğuna dair kesin bir bulguya rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Wegener'in (53) yaptığı bir çalışmada 2 jenerasyon boyunca sıçanlar günlük 1/100 gr %20'lik solüsyon şeklindeki etilen glikole maruz bırakıldığında sıçanların üreme performansında etkilenme ve embriyoda toksisite oluşmadığı gösterilmiştir.

Bryan ve ark. (26) yaptıkları çalışmada sıçanlara gebeliğin 6 ile 15. günü arasında verilen günlük 11.180 mg/kg etilen glikolün fetus vücut ağırlığında azalma meydana getirdiğini bildirmişlerdir. Ancak biz erişkin yavrular üzerinde yaptığımız çalışmamızda 3 g/kg etilen glikol verilen annelerin erişkin yavrularında kilo bakımından kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya rastlamayıp etilen glikol verilen gruptaki hayvanların ağırlıklarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artma olduğunu aldığımız bu sonuçlara göre verilen 3 g/kg etilen glikol dozunun yetersiz kaldığını ve erişkin yavrular üzerinde herhangi bir toksik etki oluşturmadığı bu



gruptaki annelerden doğan yavru sayısının az olması nedeni ile anneleri tarafından daha iyi beslenmiş olabileceklerini ve erişkin dönemde yavrular üzerinde herhangi bir toksik etki oluşturmadığını düşünmekteyiz.

Daha önce literatürde gebelikte metil alkol ve etilen glikolün fetus üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcut olmasına rağmen yetişkin dönemdeki yavrular üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Gebelik süresince veya yeni doğanlarda yüksek dozlarda etil alkole maruz kalma sonucu gelişim döneminde en yaygın görülen sorunun hiperaktivite olduğu bildirilmiştir (54). Gebelik süresince alkol verilen sıçanlardan doğan yavruların erişkin döneme geldiklerinde sensorimotor koordinasyonlarında hasar ve kas güçsüzlüğü gözlenmediğini bildirmektedir (55). Biz de yaptığımız çalışma sonucunda sıçanlara günlük 4 g/kg etil alkol verdiğimizde ortaya çıkan sonucun kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark oluşturmadığını gözlemledik.

Randall ve ark. (56) yaptığı çalışmada gebeliğin 8 ile 20. günleri arasında günlük 3 g/kg veya 5 g/kg etil alkol verilen sıçanların etil alkole maruz kalmasının yavruların lokomotor aktivitesini etkilemediğini ve doğum sonrası 90. gün yapılan lokomotor aktivite ölçümleri sonucunda kontrol grubu ile etil alkol verilen grup arasında anlamlı bir fark görülmediğini belirtmektedirler.

Buna paralel olarak Bond ve ark. (57) yaptıkları çalışmada sıçanlara gebeliğin 8 ile 20. günleri arasında etil alkol verip, doğan yavrular üzerinde 90-150. günler arasında lokomotor aktivite ölçümleri yapmışlar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında herhangi bir artış gözlenmediği sonucuna varmışlardır. Yapılan çalışmalara benzer olarak biz de çalışmamızda etil alkol verdiğimiz grup ile kontrol grubu arasında lokomotor aktivite bakımından anlamlı fark gözlemediğimiz.

Kelly ve ark. (58). tarafından yapılan başka bir çalışma ise gebelik süresince sadece günlük 6 g/kg ve üzeri dozlarda etil alkole maruz kalan sıçanlarda lokomotor aktivite bakımından kontrol grubuna göre anlamlı bir artış gözlemediği bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak etil alkolün 6 g/kg ve üzeri dozlarda verildiğinde hiperaktivite oluşturduğunu, sıçanlara verdiğimiz 4g/kg dozun yetersiz olduğunu ve lokomotor aktivite açısından gruplar arasında belirgin bir fark oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Porsolt ve hot plate testlerini de kullandığımız çalışmamızda kontrol grubu ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol grubu arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark olmadığı sonucunu bulduk. Alkolün deprese ve disinhibisyon yapıcı etkisi bilinmesine rağmen bulduğumuz bu sonuçlarda kullandığımız maddelerin dozları,

uygulanma yolu, hayvan türü, porsolt ve hot plate testlerinin ölçüm zamanlarının da bu sonuçları almamızda etkili olduğunu düşünebiliriz. Literatürde gebelik süresince etil alkol, metil alkol ve etilen glikol verilen sıçanlardan doğan yavrularda oluşan etkilerin Porsolt ve hot plate ile test edildiği bir çalışmaya rastlayamadığımızdan bulduğumuz sonuçları karşılaştırma olanağı bulamadık.

## SONUÇ

Gebelik süresince etil alkol, metil alkol ve etilen glikole maruz kalan sıçanlardan doğan yavrular erişkin döneme geldiklerinde ağırlık ölçümü, hot plate, rotarod ve porsolt testleri bakımından değerlendirildi. Elde ettiğimiz sonuçlar:

- 1- Ağırlık bakımından kontrol grubu hayvanları ile etil alkol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı; ancak kontrol grubu ile metil alkol ve etilen glikol grubundaki hayvanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.
- 2- Hot plate testi sonucuna göre kontrol grubu hayvanları ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol grubundaki hayvanlar arasında yapılan deney sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı.
- 3- Rotarod testi sonucuna göre kontrol grubu hayvanları ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol grubundaki hayvanlar arasında yapılan deney sonucunda istatistiksel olarak fark bulunmadığı.
- 4- Porsolt testi sonucuna göre kontrol grubu hayvanları ile etil alkol metil alkol ve etilen glikol grubundaki hayvanlar arasında yapılan deney sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü.

Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmamızda kontrol grubundaki hayvanlar ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol verilen gruptaki hayvanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını saptadık. Bu sonuçları almamızda verilen dozların yetersiz olabileceğini, uygulanma yolu, hayvan türü, ağırlık ölçüm

zamanı, rotarod, porsolt ve hot plate testlerinin ölçüm zamanlarının da etkili olduğunu düşünebiliriz. Bu konuda daha ileri bilgiler edinmek amacıyla farklı hayvan türlerinde, aynı ya da farklı maddelerin değişik dozları, farklı uygulama yolları ile verilerek ileriki çalışmalar da daha net sonuçlar elde edebileceğimizi düşünüyoruz.

## ÖZET

Bu çalışmada, gebelik süresince etil alkol, metil alkol ve etilen glikole maruz kalan sıçanlardan doğan yavrular erişkin döneme geldiklerinde ağırlık, hot plate, rotarod ve porsolt testleri açısından etkileri araştırılmıştır. Çalışmada her iki cinsten toplam 40 adet Wistar sıçan ortalama ağırlıkları eşit olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Grup 1 kontrol (n=10), grup 2 etil alkol (n=10), grup 3 metil alkol (n=10), grup 4 etilen glikol (n=10) olarak belirlendi.

Grup 2'ye günlük 4 g/kg etil alkol, grup 3 deki hayvanlara metil alkol, grup 4 deki hayvanlara 3 g/kg etilen glikol gebelik süresince verilerek doğan yavrular erişkin döneme geldiklerinde bu maddelerin kilo, denge, depresyon ve ağrı eşiği üzerine oluşturdukları etkiler incelendi.

Etil alkol, metil alkol, etilen glikol verilen gruplar ağırlık açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 2. grupta anlamlı bir fark gözlenmezken 3. ve 4. gruplarda artma yönünde fark gözlendi. Hot plate, rotarod ve porsolt testleri açısından her üç grupta da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmediği görüldü.

Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmamızda kontrol grubundaki hayvanlar ile etil alkol, metil alkol ve etilen glikol verilen gruptaki hayvanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını saptamış olup verilen dozların yetersiz olabileceğini ve ilerki çalışmalar da farklı dozlar ve farklı uygulama yolları kullanarak daha net sonuçlar elde edebileceğimizi düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Embriyo toksisite, etil alkol, metil alkol, etilen glikol.

# **THE TOXIC EFFECTS OF THE ETHANOL, METHANOL AND ETHYLENE GLYCOL ON THE OFFSPRINGS OF RATS SUBJECTED TO THESE SUBSTANCES DURING THE PREGNANCY**

## **SUMMARY**

In this study, the effects of ethanol, methanol and ethylene glycol on the offsprings of rats subjected to these substances during the pregnancy period, were investigated in terms of body weight, hot plate, rotarod and porsolt tests at the adulthood.

Forty Wistar rats of either sex were randomized into 4 groups (n=10): Group 1, control; Group 2, ethanol (4g/kg/day); Group 3, methanol (4g/kg/day) and Group 4, ethylene glycol (3g/kg/day).

The treatments were administered during the whole pregnancy period. At the adulthood of these offsprings (8 weeks), body weight, pain threshold, rotarod and porsolt test performances were investigated.

When the groups that were given ethanol, methanol and ethylene glycol were compared with the control group in terms of body weight, a significant difference was not observed in group 2; however an increase was observed in groups 3 and 4. A statistically significant difference was not observed in three groups in the terms of hot plate, rotarod and porsolt tests when they were compared with the control group.

As a result of our study, we determined that there is no statistically significant difference between the control group and the groups which were given ethanol, methanol and ethylene glycol.

**Key words:** Embryo toxicity, ethanol, methanol, ethylene glycol.

## KAYNAKLAR

1. Calhoun F, Warren K. Fetal alcohol syndrome: historical perspectives. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31(2):168-71.
2. Kalyoncu A, Mırsal H. Alkol Kullanım Bozuklukları *Psikiyatri Dünyası* 2000; 4:22-30.
3. Akyol S, Tunalı H, Kıran B, İltter Ö. Alkolik Yapılan Gebe Sıçanlar ve Yavrularında NK Aktivasyonu ile IL-2, IFN- $\gamma$  ve CD19 Etkileşimi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2001; 32 (1):43-50.
4. Woolfrey KM, Musisca NJ, Hunt PS, Burk JA. Early postnatal ethanol administration does not affect prepulse inhibition in rats. *Physiol Behav.* 2005; 84(5):747-52.
5. Hepper PG, Dornan JC, Little JF. Maternal alcohol consumption during pregnancy may delay the development of spontaneous fetal startle behaviour. *Physiol Behav.* 2005; 83(5):711-4.
6. Dökmeçi İ. Toksikoloji Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. 4. Basım. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; s 34-251.
7. Desdicioğlu K, Malas MA. Fetal Büyümeye Etki Eden Maternal Faktörler S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006:13(2):47-54.
8. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Basım. Ankara: Hacettepe-Taş, 2005; s 739-50.
9. Zor L. Kanserojenik, Mutajenik ve Teratojenik Kimyasallar Anadolu Üniversitesi Ünite 19 s:3 Erişim Tarihi : 23.10.2008,  
[www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/IOLTP/2282/unite19.pdf](http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/IOLTP/2282/unite19.pdf)

10. Demir K, Atasever S, Kır M, Ünal N. Kardiyak Üfürüm Nedeniyle Getirilen Bir Çocukta Fetal Alkol Sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 259-61.
11. Alkol ve Sürücüler.Zuhuri Küçükkaya Erişim Tarihi : 06/08/08.  
[http://www.egm.gov.tr/egitim/dergi/eskisayi/33/web/makaleler/Zuhuri\\_KUCUKAKKAYA.htm](http://www.egm.gov.tr/egitim/dergi/eskisayi/33/web/makaleler/Zuhuri_KUCUKAKKAYA.htm)
12. Kodituwakku PW. Defining the behavioral phenotype in children with fetal alcohol spectrum disorders; a review. Neurosci Biobehav Rev. 2007; 31(2):192-201.
13. Project Choices Research Group. Alcohol-exposed pregnancy: characteristics associated with risk. Am J Prev Med. 2002; 23(3):166-73.
14. Youssef AF, Baggs RB, Weiss B, Miller RK. Teratogenicity of methanol following a single oral dose in Long-Evans rats. Reprod Toxicol. 1997; 11(4):503-10.
15. Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (Eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. USA: McGraw-Hill; 1996: p.386-388.
16. Zeybek B, Türkmen G. Sıçanlara Oral Yolla Uzun Süreli Uygulanan Alkolün Gebelik öncesi, Gebelik ve Laktasyon Dönemlerinde Serum İnsülin ve Glukagon Hormon Düzeylerine Etkisi. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26 799-804.
17. Harris C, Wang SW, Lauchu JJ, Hansen JM. Methanol metabolism and embryotoxicity in rat and mouse conceptuses: comparisons of alcohol dehydrogenase (ADH1), formaldehyde dehydrogenase (ADH3), and catalase Reprod Toxicol. 2003;17(3):349-57.
18. Slawecki CJ, Thomas JD, Riley EP, Ehlers CL. Neurophysiologic consequences of neonatal ethanol exposure in the rat. Alcohol. 2004; 34(2-3):187-96.
19. Coşar S, Coşar B, Özdemir H, Arıkan Z. Alkol Bağımlılarında Biyokimyasal Parametreler ve Doppler Ultrasonografi; Karaciğer Hasarının Saptanmasında Yeterlilikleri Psychiatry in Türkiye 2005; Volume 7
20. Sağlam E. Seratonerjik ve Nöradrenerjik Sistem Üzerine Etkili Bazı Antideprasanların Deneysel Alkol Kesilme Sendromu Üzerine Etkileri. Erişim Tarihi: 23.10.2008 , [www.tfd.org.tr/Uludag\\_2006\\_Esra\\_Saglam.pdf](http://www.tfd.org.tr/Uludag_2006_Esra_Saglam.pdf)
21. Akvardar Y. Alkol Bağımlılığı Ve Yaşam Kalitesi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD 1. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu, 8-10 Nisan 2004 İzmir.



22. Forfattet and Tore G. September 2004. (Etanol). Erişim Tarihi : 25/07/08.  
[http://lav.hfk.vgs.no/LAV\\_MOAT/etanol.jpg](http://lav.hfk.vgs.no/LAV_MOAT/etanol.jpg).
23. Dökmeci İ. Farmakoloji İlaçlar ve Etkileri Alfa Basım Yayın. İstanbul 2007; s.1285-86.
24. Dursun I, Jakubowska-Doğru E, Uzbay T. Effects of prenatal exposure to alcohol on activity, anxiety, motor coordination, and memory in young adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006; 85(2):345-55.
25. Uzbay IT, Wallis CJ. Lack of tolerance to ethanol-induced motor impairment on accelerated performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1999; 63(4):607-11.
26. Ballantyne B, Snellings WM. Developmental toxicity study with diethylene glycol dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43(11):1637-46.
27. Savage DD, Becher M, de la Torre AJ, Sutherland RJ. Dose-dependent effects of prenatal ethanol exposure on synaptic plasticity and learning in mature offspring. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26(11):1752-8.
28. Alkol ve Hamilelik. Erişim Tarihi : 23/07/08.  
<http://www.alkol.gen.tr/alkol/content/alkol-ve-hamilelik>
29. Keklikoğlu DH, Yoldaş KT, Çoruh Y. Metanol Zehirlenmesi ve Putaminal Hemoraji: Olgu Sunumu, *Journal of Neurological Sciences Turkish* 2007; 24:(4) 13;338-42,.<http://www.jns.dergisi.org/text.php3?id=180>
30. Forfattet and Tore G. September 2004. (Metanol). Erişim Tarihi : 25/07/08.  
[http://lav.hfk.vgs.no/LAV\\_MOAT/skann0039.jpg](http://lav.hfk.vgs.no/LAV_MOAT/skann0039.jpg)
31. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40(4): 415-446. Erişim Tarihi :25/07/08.  
[http://www.tfd.org.tr/metil\\_alkol\\_zehirlenmesi.pdf](http://www.tfd.org.tr/metil_alkol_zehirlenmesi.pdf)
32. Alkoller-Zehirlenmeleri ve Tedavileri. Erişim Tarihi :25/07/08.  
[www.1923turk.org/alkoller-zehirlenmeleri-ve-tedavileri-t40199.html](http://www.1923turk.org/alkoller-zehirlenmeleri-ve-tedavileri-t40199.html)
33. Baban N., Baban A.,Kurt K., Acar U., Kaptanoğlu K., Kaptanoğlu S.A, Karakuş Ü., *Adli toksikoloji, Adli Tıp Kurumu Adli Tıp Kurumu Yayınları -8 İstanbul 2003;s: 157*
34. Güneş V, Şendil Ç. Köpeklerde Deneysel Akut Etilen Glikol Toksikasyonunun 4-Metil Pirazol ve Etanol ile Tedavisi *Turk J Vet Anim Sci* 2004; 28 1031-36.

35. Kaur T, Pathak CM, Pandhi P, Khanduja KL. Effects of green tea extract on learning, memory, behavior and acetylcholinesterase activity in young and old male rats. *Brain Cogn.* 2008; 67(1):25-30.
36. Uzbay IT. *Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri*. 1. Basım Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 2004; s. 97-142.
37. Bispo MD, Mourão RH, Franzotti EM, Bomfim KB, Arrigoni-Blank MF, Moreno MP, Marchioro M, Antonioli AR. Antinociceptive and antiedematogenic effects of the aqueous extract of *Hyptis pectinata* leaves in experimental animals. *J Ethnopharmacol.* 2001; 76(1):81-6.
38. Küçük A, Gölgeci A. Deneysel hayvanlarında anksiyete modelleri ve anksiyetenin değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2005; 14(3) 209-17.
39. Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, Deniel M, Jalfre M. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity *Eur J Pharmacol.* 1979; 57(2-3):201-10.
40. Aksoy G, Gadjiyev D, Özen Ş, Sefer N, Yaşa Y. Wistar Sıçanlarında Zorunlu Yüzme Testi Sırasında Sesle Uyarımın Depresyon Üzerindeki Etkisi Boğaziçi Üniversitesi, Psikoloji Bölümü 12 Eylül Perşembe ODTÜ. Erişim Tarihi :24/07/08.  
<http://www.metu.edu.tr/~psi/obildiri.htm>
41. Waltman R, Iniquez ES. Placental transfer of ethanol and its elimination at term. *Obstet Gynecol.* 1972; 40(2):180-5.
42. Brien J, Loomis C, Tranmer J, McGath M. Disposition of ethanol in human maternal venous blood and amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 181–6.
43. Matthews DB, Simson PE. Prenatal exposure to ethanol disrupts spatial memory: effect of the training-testing delay period. *Physiol Behav.* 1998; 64(1):63-7.
44. Tran TD, Cronise K, Marino MD, Jenkins WJ, Kelly SJ. Critical periods for the effects of alcohol exposure on brain weight, body weight, activity and investigation. *Behav Brain Res.* 2000; 116(1):99-110.
45. Branchey L, Friedhoff AJ. Biochemical and behavioral changes in rats exposed to ethanol in utero. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;273:328-30.
46. Burd L, Cotsonas-Hassler TM, Martsolf JT, Kerbeshian J. Recognition and management of fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol.* 2003; 25(6):681-8.

47. Bolon B, Dorman DC, Janszen D, Morgan KT, Welsch F. Phase-specific developmental toxicity in mice following maternal methanol inhalation. *Fundam Appl Toxicol.* 1993; 21(4):508-16.
48. Infurna R, Weiss B. Neonatal behavioral toxicity in rats following prenatal exposure to methanol, *Teratology* 1986; 33 259–65.
49. Nelson BK, Brightwell WS, MacKenzie DR, Khan A, Burg JR, Weigel WW, Goad PT. Teratological assessment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats, *Fundam. Appl. Toxicol.* 1985; 5 727–36.
50. Stanton ME, Crofton KM, Gray LE, Gordon CJ, Boyes WK, Mole ML, Peele DB, Bushnell PJ. Assessment of offspring development and behavior following gestational exposure to inhaled methanol in the rat, *Fundam. Appl. Toxicol.* 1995; 28:100-110.
51. Neeper-Bradley TL, Tyl RW, Fisher LC, Kubena MF, Vrbanic MA, Losco PE. Determination of a no-observed-effect level for developmental toxicity of ethylene glycol administered by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1995; 27(1):121-30.
52. Bates KK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Heindel JJ, Schwetz BA. Developmental toxicity of diethylene glycol (DEG) in CD-1 mice. *Toxicologist* 1991; 11, 340.
53. Wegener H. Ober die fortpflanzungsfähigkeit der ratte nach einwirkung von diathyleneglykol. *Archives of Experimental Pathology and Pharmacology* 1953; 220, 414 -17.
54. Schneider ML, Moore CF, Kraemer GW. Moderate alcohol during pregnancy: learning and behavior in adolescent rhesus monkeys. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 ;25(9):1383-92.
55. Abel EL. In utero alcohol exposure and developmental delay of response inhibition. *Alcohol Clin Exp Res.* 1982; 6 (3):369-76.
56. Randall S, Hannigan JH. In utero alcohol and postnatal methylphenidate: locomotion and dopamine receptors. *Neurotoxicol Teratol.* 1999 21(5):587-93.
57. Bond NW, DiGiusto EL. Prenatal alcohol consumption and open-field behaviour in rats: Effects of age at time of testing. *Psychopharmacology (Berlin)* 1977; 52:311–12.
58. Kelly SJ, Pierce DR, West JR. Microencephaly and hyperactivity in adult rats can be induced by neonatal exposure to high blood alcohol concentrations. *Exp Neurol.* 1987; 96(3):580-93.

## RESİMLEMELER LİSTESİ

Şekiller	Sayfa no
1. Etil alkol.....	6
2. Metil alkol.....	9
3.Etilen glikol.....	12
4. Rotarod cihazı test düzeneği.....	15
5. Hot plate cihazı test düzeneği.....	16
6. Porsolt test düzeneği.....	17
7. Grupların ağırlık yönünden karşılaştırılması.....	20
8. Grupların hot plate testi sonucuna göre karşılaştırılması.....	21
9. Grupların rotarod testi sonucuna göre karşılaştırılması.....	22
10. Grupların porsolt testi sonucuna göre karşılaştırılması.....	23

## **ÖZGEÇMİŞ**

26.07.1980 tarihinde Edirne'de doğdum. İlk ve orta eğitimimi Edirne'de tamamladım. 2001 yılında Niğde Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım ve 2005 yılında Trakya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü'nden mezun oldum. 2005 yılında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimime başladım. Aynı enstitünün araştırma görevlisi kadrosunda, 2005 yılından bu yana yüksek lisans eğitimim devam etmektedir.

## **EKLER**

1-Yerel Etik Kurul Onayı.