

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YUMURTAYA VERİLEN PROPOFOL'ÜN MERKEZİ SİNİR  
SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ EMBRİYOTOKSİK ETKİLERİNİN  
HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**

**Dr. Murat İZGİ**

**DOKTORA TEZİ**

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Emrah SUR**

**KONYA-2019**



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YUMURTAYA VERİLEN PROPOFOL'ÜN MERKEZİ SİNİR  
SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ EMBRİYOTOKSİK ETKİLERİNİN  
HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE BELİRLENMESİ**

**Dr. Murat İZGİ**

**DOKTORA TEZİ**

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Emrah SUR**

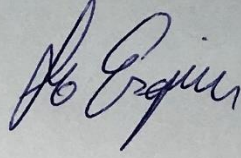
Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16202021 proje numarası ile desteklenmiştir

**KONYA-2019**

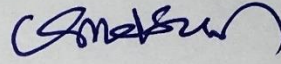
S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Murat İZGİ tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

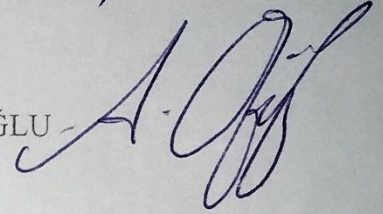
Jüri Başkanı: Prof. Dr. Levent ERGÜN  
Ankara Üniversitesi



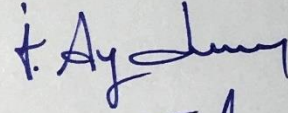
Danışman: Prof. Dr. Emrah SUR  
Selçuk Üniversitesi



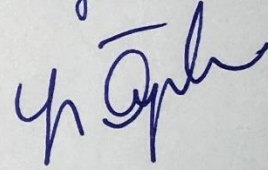
Üye: Prof. Dr. Alev Gürol BAYRAKTAROĞLU  
Ankara Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. İbrahim AYDIN  
Selçuk Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Yasemin ÖZNURLU  
Selçuk Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. H. Hüseyin DÖNMEZ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) ' nun 29.03.2016 tarih ve 2016/40 sayılı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Doktora eğitimim sürecinde gerek bilimsel gelişimimde gerekse tez konumun belirlenmesinde, düzenlenmesinde, yürütülmesinde ve çalışma sonuçlarının yorumlanmasında akademik bilgi ve deneyimleri ile büyük katkıları olan, bana yol gösteren, desteğini benden esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Emrah SUR' a, bu süreçte yardımlarını esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan Hüseyin DÖNMEZ olmak üzere, Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof. Dr. İlhami ÇELİK, Prof. Dr. Yasemin ÖZNURLU, Prof. Dr. Murat BOYDAK, Doç. Dr. Tuğba ÖZAYDIN, laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan Araş. Gör. İlknur ÜNDAĞ'a, verilerin istatistikî analizlerinin yapılmasına katkı sağlayan S.Ü. Veteriner Fakültesi Zootečni ve Hayvan Besleme ABD Öğretim Üyesi Prof. Dr. Tamer ÇAĞLAYAN ile yumurtaların teminini sağlayan Serdar KAMANLI'ya çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	v
<b>ÖZET</b> .....	x
<b>SUMMARY</b> .....	xii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1 Propofol.....	2
1.2 Teratojenite ve Embriyotoksisite testlerinde döllenmiş tavuk yumurtalarının kullanımı .....	4
1.3 İnsanda Merkezi Sinir Sisteminin Embriyonik Gelişimi .....	7
1.4 Kanatlılarda Merkezi Sinir Sisteminin Embriyonik Gelişimi.....	8
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	9
2.1. Yumurta Materyali .....	9
2.2. Propofol.....	9
2.3. Yöntem .....	9
2.3.1. Propofol'ün Hazırlanışı.....	9
2.3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Propofol'ün Yumurtalara Enjeksiyonu .....	9
2.3.3. Yumurtaların Açılması ve Doku Örneklerinin Alınması.....	10
2.3.4 Histometrik Ölçümler .....	11
2.4 İstatistik .....	16
<b>3 BULGULAR</b> .....	17
3.1. Makroskobik Bulgular.....	17
3.2. Histolojik Bulgular .....	17
3.2.1. Kontrol ve Deney Gruplarında Beyinin Embriyonik Gelişimi .	17
3.2.2. Kontrol ve Deney Gruplarında Beyinciğin Embriyonik Gelişimi	17
3.2.3. Kontrol ve Deney Gruplarında Medulla Spinalis'in Embriyonik Gelişimi.....	25

4.	<b>TARTIŞMA</b> .....	39
5.	<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	44
6.	<b>KAYNAKLAR</b> .....	45
7.	<b>EKLER</b> .....	49
	EK A: Etik Kurul Kararı .....	49
8.	<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	50



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>CHEST:</b>	Tavuk Embriyotoksisite Belirleme Testi
<b>EDTA:</b>	Etilen Diamine Tetra Asetik Asit
<b>FDA:</b>	United States Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi)
<b>gr:</b>	Gram
<b>GABA:</b>	Gama Amino Bütirik Asit
<b>HEST:</b>	Döllü Tavuk Yumurtası Tarama Testi
<b>HET:</b>	Tavuk Yumurtası Testi
<b>HET-CAM:</b>	Tavuk Yumurtası Korioallantoik Membran Testi
<b>HET-MN:</b>	Mikronukleus İndüksiyonu için Tavuk Yumurtası Testi
<b>HH:</b>	Hamburger Hamilton
<b>IV:</b>	İntravenöz
<b>kg:</b>	Kilogram
<b>mg:</b>	Miligram
<b>µL:</b>	Mikrolitre
<b>µg:</b>	Mikrogram
<b>µm:</b>	Mikrometre
<b>NaCl:</b>	Sodyum klorür
<b>NMDA:</b>	N-Metil-D-Aspartat
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Sciences
<b>TAEM:</b>	Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü



## ŞEKİLLER ve ÇİZELGELER

**Şekil 1.1:** Propofol'ün kimyasal yapısı

**Şekil 2.1:** Beyincik dokusu kesitinde dış granüler katman kalınlığının ölçülmesi

**Şekil 2.2:** Beyincik dokusu kesitinde toplam korteks kalınlığının ölçülmesi

**Şekil 2.3:** Beyincik dokusu kesitinde Purkinje hücrelerinin sayılması

**Şekil 2.4:** Medulla spinalis'in servikal segmentinden alınan bir kesit

**Şekil 2.5:** Medulla spinalis'in torakal segmentinden alınan bir kesit

**Şekil 2.6:** Medulla spinalis'in lumbal segmentinden alınan bir kesit

**Şekil 2.7:** Medulla spinalis'in torakal segmentinden alınan bir kesitte kanalis sentralisin enine ve boyuna çaplarının ölçümleri

**Şekil 3.1:** İnkübasyonun 15. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Gelişmekte olan beyinciğin genel görünümü

**Şekil 3.2:** İnkübasyonun 15. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.3:** 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 15. gününde açılan bir yumurtadan elde edilen bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.4:** 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 15. gününde açılan bir yumurtadan elde edilen bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.5:** İnkübasyonun 18. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.6:** İnkübasyonun 18. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.7:** 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 18. gününde açılan bir yumurtadan elde edilen bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.8:** 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 21. günündeki bir civcive ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.9:** Serum Fizyolojik enjekte edilen ve inkübasyonun 21. günündeki bir civcive ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.10:** 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen, inkübasyonun 21. günündeki bir civcive ait beyincik dokusu kesiti

**Şekil 3.11:** İnkübasyonun 15. Gününde, 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.12:** İnkübasyonun 15. gününde, Serum Fizyolojik enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin torakal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.13:** İnkübasyonun 15. gününde, 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.14:** İnkübasyonun 15. gününde, 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.15:** İnkübasyonun 15. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.16:** İnkübasyonun 15. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin torakal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.17:** İnkübasyonun 15. gününde, Serum Fizyolojik uygulaması yapılan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.18:** İnkübasyonun 18. gününde, 2,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.19:** İnkübasyonun 18. gününde, 37,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin torakal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.20:** İnkübasyonun 18. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.21:** İnkübasyonun 18. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.22:** İnkübasyonun 18. gününde, 12,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.23:** İnkübasyonun 21. gününde, Serum Fizyolojik uygulanan gruptan elde edilen bir civcivin medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.24:** İnkübasyonun 21. gününde, 2,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir civcivin medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.25:** İnkübasyonun 21. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir civcivin medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Şekil 3.26:** İnkübasyonun 21. gününde, 37,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir civcivin medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit

**Çizelge 1.1:** Hamburger-Hamilton skalasına göre tavuk embriyosunun gelişim evreleri

**Çizelge 3.1:** İnkübasyonun 15. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların beyincik dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

**Çizelge 3.2:** İnkübasyonun 18. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların beyincik dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

**Çizelge 3.3:** İnkübasyonun 21. gününde yumurtadan çıkan civcivlerin beyincik dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

**Çizelge 3.4:** İnkübasyonun 15. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

**Çizelge 3.5:** İnkübasyonun 15. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis'lerinin farklı segmentlerindeki kanalis sentralis'lerinin enine ve boyuna çap ölçümlerine ait değerler.

**Çizelge 3.6:** İnkübasyonun 18. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

**Çizelge 3.7:** İnkübasyonun 18. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis'lerinin farklı segmentlerindeki kanalis sentralis'lerinin enine ve boyuna çap ölçümlerine ait değerler.

**Çizelge 3.8:** İnkübasyonun 21. gününde yumurtadan çıkan civcivlerin medulla spinalis dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler

**Çizelge 3.9:** İnkübasyonun 21. gününde kuluçkadan çıkan civcivlerin medulla spinalis'lerinin farklı segmentlerindeki kanalis sentralis'lerinin enine ve boyuna çap ölçümlerine ait değerler.



## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

### **Yumurtaya Verilen Propofol'ün Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Embriyotoksik Etkilerinin Histolojik Yöntemlerle Belirlenmesi**

**Dr. Murat İZGİ**

**Histoloji ve Embriyoloji (Vet) Anabilim Dalı**

**DOKTORA TEZİ/ KONYA-2019**

Bu çalışmanın amacı, klinik pratikte sıklıkla kullanılan bir genel anestezi ajanı olan propofol'ün merkezi sinir sisteminin embriyonik gelişimi üzerindeki olası etkilerini döller tavuk yumurtası kullanarak belirlemektir.

Bu amaçla ATABEY ırkı tavuklara ait 430 adet yumurta kullanıldı. Yumurtalar kontrol, serum fizyolojik, 2,5 mg/kg propofol, 12,5 mg/kg propofol ve 37,5 mg/kg propofol olmak üzere 5 gruba ayrıldı ve enjeksiyonlar inkübasyondan hemen önce hava kamarası yoluyla yapıldı. Kuluçkanın 15, 18 ve 21. günlerinde her gruptan elde edilen 6'şar adet embriyo hassas terazi ile tartıldı, Hamburger-Hamilton skalasına göre gelişim evreleri belirlendi. Beyin, beyincik ve medulla spinalis'ten alınan doku örnekleri rutin histolojik takip işlemleri sonrasında parafinde bloklandı. Bloklardan alınan seri kesitler Crossmon'un üçlü boyama yöntemi, Hematoksilen-Eozin, Kluver-Barrera ve Toluidine mavisi ile boyandı, ayrıca PAS reaksiyonu uygulandı. Preparatlar ışık mikroskop altında incelendi ve beyincik dokusu ile medulla spinalis dokularında histometrik ölçümler yapıldı.

Makroskobik olarak incelenen embriyoların hiçbirisinde yapısal bir anomali/malformasyon olmadığı görüldü. Purkinje hücre sayıları açısından her üç zamanda elde edilen embriyolarda deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Deney ve kontrol grupları arasında beyincik dokusunun histolojik organizasyonu açısından tespit edilebilir seviyede bir fark gözlenmemesine karşın 15. gün elde edilen embriyolarda yapılan histometrik ölçümler dış granüler katman kalınlığının tüm deney gruplarında, toplam korteks kalınlıklarının ise özellikle 37,5 mg/kg dozunda propofol uygulanan grupta belirgin bir biçimde azaldığını ortaya koydu. Substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı dikkate alındığında histolojik organizasyon açısından deney ve kontrol grupları arasında belirgin bir fark gözlenmemesine karşın yapılan histometrik ölçümler sonrasında bu oranın 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların servikal segmentlerinde arttığı, torakal segmentlerinde ise azaldığı tespit edildi. 18. gün elde edilen embriyolarda yapılan histometrik ölçümler sonucunda beyincik dokusunda hem dış granüler katmanın hem de toplam korteks kalınlıklarının tüm deney gruplarında belirgin bir biçimde azaldığı tespit edildi. Substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranının 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların servikal segmentlerinde arttığı, buna karşın 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların aynı segmentlerinde ise azaldığı tespit edildi. Söz konusu oranın 12,5 ve 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruplardaki embriyoların torakal segmentlerinde de azalmış olduğu dikkati çekti. 21. gün elde edilen civcivlerde yapılan histometrik ölçümler beyincik dokusunda hem dış granüler katmanın hem de toplam korteks kalınlıklarının tüm deney gruplarında belirgin bir biçimde azaldığını ortaya koydu. Substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranının özellikle 2,5 ve 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların lumbal segmentlerinde artmış olduğu tespit edildi. Kanalis sentralis üzerinde yapılan histometrik ölçümler sonucunda kontrol ve deney grupları arasında kanalın enine ve boyuna çaplarının servikal, torakal ve lumbal segmentler seviyesinde farklılıklar gösterdiği tesbit edildi.

Sonuç olarak inkübasyondan hemen önce döllü tavuk yumurtasına verilen propofolün merkezi sinir sistemi üzerinde makroskopik ve ışık mikroskopik incelemelerde herhangi bir malformasyona yol açmadığı ancak yapılan histometrik ölçümler sonucunda beyincik ve medulla spinalis dokularında kontrol gruplarına göre farklılıklara yol açtığı gözlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Embriyotoksisite; kanatlı embriyosu; merkezi sinir sistemi; propofol.



## SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY  
SELCUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### **Histologic Investigations of the Embryotoxic Effects in Ovo Administrated Propofol on Central Nervous System**

**Dr Murat İZGİ**

**Department of Histology and Embryology (Veterinary Sciences)**

**PhD THESIS / KONYA-2019**

The aim of this study is to determine the possible effects of propofol, a general anesthetic agent that is commonly used in clinical practice, on embryonic development of the central nervous system by using fertilized chicken eggs.

For this purpose, 430 eggs of ATABEY breed chickens were used for this study. The eggs were divided into 5 groups as control, saline, 2,5 mg/kg propofol, 12,5 mg/kg propofol and 37,5 mg/kg propofol, and injections were performed via the air sac just before the incubation. On the 15<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days of incubation, 6 embryos from each group were weighed with precision scales. Development stages were determined according to Hamburger-Hamilton scale. Tissue samples from the brain, cerebellum and medulla spinalis were embedded in the paraffin after routine histological procedures. Cross-sections of the blocks were stained with Crossmon's triple staining method, Hematoxylin-Eosin, Kluver-Barrera, and Toluidine blue, and also PAS reaction was performed. The slides were examined under a light microscope and histometric measurements were performed in the cerebellum and medulla spinalis tissues. None of the macroscopically examined embryos showed any structural anomaly/malformation. There was no statistically significant difference between the experimental and control groups in all embryos obtained in every three periods in terms of Purkinje cell counts. Although there was no detectable difference between the experimental and control groups in terms of the histological organization of the cerebellum, histometric measurements on embryos on the 15<sup>th</sup> day revealed that the external granular layer thickness in all experimental groups were significantly decreased, while the total cortex thicknesses were significantly decreased in the propofol groups, especially at 37,5 mg/kg. Considering the ratio of substantia grisea surface area to total surface area of medulla spinalis, no significant difference was observed histologically organisation between the experimental and control groups, but with the histometric measurements, this ratio was found to be increased in cervical segments of 12,5 mg/kg propofol injected group and to be decreased in thoracic segments. Histometric measurements of embryos on day 18 revealed that both the external granular layer and the total cortex thickness of the cerebellum tissue were significantly reduced in all experimental groups. The ratio of the substantia grisea surface area to the total surface area of the medulla spinalis increased in the cervical segments of the embryos in the propofol injected group of 2,5 mg/kg, whereas the ratio decreased in the same segments of the 37,5 mg/kg propofol injected group. It was also noted that this ratio decreased in the thoracic segments of embryos in groups injected with propofol 12,5 and 37,5 mg/kg. Histometric measurements of embryos on the 21<sup>st</sup> day revealed that both the external granular layer and total cortex thicknesses of the cerebellum were significantly reduced in all experimental groups. The ratio of the substantia grisea surface area to the total surface area of the medulla spinalis was found to be increased in the lumbar segments of the embryos, especially in the 2,5 and 37,5 mg/kg propofol injected groups. As a result of histometric measurements on canalis centralis, it was found that the transverse and longitudinal diameters of the channel between the control and experimental groups showed differences in the level of cervical, thoracic and lumbar segments.

As a result, it was observed that propofol given to fertilized chicken eggs just before incubation did not cause any malformation on the central nervous system as macroscopically and microscopically with a light microscope. However, as a result of histometric measurements, propofol was found to cause differences in cerebellum and medulla spinalis tissues compared to control groups.

**Key Words:** Embryotoxicity; avian embryo; central nervous system; propofol.





## 1. GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada her gün pek çok cerrahi operasyon yapılmakta, bu operasyonların sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için de hastalar anestezi etkisi altına alınmaktadır. Her hasta grubunun kendine has dikkate alınması gereken özellikleri olduğu gibi gebelik sürecindeki hastaların da gebelik durumlarının hem anestezi açısından hem de cerrahi açıdan göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Gebelik süresi boyunca tüm gebelerin %0,5-2'sinin bir cerrahi geçirdiği, bu orana gebelik tanısı henüz konmamış kadınların dahil olmadığı, literatürde bildirilmiştir (Allaert ve ark 2007). Bu hastaların gebelik durumları bilindiği takdirde gerekli önlemler alınmakta ve dikkat edilmesi gereken hususlar göz önünde bulundurulurken henüz gebeliğin anne adayları tarafından dahi bilinmediği bir dönem vardır ki bu dönem embriyonun embriyotoksisiteye ve teratojeniteye karşı en hassas olduğu, gestasyonun 15-56. günleri (2-8 hafta) arasındaki embriyogenezis dönemine denk gelmektedir. Bu süre zarfında maruz kalınan ajanların teratojenik etkileri nedeniyle embriyo kaybedilebilmekte veya çeşitli yapısal ve gelişimsel anomaliler görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada cerrahi planlanmış doğurganlık çağındaki kadınlarda tanımlanmamış gebelik oranı %0,3 olarak tesbit edilmiştir (Manley ve ark 1995).

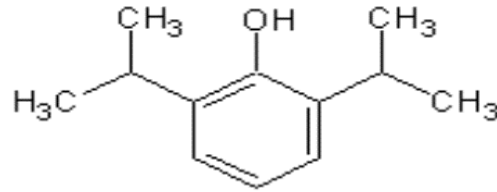
Genel anestezi uygulanması hastanın anestezi ajanlarına maruz kalmasına yol açacaktır ve günümüzde en sık kullanılan intravenöz (IV) genel anestezi ajanı ise propofol'dür. Anestezi ajanlarıyla karşılaşma cerrahi prosedürler dışında yoğun bakım ünitelerinde sedasyon amaçlı olarak da meydana gelebilmektedir ve üstelik bu süreç boyunca anestezi ajanı maruziyetinin süresi ve dolayısıyla miktarı bir cerrahi operasyonun süresinden kat kat fazla olmaktadır. Genel olarak klinik kullanım dozlarında propofol'ün teratojenik bir ajan olmadığı kabul edilmekle birlikte insan teratojenite çalışmalarının yapılması etik nedenlerden dolayı mümkün değildir.

Döllenen tavuk yumurtalarının embriyotoksisite ve teratojenite testlerinde kullanımını ilk olarak 1977 yılında tanımlanmış (Jelinek 1977) zamanla geliştirilmiş ve günümüzde halen devam etmektedir. Gelişmekte olan embriyonun gelişim safhalarının çok iyi tanımlanmış olması (Hamburger ve Hamilton 1951), memeli hayvan modellerine göre çok daha fazla sayıda denek kullanılabilmesi gibi avantajlarla memeli hayvan türleri ile yapılacak çalışmalara ışık tutması, döllenmiş tavuk yumurtalarının bu amaçla kullanımını destekleyen faktörlerdir.

## 1.1 Propofol

Propofol günümüz genel anestezi pratiğinde sıkça kullanılan, kısa etki başlangıçlı bir IV indüksiyon ajanıdır. Hipnotik, sedatif ve antiemetik özellikleri olan ve ilk olarak 1973 yılında sentezlenen propofol, 1977 yılında Kay ve Rolly tarafından klinik olarak kullanılmıştır (Kay ve Rolly 1977). Günümüzde halen kullanılan formül 1986 yılında yeniden şekillendirilmiştir (Bateman ve Kesselheim 2015).

Alkilfenol grubunda yer alan propofolün kimyasal yapısı 2,6 di-izopropil fenol, kapalı formülü  $C_{12}H_{18}O$ , moleküler ağırlığı 178,27'dir (Kotani ve ark 2008) (Şekil 1.1). İçeriğinde %2,25 gliserol, %10 soya yağı, %1,2 saflaştırılmış yumurta fosfolipidi (lesitin) ve sodyum hidroksit, ayrıca bakteriyostatik aktivite için %0,005 etilen diamine tetra asetik asit (EDTA) içerir. Propofol'ün, pH'ı 7 olup çözeltideki küçük lipit damlacıklarının bir sonucu olarak hafif viskoz, süt beyazı bir madde olarak görünür. Işığa duyarlı olmayan propofol oda sıcaklığında kararludur (Vuyk ve ark 2015).



**Şekil 1.1:** Propofol'ün kimyasal yapısı (Kotani ve ark 2008).

Hipnotik etkisini direkt olarak Gama Amino Butirik Asit-A ( $GABA_A$ ) reseptörlerinin  $\beta$  subünitleri üzerinden, GABA ile uyarılan klorid akımının regülasyonu ile gösterdiği düşünülmektedir. Propofol,  $GABA_A$  reseptörlerinin aracılık ettiği inhibitör postsinaptik akımları uzatır, ayrıca GABA'erjik iletimin presinaptik mekanizmalarını da etkiler (Vanlersberghe ve Camu 2008).  $GABA_A$  reseptörlerinin uyarılması glutamat salınımını da inhibe eder (Kotani ve ark 2008). Propofol 1-16 mg/kg dozda uygulandığında somatodendritik  $GABA_B$  reseptörlerini aktive ederek, ateşleme oranını ve nigral dopamin nöronlarının aktivitesini azaltabilir. Santral

GABA<sub>B</sub> reseptörlerinin aktivasyonunun, kısmen de olsa, propofol'ün anestezi özelliklerine katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (Schwieler ve ark 2003). Zayıf da olsa N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri üzerine de etkisi olan propofol'ün hipokampus ve prefrontal korteksteki asetilkolin salınımını GABA reseptörleri üzerinden inhibe etmesi ve  $\alpha$ -2 reseptörlerine olan etkisi ile sedatif etkileri görülmektedir (Pain ve ark 2000). Antiemetik etkisinden *area postrema*'daki serotonin miktarını azaltması sorumlu tutulmaktadır (Cechetto ve ark 2001). *Invitro* çalışmalar propofol'ün lenfosit yanıtını, nötrofil fonksiyonlarını ve sitokin üretimini etkilediğini ve immünsupresif etki gösterdiğini ortaya koymuştur (McKeage ve Perry 2003).

Etki başlangıcı 30 saniye, pik etki süresi 5 dakika, tek doz IV uygulama sonrası ortalama etki süresi 3-10 dakika, plazma yarıömrü; ilk distribüsyon fazında 2-4 dakika, yavaş distribüsyon ve ilk eliminasyon fazında 30-60 dakika, terminal eliminasyon fazında 3-12 saattir (Lundström ve ark 2010).

Plazma proteinlerine %97-98 gibi yüksek bir oranda bağlanan propofol'ün klirensi de 1,5-2 lt/dk gibi yüksek bir değerdir (Altmayer ve ark 1995). Yağda eriyen bir bileşik olduğu için dağılım hacmi oldukça geniştir. Santral sinir sistemine hızlı penetrasyonu ve kandan hızlı temizlenmesi, hızlı etki başlangıcı ve hızlı derlenmeyi sağlar (Gan 2006). Karaciğerde hızla konjuge edilir ve suda eriyebilen metabolitleri böbrekler tarafından atılır; %2'si feçes ile, %1'i ise böbreklerden değişmeden atılmaktadır (Schüttler ve ark 1985).

Yağda eriyen ve düşük moleküler ağırlıklı noniyonize bir ajan olan propofol'ün kan-beyin bariyerini geçişi gibi transplental geçişi de oldukça hızlıdır. Anne ve yenidoğanın dolaşımından çok hızlı temizlenir (Jauniaux ve ark 1998, Sánchez-Alcaraz ve ark 1998, Balcı ve ark 2006). Umbilikal ven/maternal ven oranı 0,7-0,75 arasındadır (Maltepe ve Arkan 2006).

Yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı, apne, arteriyel kan basıncında düşme, bradikardi, myoklonus, santral sinir sisteminde eksitasyon ve nadiren tromboflebittir. Tekrarlanan ve uzun süreli uygulamalar sonrası lipidemi gelişebilir (Yılbaş ve ark 2011).

Propofol, veteriner sahada, özellikle küçük hayvan kliniğinde, hızlı başlangıç etkisi, idamesinde birikim gözlenmemesi ve hızlı bir derlenme sağlaması nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir IV anestezi ajandır. Özellikle köpeklerde 5-8 mg/kg IV

dozunda tercih edilen propofol'un serum trigliserid düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (Pekcan ve Karaisaoğlu 2017).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda propofol'un gelişmekte olan beyinlerde nörotoksisiteye neden olabileceği gösterilmektedir (Cattano ve ark 2008, Pearn ve ark 2012, Creeley ve ark 2013, Yu ve ark 2013, Xiong ve ark 2014, Sensiate ve ark 2017). Sıçanlarda gebelik sırasında propofol maruziyetinin fetal beyinde bölünmüş kaspaz-3 seviyelerini arttırdığı, hipokampal bölgede sinaptofizin seviyelerinin azaldığı ve yavrularda kalıcı öğrenme eksikliklerini arttırdığı gösterilmiştir (Xiong ve ark 2014). Beş saat süreyle uygulanan propofol anestezisinin, fetal ve neonatal primat beyinde nöron ve oligodendrositlerin ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (Creeley ve ark 2013). Propofol kaynaklı zarar verici etkilerin altında yatan mekanizmalar olarak kalsiyum sinyali, mitokondriyal füzyon, nöroinflamasyon, mikroRNA'lar ve nörotrofin ekspresyon deregülasyonu gibi mekanizmaların varlığı gösterilmiştir. Propofol maruziyeti nöroapoptozisi belirgin olarak indükler ve gelişen hayvan ve insan kök hücre modellerinde nöral kök hücre proliferasyonunu, nörogenezi, dendrit gelişimini ve bilişsel işlevi etkiler (Bosnjak ve ark 2016). Bazı kanıtlar, GABA<sub>A</sub> reseptör agonistlerinin (propofol gibi) ve NMDA reseptörü antagonistlerinin (örneğin ketamin), gelişmekte olan kemirgen beyinlerinde nöronal dejenerasyon ve apoptozise katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Tajchman ve Bruno 2010). Birinci trimester maternal genel anestezi maruziyeti ile diğer ana defektlerle ilişkili merkezi sinir sistemi defektleri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Sylvester ve ark 1994).

## **1.2 Teratojenite ve Embriyotoksisite testlerinde döllenen tavuk yumurtalarının kullanımı**

Günümüzde her alanda olduğu gibi yeni ilaçların geliştirilmesi ve kullanıma sokulması ile ilgili de çalışmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Bulunan ilaçların insanlarda ve hayvanlarda rutin kullanıma girmeden önce toksisite ve yan etkilerinin ortaya konacağı testler yapılması gerekmekte ve bu testler için de *in vivo* ve *in vitro* ortamlar sağlanmalıdır. Bu hızlı döngü içinde yer alması gereken hayvan modelleri üzerine yapılan uygulamaların da sonuçlarını hızlı veren, ucuz ve erişimi kolay olabilmesi uygulayıcılar için avantaj oluşturacaktır. İlk olarak Jelinek (1977)

tarafından tanımlanan Tavuk Embriyotoksisite Tarama Testi (Chicken Embryotoxicity Screening Test, CHEST) ile döllenen tavuk yumurtalarının embriyotoksisite ve teratojenite çalışmalarında kullanımı literatürde yerini almıştır. Bu test CHEST-I (embriyotoksik doz için alt ve üst sınırların belirlenmesi), CHEST-II (teratojenik karakteristiklerin tespiti) ve CHEST III olmak üzere birbirini tamamlayan üç basamakta gerçekleştirilmektedir (Kotwani 1998). Daha sonraki yıllarda araştırmacılar tarafından Tavuk Yumurtası Korioallantoik Membran Testi (Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane, HET-CAM) (Luepke 1985), Tavuk Yumurtası Testi (Hen's Eggs Test, HET) (Kemper ve Luepke 1986), Vitellüs Kesesi Damarları Modeli (Rosenbruch ve Holst 1990), Döllü Tavuk Yumurtası Tarama Testi (Hen's Fertile Egg Screening Test, HEST) (Nishigori ve ark 1992), Photo Hen's Egg Test (PHET) (Neumann ve ark 1997) ve Mikronukleus İndüksiyonu için Tavuk Yumurtası Testi (Hen's Egg Test for Micronucleus Induction, HET-MN) (Wolf ve Luepke 1997) geliştirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır.

Dizayn edilen çalışmanın akışına göre çeşitli zamanlarda ve çeşitli bölgelere madde enjeksiyonu yapılabilmektedir. Test ajanı, bileşiğin fizikokimyasal özelliklerine ve araştırmacının tercihinine bağlı olarak, vitellus kesesine, subgerminal boşluğa, allantoise, amniyona veya hava kamarasına uygulanabilir. En uygun enjeksiyon zamanı hakkındaki görüşler inkübasyonun 0. saatinden 30. saat, 48. saat veya 96. saatine kadar değişmektedir. Embriyolar kuluçka süresi boyunca herhangi bir zamanda, yumurtadan çıktıklarında veya daha sonrasında incelenebilir. Cıvcıv embriyogenezisinin ilk 72 saati sonraki gelişimin başarısı için temeldir. Bu dönemde organ sistemleri diğerleri ile uygun ilişki içinde rudimenter olarak ortaya konur. Bu nedenle, teratojenlerin en derin etkilerini görmek için 72 saat ve daha genç embriyolara uygulanmalıdır (Kotwani 1998). İnsan embriyosunun kimyasal ve fiziksel etkenlere karşı en duyarlı olduğu döneme denk gelen kanatlı embriyosu dönemi ilk 3 günle örtüşmektedir ve embriyotoksisite çalışmalarında enjeksiyonun bu dönemde yapılması önerilmektedir (Kuçera ve Burnand 1987).

CHEST kaudal morfogenetik sistemi temel almaktadır. Prosedür 3 basamaktan meydana gelmektedir. Kaudal morfogenetik sistemde gerçekleştirilen ilk basamak (CHEST I), genel sitotoksik özelliklerin tanımlanmasına hizmet eder. İkinci basamak (CHEST II), doz etkisi ilişkilerini, evre etkisini ve sonuç olarak varsa reseptör aracılı etkiyi belirtir. Üçüncü basamak (CHEST III), spesifik insan embriyotoksik

metabolitlerinin taranmasını sağlar. CHEST kullanılarak, herhangi bir madde için embriyotoksik etki seviyesi kolaylıkla belirlenebilir ve maksimum amaçlanan terapötik veya maruziyet dozuyla ilişkilendirilebilir. CHEST'in öngörülen değerlerinin, memeli türlerinde uygulanan mevcut rutin işlemlerinki kadar iyi (veya kötü) olduğu görülmektedir (Kotwani 1998).

Hava kamerasına enjeksiyon yöntemi kullanılan çeşitli çalışmalarda hazırlanan solüsyon 50 mikrolitre ( $\mu$ l) (Wyettenbach ve Thompson 1985) veya 100  $\mu$ l (Varga ve ark 2002) hacminde kullanılmıştır. Test edilen maddenin en az üç farklı dozda kullanılması önerilmektedir (Brown ve ark 1986)

Elde edilen embriyoların gelişme evrelerinin belirlenmesinde Viktor Hamburger ve Howard L. Hamilton tarafından literatüre kazandırılan tavuk embriyosu gelişim evreleri skalası kullanılmaktadır (Hamburger ve Hamilton 1951). Bu skalaya göre gelişim 46 evreye ayrılmış ve her evre fotoğraflanarak detaylı olarak tarif edilmiştir. Bu evreler ve gelişim zamanları aşağıda verilmiştir (Çizelge 1.1).

**Çizelge 1.1:** Hamburger-Hamilton skalasına göre tavuk embriyosunun gelişim evreleri.

<b>Evre 1</b>	<b>Evre 2</b>	<b>Evre 3</b>	<b>Evre 4</b>	<b>Evre 5</b>	<b>Evre 6</b>	<b>Evre 7</b>	<b>Evre 8</b>	<b>Evre 9</b>	<b>Evre 10</b>
0-6. saatler	6-7. saatler	12-13. saatler	18-19. saatler	19-22. saatler	23-25. saatler	23-26. saatler	26-29. saatler	29-33. saatler	33-38. saatler
<b>Evre 11</b>	<b>Evre 12</b>	<b>Evre 13</b>	<b>Evre 14</b>	<b>Evre 15</b>	<b>Evre 16</b>	<b>Evre 17</b>	<b>Evre 18</b>	<b>Evre 19</b>	<b>Evre 20</b>
40-45. saatler	45-49. saatler	48-52. saatler	50-53. saatler	50-55. saatler	51-56. saatler	52-64. saatler	65-69. saatler	68-72. Saatler	70-72. saatler
<b>Evre 21</b>	<b>Evre 22</b>	<b>Evre 23</b>	<b>Evre 24</b>	<b>Evre 25</b>	<b>Evre 26</b>	<b>Evre 27</b>	<b>Evre 28</b>	<b>Evre 29</b>	<b>Evre 30</b>
3.5 gün	3.5 gün	3.5-4. gün	4. gün	4.5 gün	4.5-5. gün	5. gün	5.5 gün	6. gün	6.5 gün
<b>Evre 31</b>	<b>Evre 32</b>	<b>Evre 33</b>	<b>Evre 34</b>	<b>Evre 35</b>	<b>Evre 36</b>	<b>Evre 37</b>	<b>Evre 38</b>	<b>Evre 39</b>	<b>Evre 40</b>
7. gün	7.5 gün	7.5-8. gün	8. gün	8. ve 9. gün	10. gün	11. gün	12. gün	13. gün	14. gün
<b>Evre 41</b>	<b>Evre 42</b>	<b>Evre 43</b>	<b>Evre 44</b>	<b>Evre 45</b>	<b>Evre 46</b>				
15. gün	16. gün	17. gün	18. gün	19-20. gün	20-21. gün				

### 1.3 İnsanda Merkezi Sinir Sisteminin Embriyonik Gelişimi

Döllenmeden sonraki ikinci haftanın sonunda epiblast ve hipoblast olmak üzere iki tabakadan meydana gelen insan embriyosu üçüncü haftada gastrulasyon periyoduna girer ve iki tabakalı embriyonik disk, endoderm, mezoderm ve ektoderm adı verilen tabakaların oluşturduğu üç tabakalı embriyonik diske dönüşür. Her üç germ tabakası da epiblastlardan köken alır. Bu tabakalardan; ektodermden deri ve sinir sistemi; mezodermden kas-iskelet ve dolaşım sistemi; endodermden sindirim ve solunum sistemi gelişir. Merkezi sinir sistemi 3. haftanın başlarında nöral plak adı verilen, terlik şeklinde kalınlaşmış bir ektodermal plak olarak ortaya çıkar. Nöral plağın dış kenarları, nöral katlantıları meydana getirmek üzere yükselir, orta hatta birbirine yaklaşır ve nöral tüpü oluşturmak üzere kaynaşırlar. Bu kaynaşma servikal bölgede başlayarak kaudal ve sefalik yönlere doğru ilerler. Kranial bölüm 25. günde, kaudal bölüm bundan 2 gün sonra, 27. günde kapanır (Şeftalioğlu 2003, Sadler 2005).

Merkezi sinir sisteminin kaudal ucunu spinal kord oluşturur ve dört temel yapı içerir. Bazal plaklar olarak bilinen ventral kalınlaşmalar, ventral motor boynuz hücrelerini içerir ve spinal kordun motor bölümünü oluştururken, alar plaklar adıyla anılan dorsal kalınlaşmalar da duyu bölgelerini meydana getirirler. Ayrıca her iki tarafı birleştiren bir tavan ve bir de taban plağı bulunur (Şeftalioğlu 2003, Sadler 2005).

Merkezi sinir sisteminin kranial parçasını ise beyin oluşturur. Nöral tüpün sefalik ucunda, primer beyin vezikülleri adı verilen üç dilatasyon ortaya çıkar; prosensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rhombensefalon (arka beyin).

1. Rhombensefalon, myelensefalon (medulla oblongatayı oluşturur) ve metensefalon (serebellum ve ponsu oluşturur) olarak ikiye ayrılır.
2. Mesensefalon, en ilkel beyin vezikülüdür, görme ve işitme reflekslerinin bir ara merkezi olan anterior ve posterior kollikulusları meydana getirir.
3. Prosensefalon, telensefalon ve diensefalon olarak iki bölüme ayrılır.
  - a. Diensefalon: Talamus, hipotalamus, hipofiz ve pineal cisim oluşturur.
  - b. Telensefalon: İki parçadan meydana gelir; lateral çıkıntılardan serebral hemisferler, median parçadan ise lamina terminalis oluşur (Sadler 2005).

#### 1.4 Kanatlılarda Merkezi Sinir Sisteminin Embriyonik Gelişimi

Tavuk embriyosunun, özellikle ilk 48 saatlik erken dönemdeki gelişim süreci, memeli embriyolarının omurga gelişiminin ilk ayındakine benzer ve kimyasal maddelerin etkilerinin gözlenmesi için iyi bir örnek oluşturur (Güney ve ark 1999, Palekar 2001, Güney ve ark 2003, Vatansever ve ark 2003, Temiz ve ark 2009, Güvenç ve ark 2013, Zhang ve ark 2017, Sayın ve ark 2019, Sayın ve Simsek 2019). Nöral ektodermden meydana gelen nöral tüp embriyonun medyan düzlemine dorsal olarak yerleşmiştir ve merkezi sinir sisteminin temelini oluşturur. Birinci gün embriyonun uzun eksenini boyunca oluşan embriyonik diskten endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakaları meydana gelir (Hamburger ve Hamilton 1951, Güvenç ve Dalgıç 2014). İlk olarak primitif çizgi görülür, posteriordan area pelusidanın merkezine doğru uzanır. Daha sonra primitif sulkus, primitif çekirdek ve Hansen nodu oluşurken, Hansen nodunun ön köşesinden notokord meydana gelir. Nöral plağın ön taraftaki geniş bölgesi beyin taslağını şekillendirirken; arkadaki dar bölge tubulus nöralisi oluşturur. Lateral sınırları nöral kıvrımları şekillendirirken, plağın orta hattı çökerek sulkus nöralis denen oluğu oluşturur. Nöral kıvrımların medial taraflarındaki hücre proliferasyonu, bu yapıların orta hat boyunca yavaş yavaş birbirlerine yaklaşarak karşılaşarak kaynaşmaları ve bir nöral tüpün şekillenmesiyle sonuçlanır. Nöroektodermin katlanmasıyla tubulus nöralisin gelişmesine “primer nörolasyon”, gelişmekte olan embriyonun sakral ve kaudal bölgelerindeki tubulus nöralisin şekillenmesine “sekonder nörolasyon” denir. Nöral kanalın ön ucunda encephalon (beyin kabarcığı) adını alan bir şişkinlik meydana gelir, bu şişkinlikten zamanla üç bölüm şekillenir: Prosencephalon (ön beyin), Mesencephalon (orta beyin) Rhombencephalon (arka beyin). Prosencephalon'dan, telencephalon ve diencephalon bölümleri şekillenirken rhombencephalon'dan ise metencephalon ve myelencephalon olarak iki alt bölüm meydana gelir. Encephalon'un meydana gelişinden sonra kanalis nöralis'in geri kalan kısmından kanalis medullaris gelişir, başlangıçta tek katlı prizmatik epitel hücrelerinden oluşan bu kanal sonradan bu hücrelerin çoğalması ile duvarını kalınlaştırır ve medulla spinalis'i meydana getirir (Hassa ve Aştı 1997).

Bu çalışmada, klinikte sıkça tercih edilen bir genel anestezi ajanı olan propofol'un merkezi sinir sisteminin embriyonik gelişimi üzerindeki olası etkilerinin döllü tavuk yumurtası kullanılarak belirlenmesi amaçlanmıştır.



## **2. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **2.1. Yumurta Materyali**

Çalışmada T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Tavukçuluk Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü (TAEM) tarafından üretilen ve ATABEY olarak isimlendirilen ticari beyaz yumurtacı ırka ait 430 adet kuluçkalık yumurta kullanıldı. Çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK)'nin 29.03.2016 tarih ve 2016/40 sayılı onayı (EK-A) ile gerçekleştirildi.

### **2.2. Propofol**

Çalışmada Propofol (Propofol %2 Fresenius® IV Enjektabl Solüsyon) kullanıldı.

### **2.3. Yöntem**

#### **2.3.1. Propofol'ün Hazırlanışı**

Propofol klinik kullanımda genel anestezi indüksiyonu için insanlarda ortalama 2,5 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Çalışmada her biri ortalama 50 gr olarak tartılan yumurtalara 2,5 mg/kg, 12,5 mg/kg ve 37,5 mg/kg dozlarında propofol uygulandı. Solüsyon % 0,9 İzotonik NaCl ile sulandırılarak her doz seçeneği için 100 µL olacak şekilde hacim standardizasyonu sağlandı.

#### **2.3.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Propofol'ün Yumurtalara Enjeksiyonu**

Çalışmada yumurtalar 5 gruba ayrıldı

I. Grup: Bu gruptaki (Kontrol Grubu) yumurtalara (55 adet) hiçbir işlem uygulanmadı.

II. Grup: Bu gruptaki (SF Grubu) yumurtalara (60 adet) hava kamarası yoluyla 100 µL hacminde %0,9 NaCl (Serum Fizyolojik-SF) verildi.

III. Grup: Bu gruptaki (P1 Grubu) yumurtalara (90 adet) hava kamarası yoluyla %2 Propofol (2,5 mg/kg = 125 µg = 6,25 µL etken madde + 93,75 µL %0,9 NaCl 100 µL hacminde) verildi.

IV. Grup: Bu gruptaki (P2 Grubu) yumurtalara (100 adet) hava kamarası yoluyla %2 Propofol (12,5 mg/kg = 625 µg = 31,25 µL etken madde + 68,75 µL %0,9 NaCl 100 µL hacminde) verildi.

V. Grup: Bu gruptaki (P3 Grubu) yumurtalara (125 adet) hava kamarası yoluyla %2 Propofol (37,5 mg/kg = 1875 µg = 93,75 µL etken madde + 6,25 µL %0,9 NaCl 100 µL hacminde) verildi.

Kontrol grubu dışındaki gruplardaki yumurtaların küt uçları dezenfeksiyon amacıyla enjeksiyondan önce %96'lık etanollü pamukla silindi ve yumurta delicisi ile delindi. Enjeksiyonların ardından delikler hemen sıvı parafinle kapatıldı. Tüm enjeksiyonlar steril şartlar altında laminar flow kabinde, steril uçlu mikropipet ile, 100 µL/yumurta hacminde, kuluçka başlangıcında ve yumurtaların hava kamarasına gerçekleştirildi. Takiben yumurtalar Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndaki kuluçka makinesinde 37,5°C'de, %65 nispi nem ile her 2 saatte bir kez 180° çevrilerek inkübe edildi.

### **2.3.3. Yumurtaların Açılması ve Doku Örneklerinin Alınması**

Bu amaçla kuluçkanın 15, 18 ve 21. günlerinde, her gruptan rastgele seçilerek açılan yumurtalardan elde edilen 6'şar adet embriyo hassas teraziyle tartıldı ve Hamburger Hamilton Skalası'na göre gelişim evreleri belirlendi.

Beyin, beyincik ve medulla spinalis dokularından alınan örnekler %10'luk tamponlu formol-salin (pH 7,4) solüsyonunda tespit edilip, rutin histolojik metotlarla takip edilerek parafinde bloklandı. Bloklardan alınan 6 µm kalınlığındaki seri kesitler çevre dokular ile birlikte değerlendirilecek organların gelişiminin takip edilebilmesi amacıyla Crossmon'ın üçlü boyama yöntemi (Culling ve ark 1985) ve hematoksil-eozin boyama yöntemleri ile boyandı. Ayrıca yine tüm kesitler substantia grisea ve

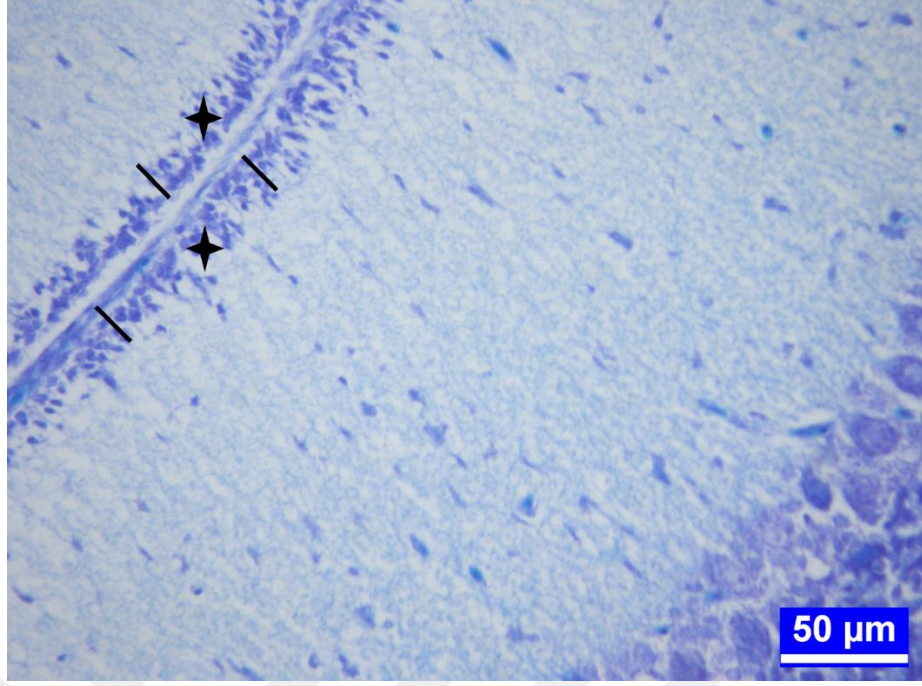
substantia alba'nın belirgin bir biçimde ayırt edilebildiği ve histometrik ölçümlerin doğru bir şekilde yapılabilirdiği Kluver-Barrera ve toluidine blue boyama yöntemleri (Culling ve ark 1985) ile de boyandılar. Bu yöntemlerin yanı sıra medulla spinalis'in lumbal segmentinde yer alan korpus jelatinozum'u oluşturan hücrelerin incelenebilmesi için PAS reaksiyonu (Culling ve ark 1985) uygulandı.

Preparatlar DFC-320 model kamera ataçmanı olan Leica DM-2500 model ışık mikroskobunda incelendi ve histometrik ölçümler için gerekli bölgelerin dijital görüntüleri kaydedildi.

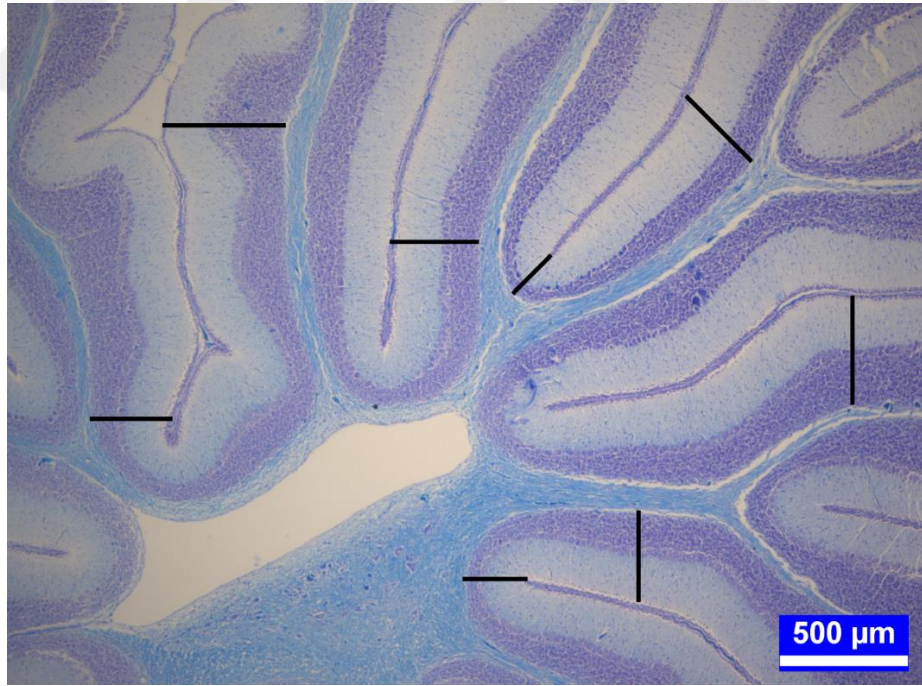
### **2.3.4 Histometrik Ölçümler**

Histometrik ölçümler kuluçkanın 15, 18 ve 21. gününde elde edilen beyincik ve medulla spinalis dokularından alınan seri kesitlerde gerçekleştirildi.

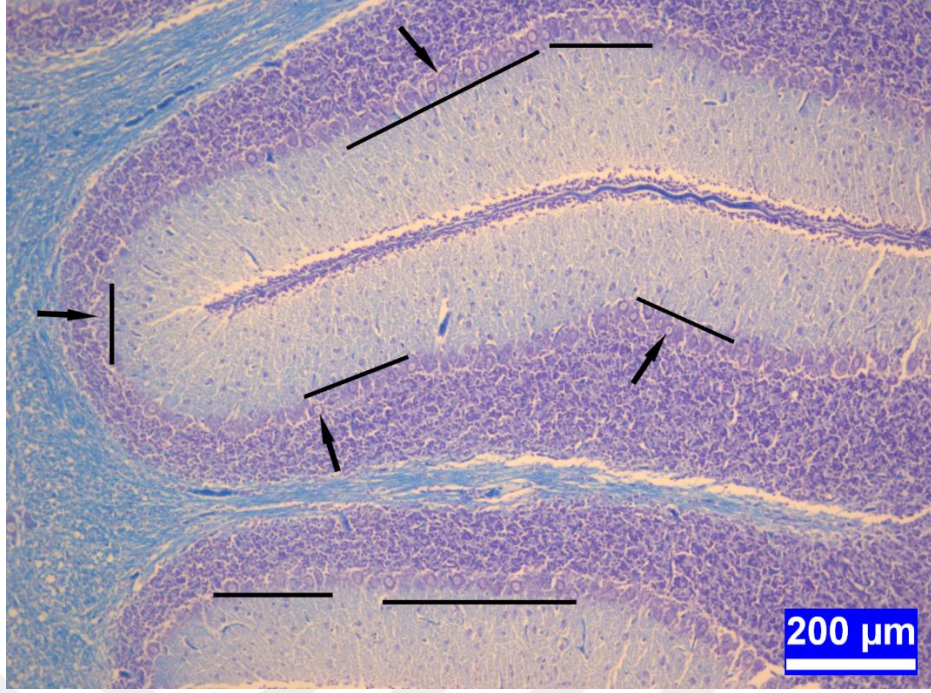
Her bir hayvanın beyincik dokusunda tam orta hattan alınan 3 adet seri kesitte en az 20 farklı bölgeden dış granüler katman ve toplam korteks kalınlıkları ölçülürken (Şekil 2.1, 2.2); yine 3 seri kesitte farklı bölgelerden yapılan ve her bir kesitte toplam 1 mm'lik uzunlukta yer alan Purkinje hücre sayımları gerçekleştirildi (Şekil 2.3). Seri kesitler her seferinde 5 kesit atlanarak, yaklaşık 30 µm aralıklarla alındı.



**Şekil 2.1:** Beyincik dokusu kesitinde dış granüler katman kalınlığının ölçülmesi. Yıldızlar: Dış granüler katman. Siyah barlar: Ölçüm noktaları. Kluver-Barrera boyama. Bar: 50 µm.



**Şekil 2.2:** Beyincik dokusu kesitinde toplam korteks kalınlığının ölçülmesi. Siyah barlar: Ölçüm noktaları. Kluver-Barrera boyama. Bar: 500 µm.

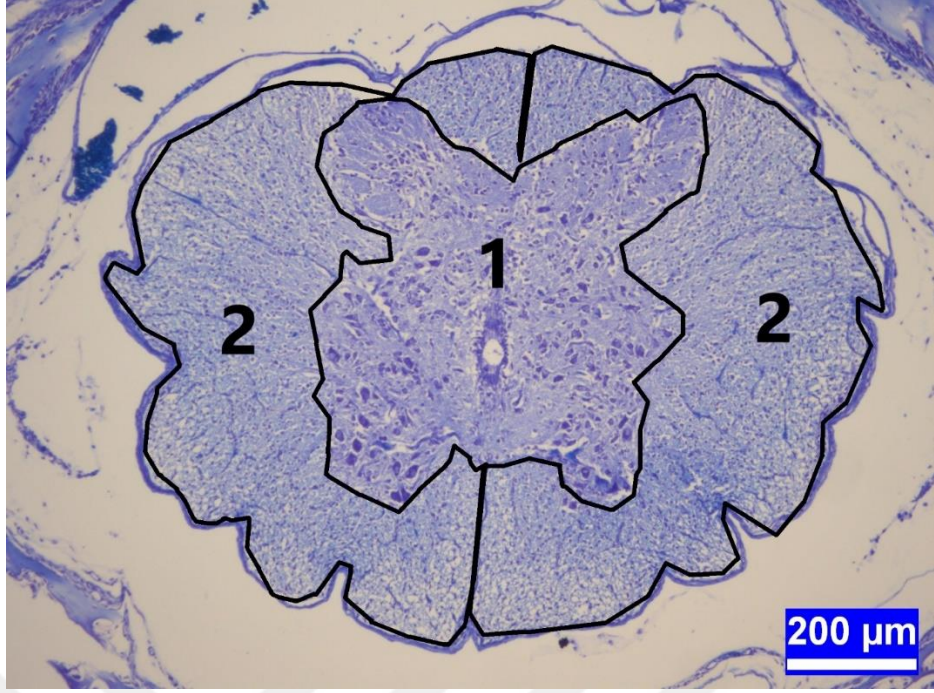


**Şekil 2.3:** Beyincik dokusu kesitinde Purkinje hücrelerinin sayılması. Oklar: Purkinje hücreleri. Siyah barlar: Sayım yapılan bölgeler. Kluver-Barrera boyama. Bar: 200  $\mu\text{m}$ .

Medulla spinalis dokusu ise servikal, torakal ve lumbal olmak üzere 3 farklı segmentte değerlendirilmeye alındı. Her bir hayvana ait farklı segmentlerdeki 3 seri kesitte substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranları hesaplandı (Kanalıs sentralıs yapılan ölçümlerde yüzey alanlarına dahildir) (Şekil 2.4, 2.5, 2.6).

Yine 3 farklı segmentten alınan medulla spinalis dokusuna ait seri kesitlerde kanalıs sentralıs'in enine ve boyuna çapları değerlendirildi (Şekil 2.7). Seri kesitler her seferinde 5 kesit atlanarak, yaklaşık 30  $\mu\text{m}$  aralıklarla alındı.

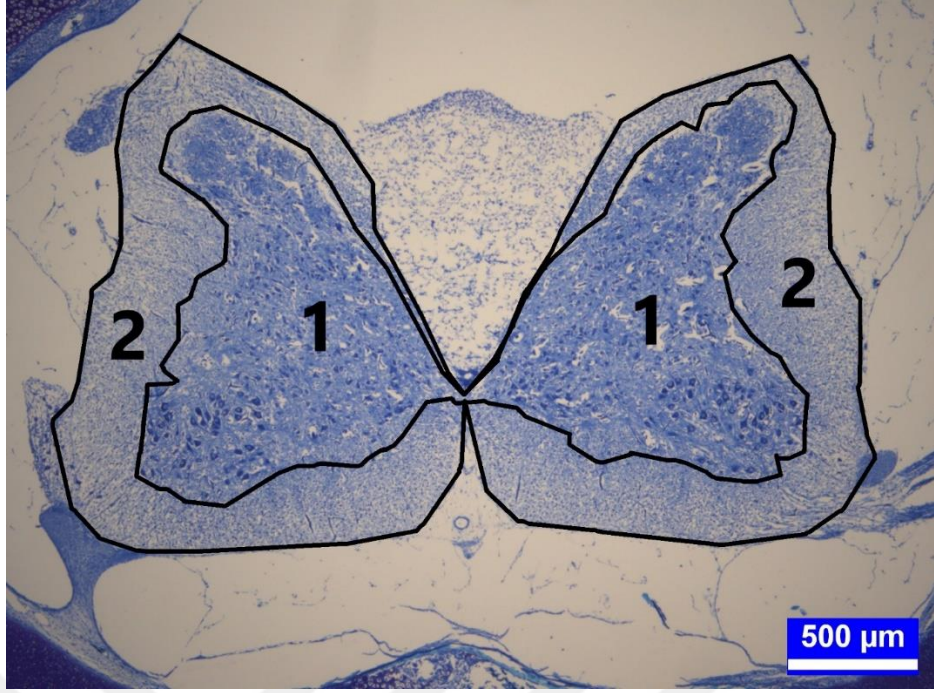
Tüm histometrik ölçümler Leica IM50 ölçüm programı (Leica, Germany) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



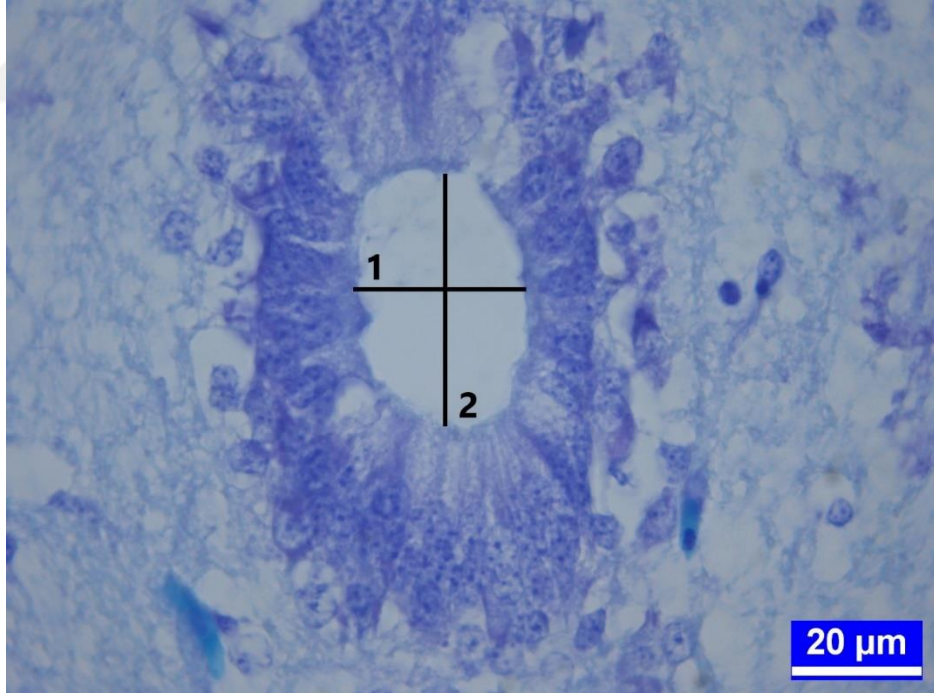
**Şekil 2.4:** Medulla spinalis'in servikal segmentinden alınan bir kesit. Siyah çizgiler ile sınırlanan bölgelerin alan ölçümleri yapılmıştır. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. Kluver-Barrera boyama. Bar: 200 µm.



**Şekil 2.5:** Medulla spinalis'in torakal segmentinden alınan bir kesit. Siyah çizgiler ile sınırlanan bölgelerin alan ölçümleri yapılmıştır. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. Kluver-Barrera boyama. Bar: 500 µm.



**Şekil 2.6:** Medulla spinalis'in lumbal segmentinden alınan bir kesit. Siyah çizgiler ile sınırlanan bölgelerin alan ölçümleri yapılmıştır 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. Kluver-Barrera boyama. Bar: 500 µm.



**Şekil 2.7:** Medulla spinalis'in torakal segmentinden alınan bir kesitte kanalis sentralisin enine (1 numaralı siyah bar) ve boyuna (2 numaralı siyah bar) çaplarının ölçümleri. Bar: 20 µm.

## 2.4 İstatistik

Tüm verilerin istatistiki açıdan değerlendirilmesinde SPSS 15.0 (2006) paket programı kullanıldı.

Dış granüler katman kalınlığı, toplam korteks kalınlığı, kanalis sentralis'in enine ve boyuna çaplarının değerlendirilmesinde Varyans Analizi uygulandı. Gruplar arasındaki farklılıklar Tukey testi ile belirlendi.

Purkinje hücre sayıları açısından gruplar arasında farkın önem derecesini belirlemek amacıyla Ki kare testi uygulandı.

Medulla spinalis dokusundan alınan kesitlerde tüm segmentlerde substantia grisea'nın yüzey alanının kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranları arasındaki farkın belirlenmesinde önce "Arc Sin açısı transformasyonu" yöntemi ile elde edilen değerlere Varyans Analizi uygulandı. Ardından gruplar arasındaki farklılıklar Tukey testi ile belirlendi. Verilerin tablollaştırılmasında gerçek değerler kullanıldı.



### **3 BULGULAR**

#### **3.1. Makroskobik Bulgular**

Makroskobik olarak incelenen embriyoların hiçbirisinde yapısal bir anomali/malformasyon olmadığı görüldü.

#### **3.2. Histolojik Bulgular**

##### **3.2.1. Kontrol ve Deney Gruplarında Beyinin Embriyonik Gelişimi**

İncelenen tüm dönemlerde beyinin embriyonik gelişiminin normal seyrinde olduğu ve kontrol ve deney grupları arasında belirgin bir fark olmadığı görüldü.

##### **3.2.2. Kontrol ve Deney Gruplarında Beyinciğin Embriyonik Gelişimi Kuluçkann on beşinci günü**

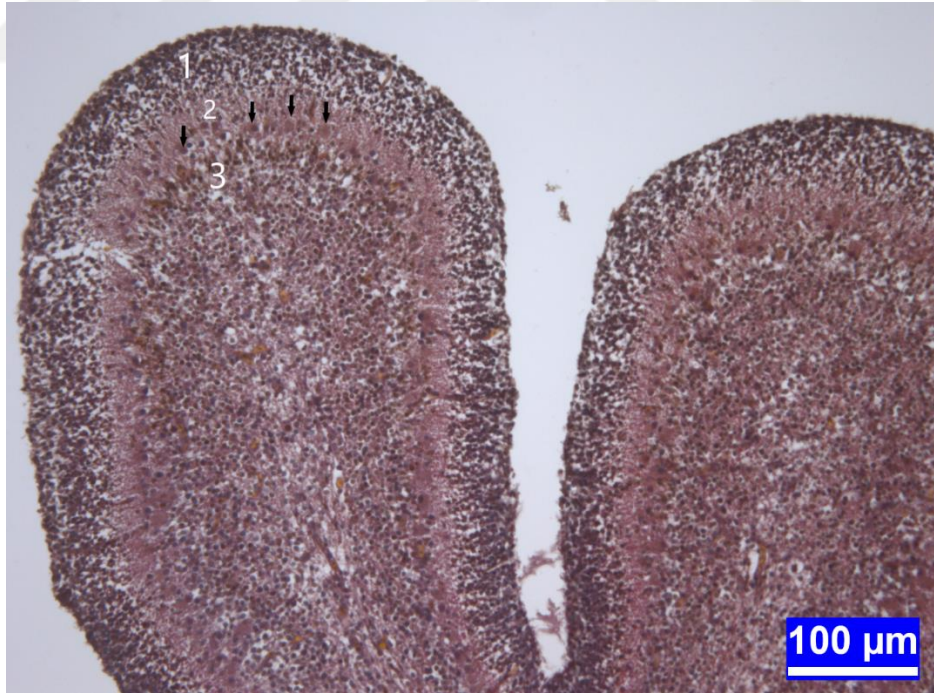
Bu dönemde folyumlar belirgin bir biçimde ayırt edilmekteydi (Şekil 3.1). Korteks tabakasının oldukça kalın bir dış granüler katman ile primitif moleküler katman, iç kortikal katman ve iç granüler katmandan meydana geldiği dikkati çekti (Şekil 3.2). İç kortikal katmanı oluşturan Purkinje hücreleri ise hemen hemen tek sıralı yerleşim düzenlerini almışlardı (Şekil 3.3).

Deney ve kontrol grupları arasında histolojik organizasyon açısından tespit edilebilir seviyede bir fark gözlenmemesine karşın (Şekil 3.4) yapılan histometrik ölçümler dış granüler katman kalınlığının tüm deney gruplarında, toplam korteks kalınlıklarının ise özellikle 37,5 mg/kg dozunda propofol uygulanan grupta belirgin bir biçimde azaldığını ortaya koydu ( $p<0.001$ , Çizelge 3.1).

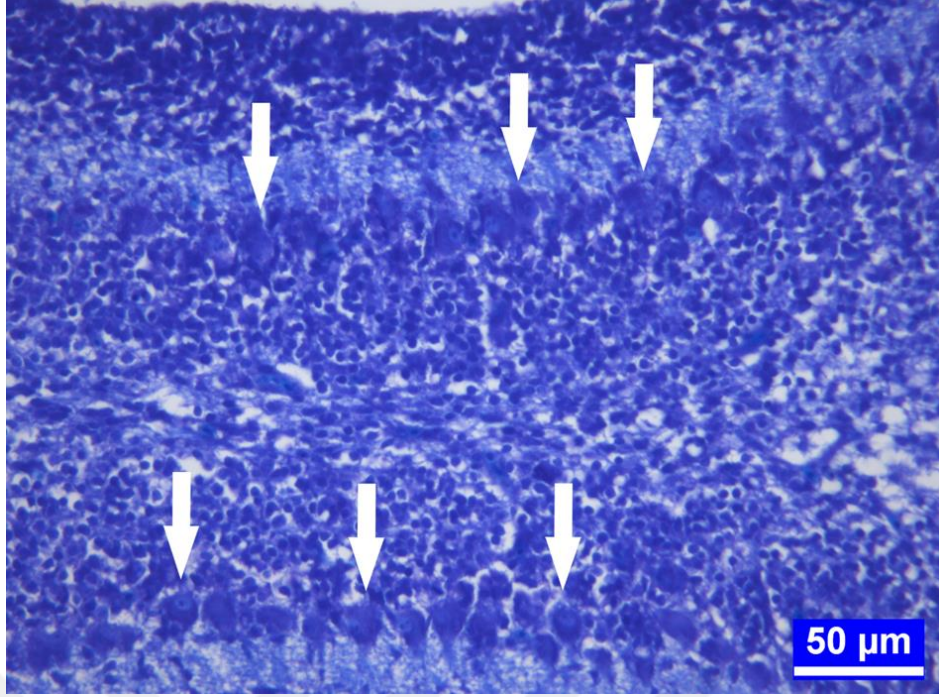
Purkinje hücre sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir farkın olmadığı görüldü ( $p>0,05$ , Çizelge 3.1).



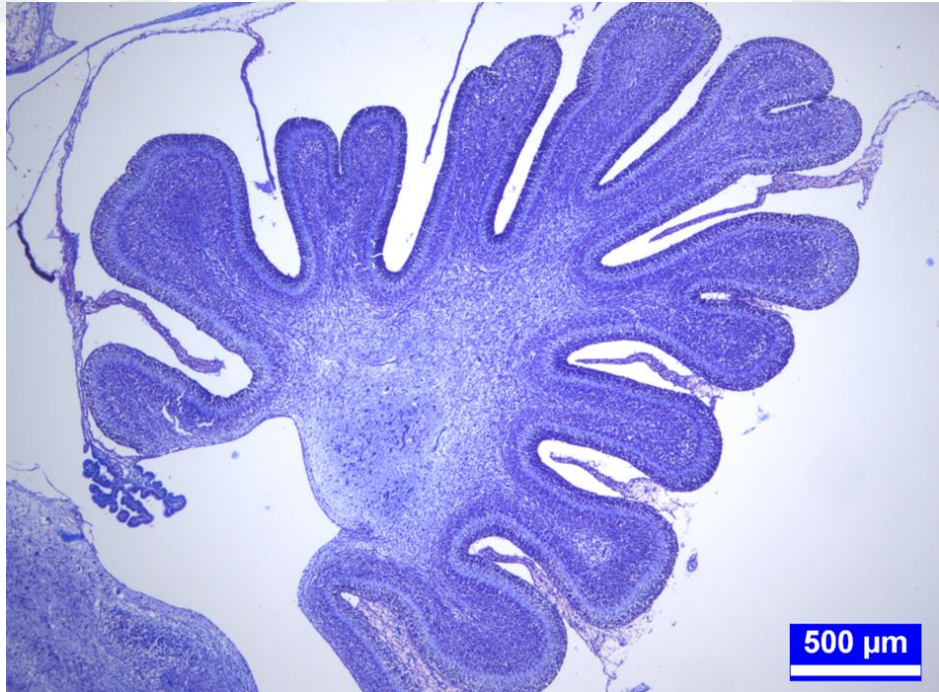
**Şekil 3.1:** İnkübasyonun 15. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Gelişmekte olan beyinciğin genel görünümü. Üçlü boyama. Bar: 500 µm.



**Şekil 3.2:** İnkübasyonun 15. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. 1: dış granüler katman. 2: primitif moleküler katman. 3: iç granüler katman. Oklar: iç kortikal katman (Purkinje hücre katmanı). Üçlü boyama. Bar: 100 µm.



**Şekil 3.3:** 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 15. gününde açılan bir yumurtadan elde edilen bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Oklar: Purkinje hücreleri. Kluver-Barrera boyama. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.4:** 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 15. gününde açılan bir yumurtadan elde edilen bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Kluver-Barrera boyama. Bar: 500 µm.

**Çizelge 3.1:** İnkübasyonun 15. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların beyincik dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

GRUP	DGK	TK	PHS
K	64,32±1,10 <sup>a</sup>	186,91±2,89 <sup>a</sup>	53,45±1,36
SF	61,98±0,98 <sup>a</sup>	186,19±3,04 <sup>a</sup>	51,25±1,10
P1	55,41±0,95 <sup>b</sup>	184,29±2,88 <sup>ab</sup>	48,23±1,55
P2	53,38±1,24 <sup>bc</sup>	176,73±2,91 <sup>ab</sup>	49,05±1,57
P3	50,53±1,12 <sup>c</sup>	174,29± 3,39 <sup>b</sup>	48,87±1,09
	***	**	NS

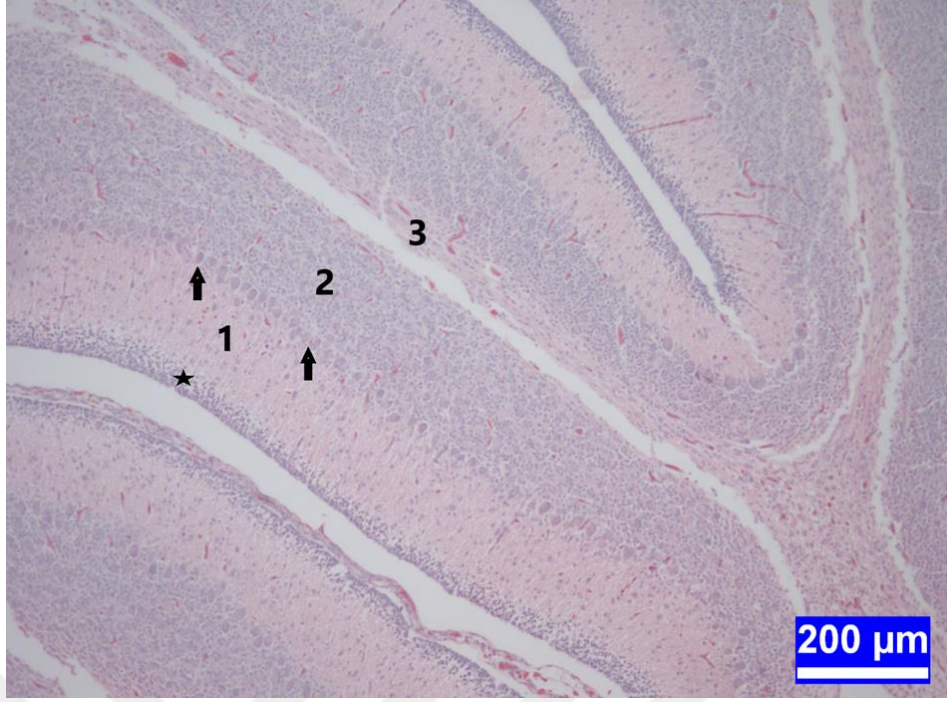
NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol, K: Kontrol, DGK: Dış granüler katman, TK: Toplam korteks, PHS: Purkinje hücre sayısı.

### Kuluçkanın on sekizinci günü

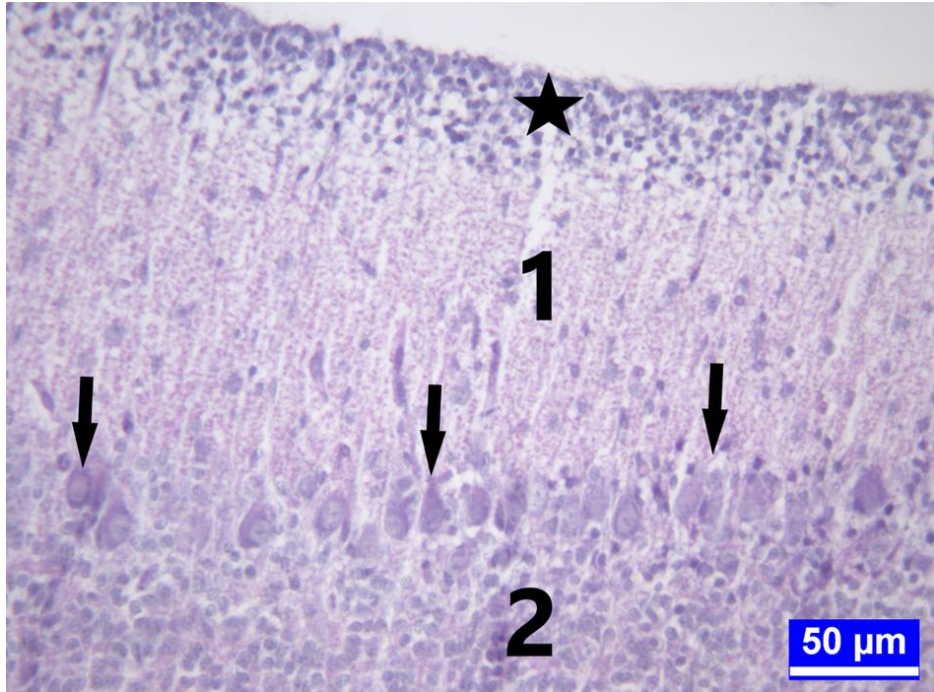
Bu dönemde beyinciğin hemen hemen bilinen histolojik organizasyonuna ulaştığı gözlemlendi (Şekil 3.5). Dış granüler katmanın bir önceki döneme kıyasla incelendiği dikkati çekti.

Deney ve kontrol grupları arasında histolojik organizasyon açısından belirgin bir fark gözlenmemesine karşın (Şekil 3.6, 3.7) yapılan histometrik ölçümler sonucunda hem dış granüler katmanın hem de toplam korteks kalınlıklarının tüm deney gruplarında belirgin bir biçimde azaldığı tespit edildi (p<0,001, Çizelge 3.2). Bu dönemde dış granüler katman kalınlığının serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan grupta da azaldığı dikkati çekti (p<0,001, Çizelge 3.2).

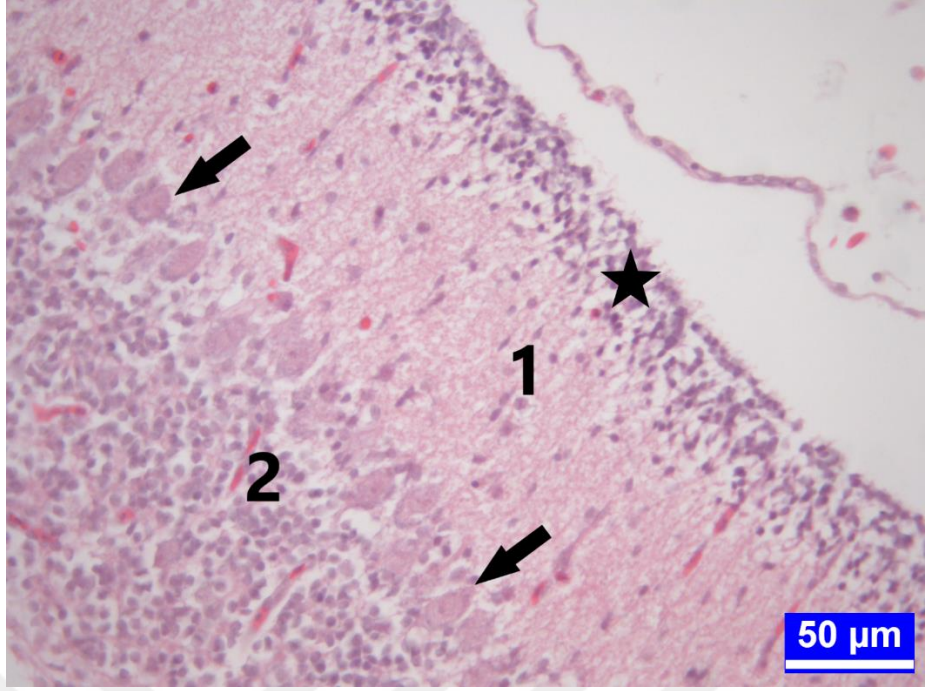
Purkinje hücre sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı görüldü (p>0,05, Çizelge 3.2).



**Şekil 3.5:** İnkübasyonun 18. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Yıldız: Dış granüler katman. 1: Stratum molekulare. 2: Stratum granulosum. Oklar: Purkinje hücreleri (stratum gangliozum). 3: Substantia alba. Hemotoksilen-Eozin boyama. Bar: 200 µm.



**Şekil 3.6:** İnkübasyonun 18. günündeki kontrol grubundan bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Yıldız: Dış granüler katman. 1: Stratum molekulare. 2: Stratum granulosum. Oklar: Purkinje hücreleri (Stratum gangliozum). PAS reaksiyonu. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.7:** 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 18. gününde açılan bir yumurtadan elde edilen bir embriyoya ait beyincik dokusu kesiti. Yıldız: Dış granüler katman. 1: Stratum molekulare. 2: Stratum granulozum. Oklar: Purkinje hücreleri (Stratum gangliozum). Hematoksilen-Eozin. Bar: 50 µm.

**Çizelge 3.2:** İnkübasyonun 18. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların beyincik dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

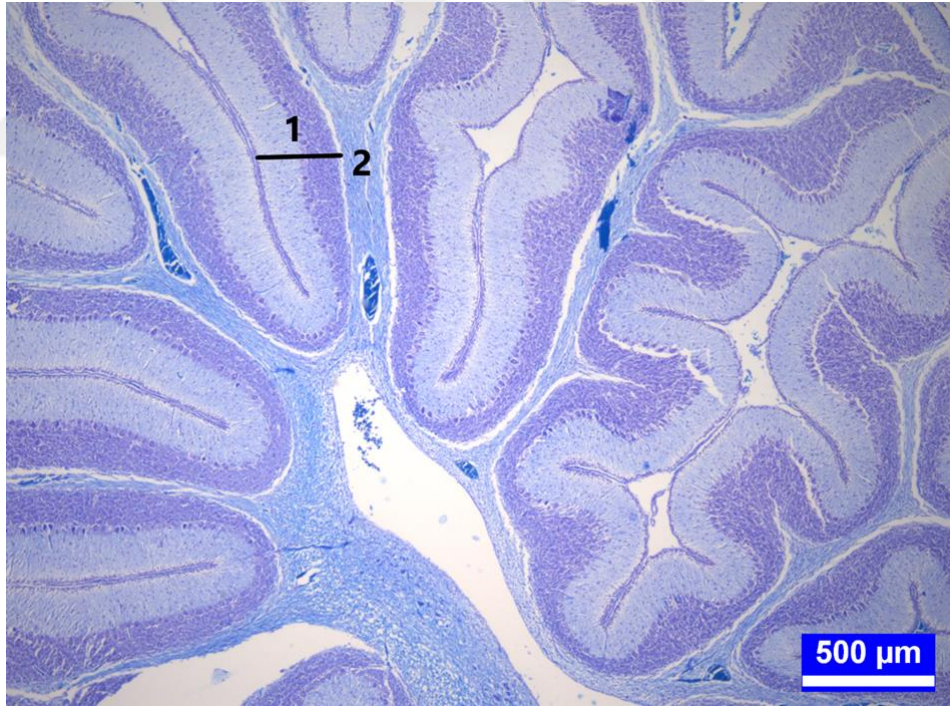
GRUP	DGK	TK	PHS
K	53,83±1,30 <sup>a</sup>	322,84±4,38 <sup>a</sup>	43,32±1,36
SF	42,10±0,82 <sup>b</sup>	310,57±4,33 <sup>a</sup>	44,33±1,75
P1	36,74±0,89 <sup>c</sup>	276,55±3,50 <sup>b</sup>	42,79±1,23
P2	37,66±0,95 <sup>c</sup>	250,00±3,88 <sup>c</sup>	38,90±1,21
P3	34,32±0,99 <sup>c</sup>	249,49±3,32 <sup>c</sup>	38,20±0,83
	***	***	NS

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatistik açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol, K: Kontrol, DGK: Dış granüler katman, TK: Toplam korteks, PHS: Purkinje hücre sayısı.

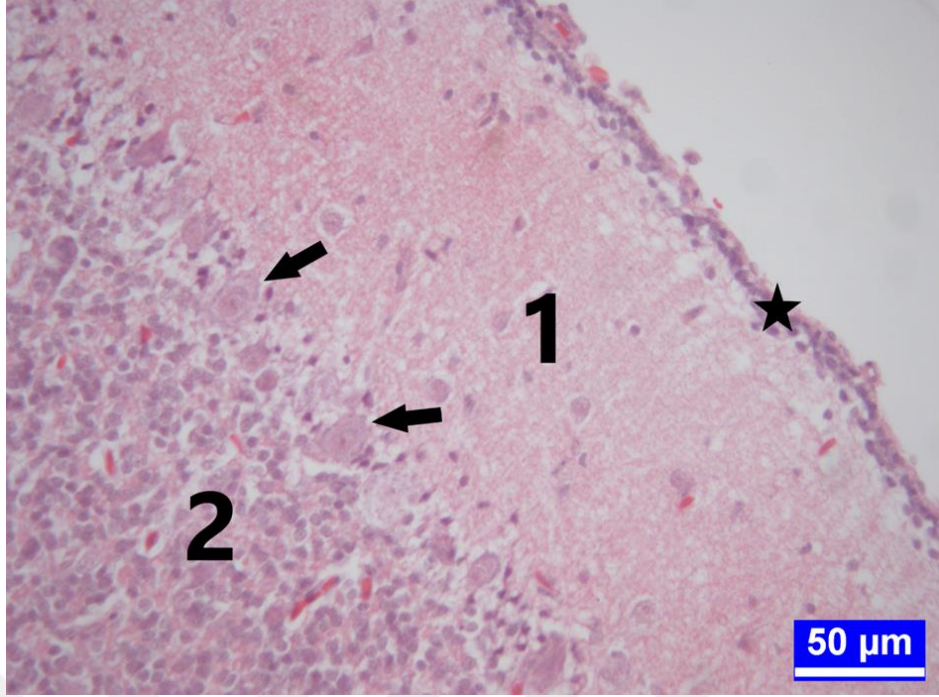
### Kuluçkanın yirmi birinci günü

Çıkışın ilk günü olan bu dönemdeki civcivlerden elde edilen beyincik dokusu kesitlerinde oldukça incelmış dış granüler katman varlığını sürdürmesine karşın beyinciğin klasik hücresel organizasyonu belirginleşmişti (Şekil 3.8).

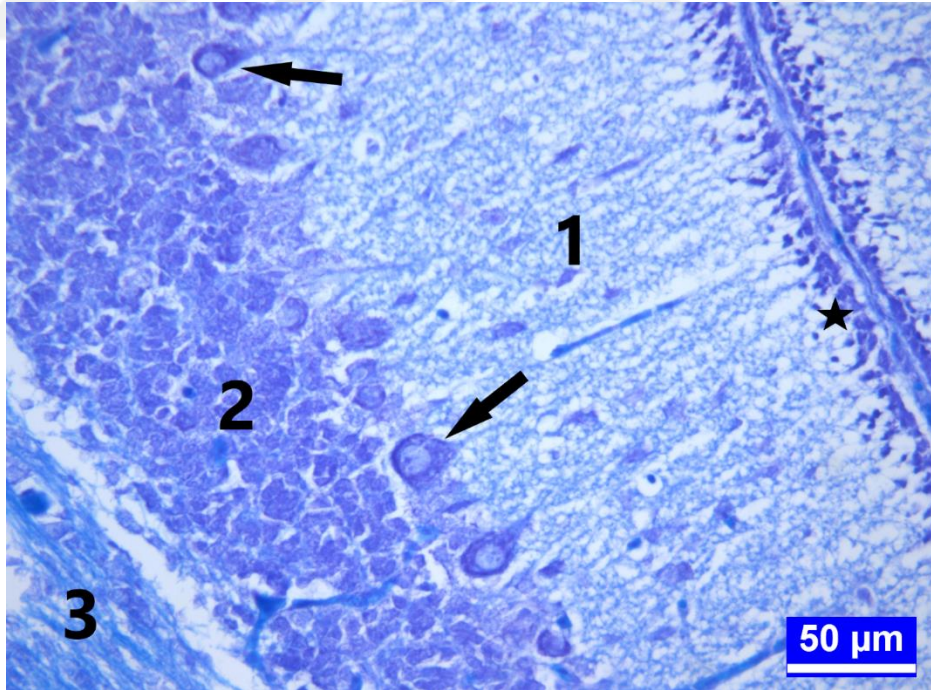
Deney ve kontrol grupları arasında histolojik organizasyon açısından tespit edilebilir seviyede bir fark gözlenmemesine karşın (Şekil 3.9, 3.10) yapılan histometrik ölçümler hem dış granüler katmanın hem de toplam korteks kalınlıklarının tüm deney gruplarında belirgin bir biçimde azaldığını ortaya koydu ( $p<0,001$ , Çizelge 3.3). Bu dönemde serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan gruptaki civcivlerin de toplam korteks kalınlığının azaldığı dikkati çekti ( $p<0,001$ , Çizelge 3.3).



**Şekil 3.8:** 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen ve inkübasyonun 21. günündeki bir civcive ait beyincik dokusu kesiti. 1 (Bar): Korteks. 2: Medulla. Kluver-Barrera boyama. Bar: 500 µm.



**Şekil 3.9:** Serum Fizyolojik enjekte edilen ve inkübasyonun 21. günündeki bir civcive ait beyincik dokusu kesiti. Yıldız: Dış granüler katman. 1: Stratum molekulare. 2: Stratum granulozum. Oklar: Purkinje hücreleri (Stratum gangliozum). Hematoksilen-Eozin. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.10:** 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen, inkübasyonun 21. günündeki bir civcive ait beyincik dokusu kesiti. Yıldız: Dış granüler katman. 1: Stratum molekulare. 2: Stratum granulozum. 3: Substantia alba. Oklar: Purkinje hücreleri (Stratum gangliozum). Kluver-Barrera boyama. Bar: 50 µm.



**Çizelge 3.3:** İnkübasyonun 21. gününde yumurtadan çıkan civcivlerin beyincik dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

GRUP	DGK	TK	PHS
K	21,52±0,38 <sup>a</sup>	362,03±4,37 <sup>a</sup>	37,32±0,81
SF	21,13±0,33 <sup>a</sup>	337,72±4,74 <sup>b</sup>	38,14±0,74
P1	18,16±0,41 <sup>b</sup>	336,34±4,56 <sup>b</sup>	34,96±0,73
P2	17,85±0,36 <sup>b</sup>	310,22±4,89 <sup>c</sup>	37,67±0,80
P3	16,90±0,36 <sup>b</sup>	310,66±4,38 <sup>c</sup>	34,61±0,69
	***	***	NS

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatiki açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol, DGK: Dış granüler katman, TK: Toplam korteks, PHS: Purkinje hücre sayısı.

Daha önceki iki döneme benzer şekilde bu dönemde de Purkinje hücre sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir farkın olmadığı görüldü (Çizelge 3.3).

### 3.2.3. Kontrol ve Deney Gruplarında Medulla Spinalis'in Embriyonik Gelişimi

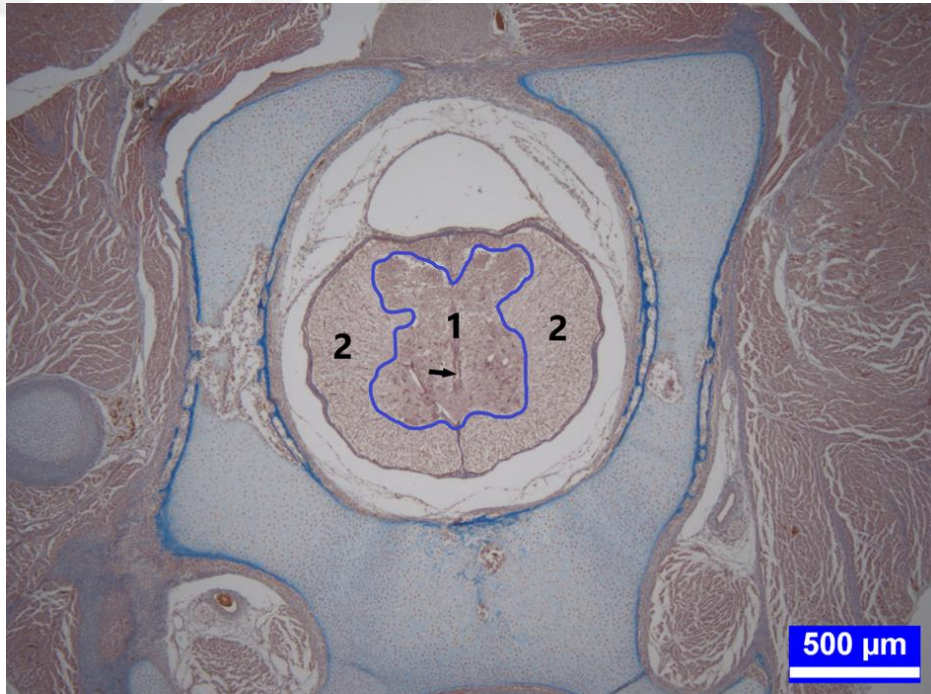
#### Kuluçkanın on beşinci günü

Bu dönemde tüm gruplarda medulla spinalis'in gerek servikal (Şekil 3.11), gerek torakal (Şekil 3.12) ve gerekse lumbal (Şekil 3.13) segmentlerinden alınan kesitlerde ortada klasik "kelebek" şeklindeki görünümü ile substantia grisea bölgesi ve bunu çevreleyen substantia alba katmanı dikkati çekti. Ventral kornu'da yer alan motorik hücreler diğer hücrelerden ayırt edilebilmekteydi (Şekil 3.14). Yuvarlak-oval biçimdeki kanalis sentralisin içini kübikten prizmatığe kadar değişen şekillerde ependim hücrelerinin döşediği görüldü (Şekil 3.15, 3.16, 3.17). Lumbal segmenti diğer segmentlerden farklı kılan, medulla spinalis'in dorsalinde sağ ve sol dorsal kornuları birbirinden ayıran kanatlılara özgü bir yapı olan sinus rhomboideus ile bunun içini

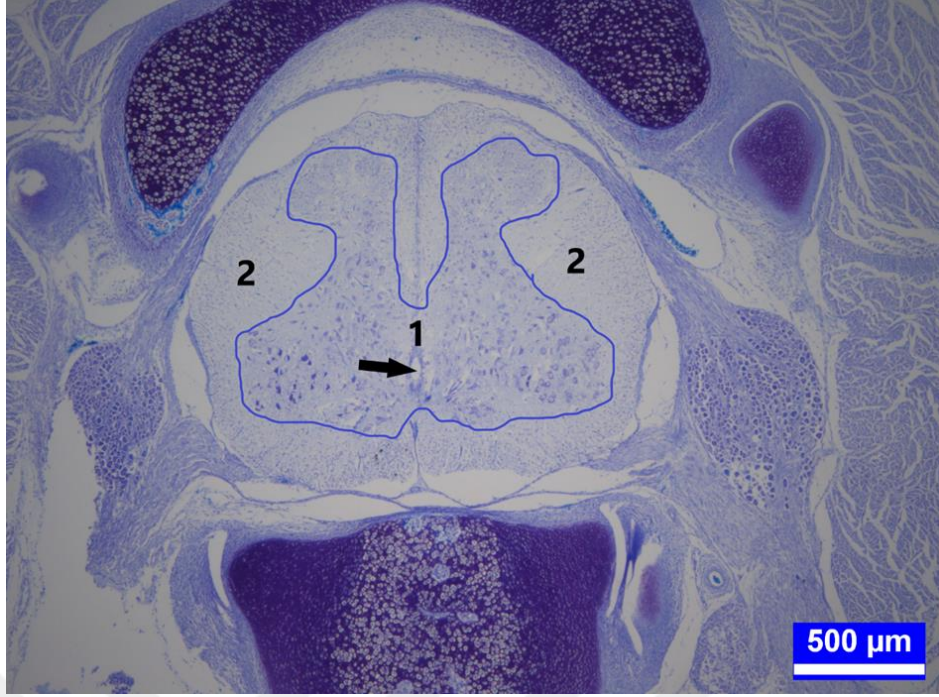
dolduran ve glikojen granülleri içeren az sayıda glial hücrenin yer aldığı korpus jelatinozum dikkati çekti (Şekil 3.13).

Substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı dikkate alındığında histolojik açıdan deney ve kontrol grupları arasında belirgin bir fark gözlenmemesine karşın yapılan histometrik ölçümler sonrasında bu oranın 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların servikal segmentlerinde arttığı, torakal segmentlerinde ise azaldığı tespit edildi ( $p<0,001$ , Çizelge 3.4).

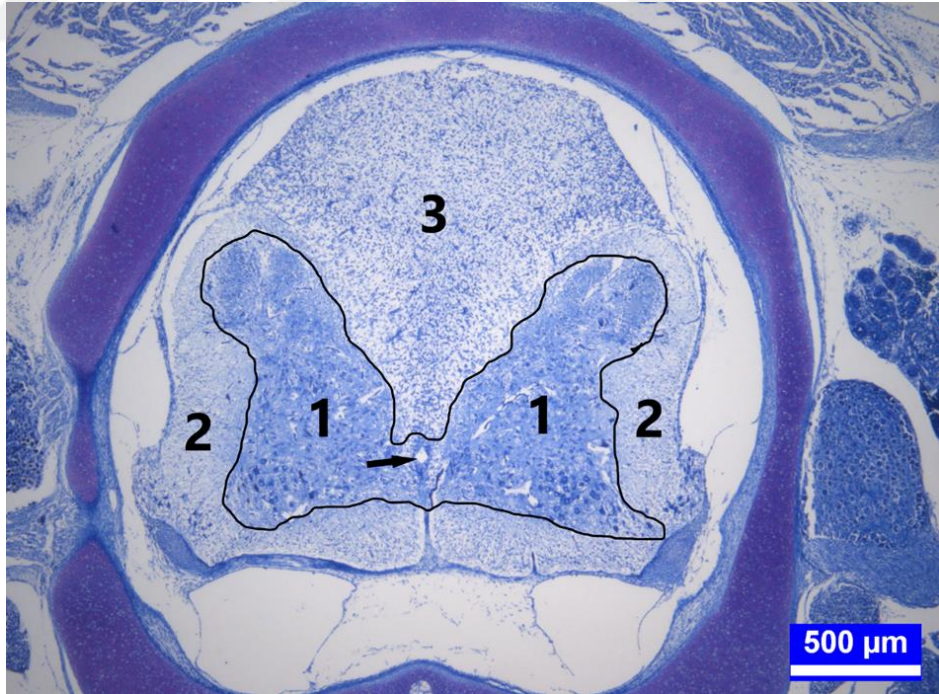
Kanalis sentralis'in enine ve boyuna çapları üzerinde yapılan değerlendirmelerde ise 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların torakal segmentlerinde boyuna çaplarının azaldığı ( $p<0,01$ , Çizelge 3.5), buna karşın yine aynı gruptaki embriyoların lumbal segmentlerinde ise enine çapın artmış olduğu dikkati çekti ( $p<0,05$ , Çizelge 3.5). Yine bu dönemde serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan yumurtalardan elde edilen embriyoların lumbal segmentlerinde boyuna çaplarının artmış olduğu görüldü ( $p<0,001$ , Çizelge 3.5).



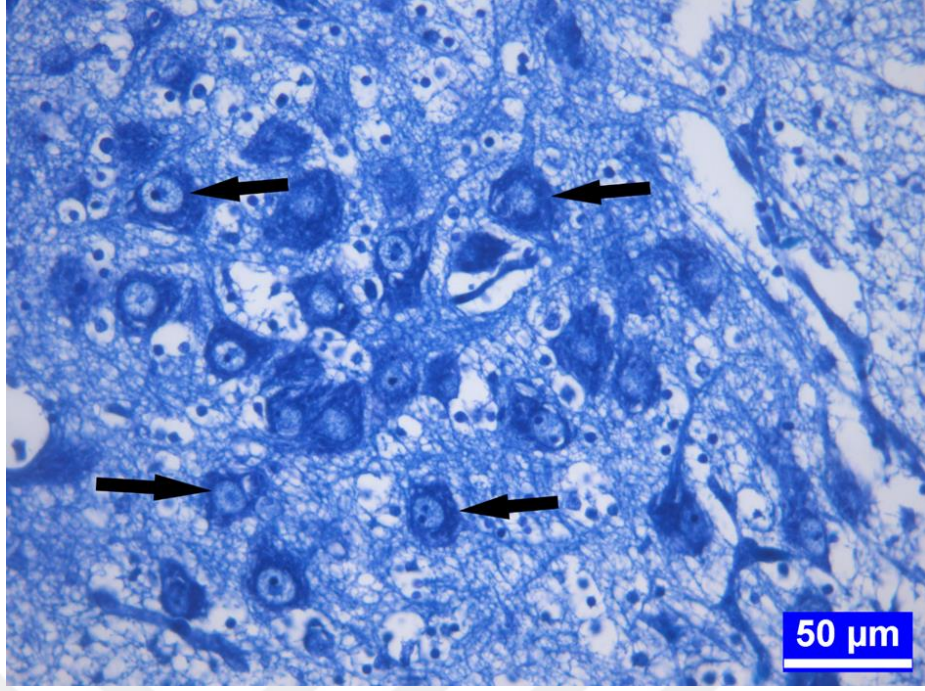
**Şekil 3.11:** İnkübasyonun 15. gününde, 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit. 1 (mavi çizgilerle sınırlı alan): Substantia grisea. 2: Substantia alba. Ok: Kanalis sentralis. Üçlü boyama. Bar: 500 µm.



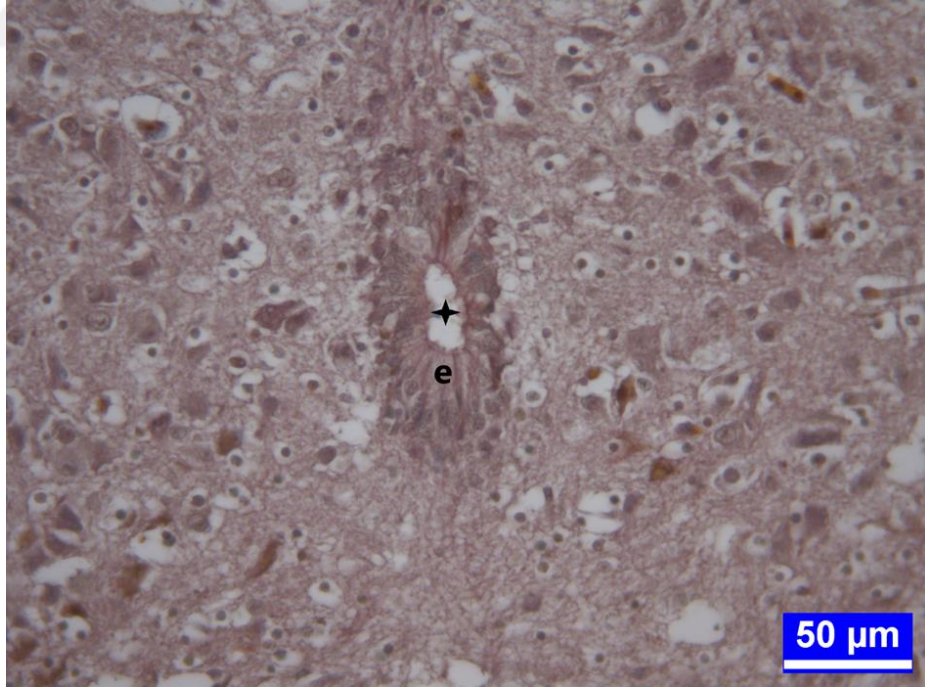
**Şekil 3.12:** İnkübasyonun 15. gününde, SF enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin torakal segmentine ait bir kesit. 1 (mavi çizgilerle sınırlı alan): Substantia grisea. 2: Substantia alba. Ok: Kanalis sentralis. Kluver-Barrera boyama. Bar: 500 µm.



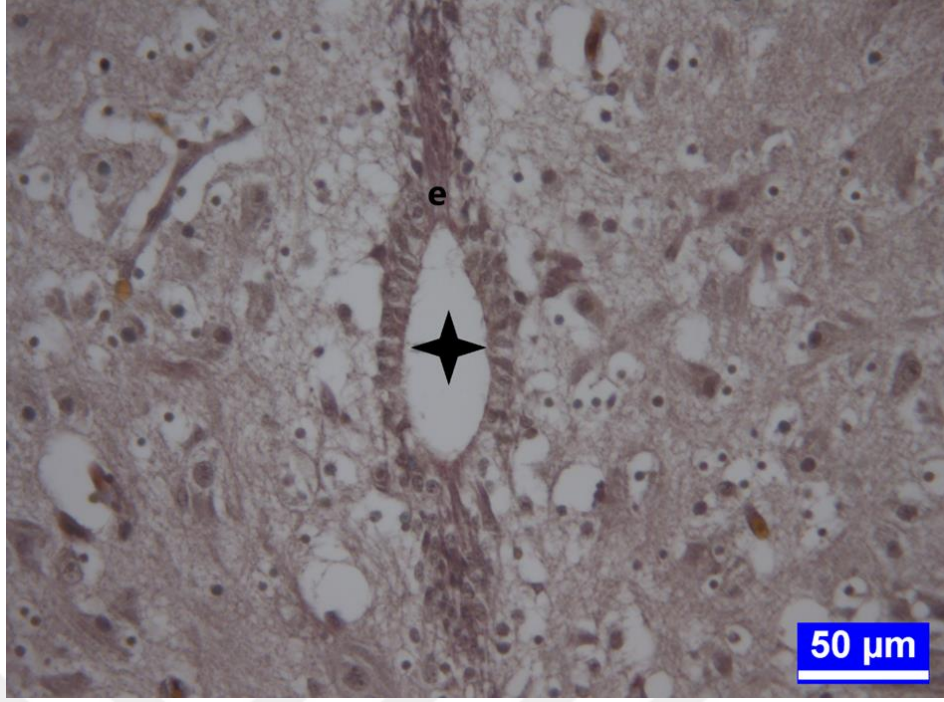
**Şekil 3.13:** İnkübasyonun 15. gününde, 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit. 1 (siyah çizgilerle sınırlı alan): Substantia grisea. 2: Substantia alba. 3: Korpus jelatinosum. Ok: Kanalis sentralis. Toluidine blue. Bar: 500 µm.



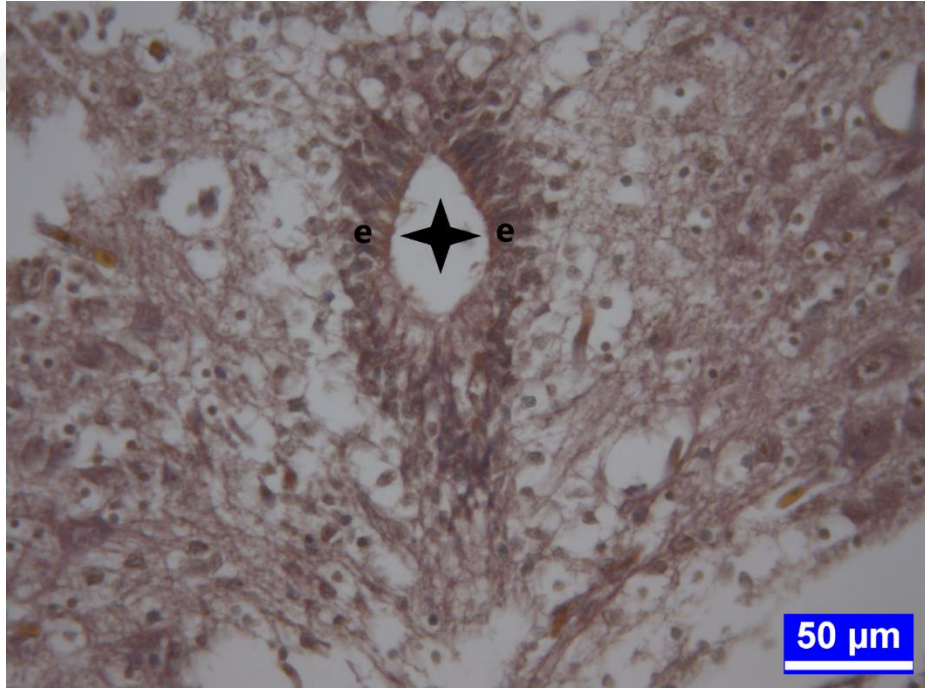
**Şekil 3.14:** İnkübasyonun 15. gününde, 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit. Oklar: Motorik hücreler. Toluidine blue. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.15:** İnkübasyonun 15. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit. Yıldız: Kanalıs sentralıs. e: Ependım hücreleri. Üçlü boyama. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.16:** İnkübasyonun 15. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin torakal segmentine ait bir kesit. Yıldız: Kanalis sentralis. e: Ependim hücreleri. Üçlü boyama. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.17:** İnkübasyonun 15. gününde, SF uygulaması yapılan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit. Yıldız: Kanalis sentralis. e: Ependim hücreleri. Üçlü boyama. Bar: 50 µm.

**Çizelge 3.4:** İnkübasyonun 15. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

GRUP	%CE	%TO	%LU
<b>K</b>	41,07±1,10 <sup>b</sup>	53,46±0,97 <sup>a</sup>	51,49±0,84
<b>SF</b>	42,80±0,65 <sup>b</sup>	51,31±1,10 <sup>ab</sup>	53,40±0,60
<b>P1</b>	41,81±0,71 <sup>b</sup>	54,66±0,72 <sup>a</sup>	50,89±0,84
<b>P2</b>	<b>47,54±1,18<sup>a</sup></b>	<b>48,61±0,86<sup>b</sup></b>	52,13±2,21
<b>P3</b>	43,58±0,85 <sup>b</sup>	51,38±1,11 <sup>ab</sup>	53,28±0,75
	***	***	NS

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol, %CE: Servikal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı, %TO: Torakal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı, %LU: Lumbal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı.

**Çizelge 3.5:** İnkübasyonun 15. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis'lerinin farklı segmentlerindeki kanalis sentralis'lerinin enine ve boyuna çap ölçümlerine ait değerler.

GRUP	CE		TO		LU	
	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)
<b>K</b>	17,99±1,07 <sup>ab</sup>	59,01±4,26	26,98±2,30 <sup>ab</sup>	75,25±5,23 <sup>a</sup>	27,59±1,61 <sup>b</sup>	72,68±3,46 <sup>b</sup>
<b>SF</b>	22,61±0,80 <sup>a</sup>	50,17±3,42	30,63±1,22 <sup>ab</sup>	72,22±4,85 <sup>a</sup>	27,99±2,03 <sup>ab</sup>	<b>86,98±4,24<sup>a</sup></b>
<b>P1</b>	21,53±1,41 <sup>ab</sup>	52,12±1,34	22,72±1,38 <sup>b</sup>	76,09±2,36 <sup>a</sup>	34,11±2,16 <sup>ab</sup>	64,11±2,01 <sup>b</sup>
<b>P2</b>	16,93±1,69 <sup>b</sup>	63,83±5,68	32,02±3,21 <sup>a</sup>	<b>54,62±4,86<sup>b</sup></b>	<b>36,99±2,77<sup>a</sup></b>	73,19±3,78 <sup>ab</sup>
<b>P3</b>	20,53±1,87 <sup>ab</sup>	62,82±2,84	26,64±2,18 <sup>ab</sup>	69,37±3,76 <sup>ab</sup>	32,25±2,67 <sup>ab</sup>	63,97±4,05 <sup>b</sup>
	*	NS	*	**	*	***

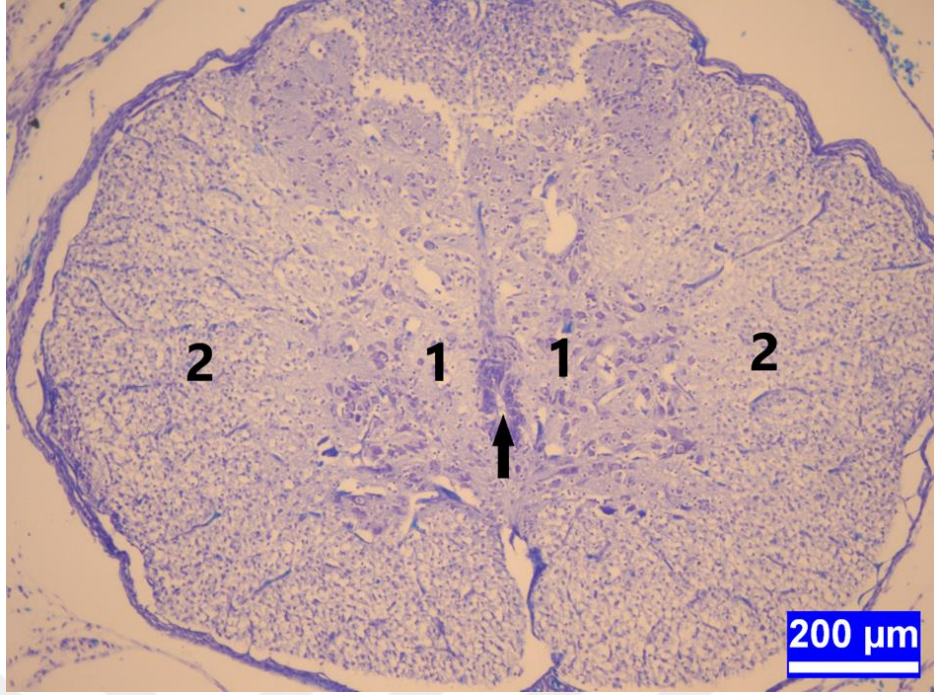
NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol. CE: Servikal, TO: Torakal, LU: Lumbal.

## Kuluçkanın on sekizinci günü

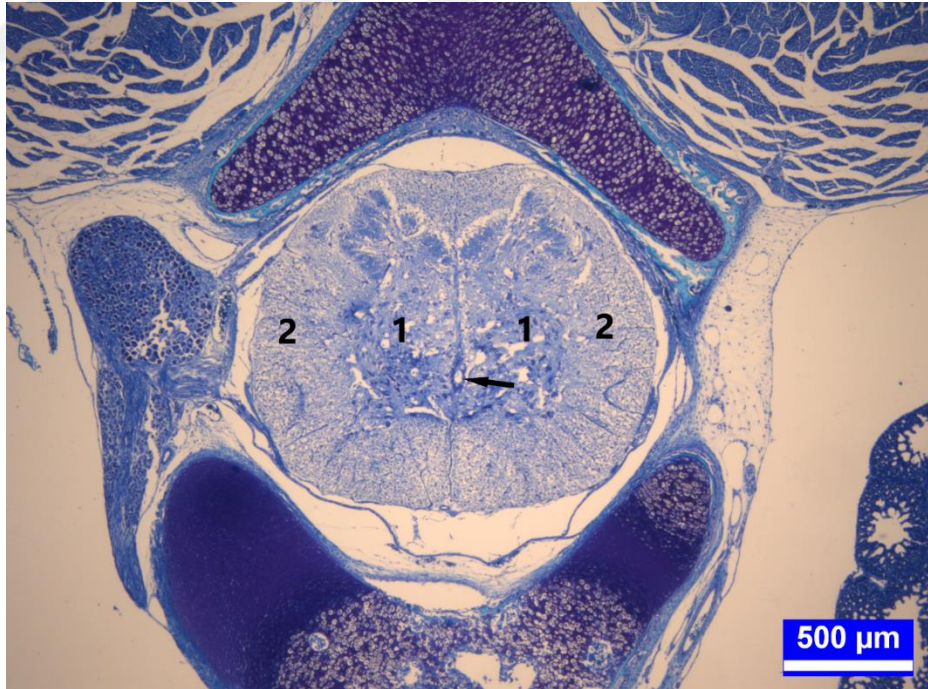
Bu dönemde tüm gruplarda medulla spinalis'in incelenen her üç segmentte de gelişimini sürdürdüğü ve bir önceki döneme kıyasla gerek substantia grisea'nın gerekse substantia alba'nın genişlediği görüldü (Şekil 3.18, 3.19). Lumbal segmentte yer alan sinus rhomboideus ile bunun içini dolduran glikojen granülleri içeren glial hücrenin yer aldığı korpus jelatinozum'un varlığı bu dönemde daha da belirgindi (Şekil 3.20).

Substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı açısından deney ve kontrol grupları arasında histolojik açıdan ışık mikroskopik seviyede dikkati çeken bir fark gözlenmemesine karşın yapılan histometrik ölçümler sonucunda 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların servikal segmentlerinde bu oranın arttığı, buna karşın 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların aynı segmentlerinde ise azaldığı tespit edildi ( $p<0,01$ , Çizelge 3.6). Söz konusu oranın 12,5 ve 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruplardaki embriyoların torakal segmentlerinde de azalmış olduğu dikkati çekti ( $p<0,001$ , Çizelge 3.6). Bu dönemde aynı oranın SF enjeksiyonu yapılan gruptan elde edilen embriyoların servikal segmentlerinde de azaldığı görüldü ( $p<0,001$ , Çizelge 3.6).

Kanalis sentralis'in enine ve boyuna çapları üzerinde yapılan değerlendirmelerde ise 12,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların servikal segmentlerinde (Şekil 3.21, 3.22,  $p<0,01$ , Çizelge 3.7), 2,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların ise torakal segmentlerinde enine çaplarının genişlediği dikkati çekti ( $p<0,01$ , Çizelge 3.7). Yine bu dönemde serum fizyolojik enjeksiyonu yapılan gruplardan elde edilen embriyoların torakal ve lumbal segmentlerinde kanalis sentralis'in enine çapının artmış olduğu tespit edildi ( $p<0,01$ ,  $p<0,001$ , Çizelge 3.7).

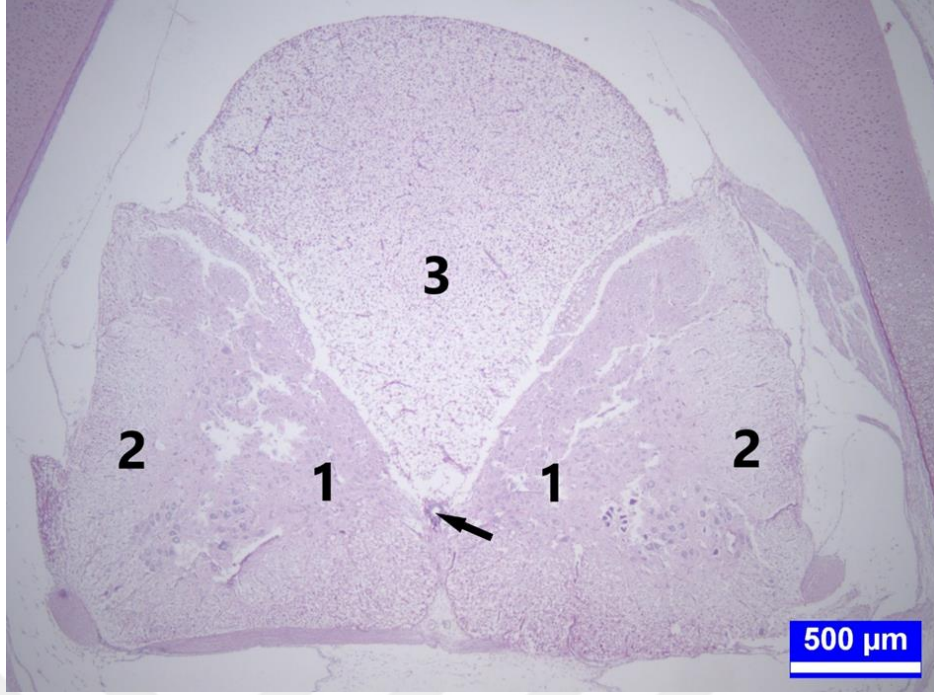


**Şekil 3.18:** İnkübasyonun 18. gününde, 2,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. Ok: Kanalis sentralis. Kluver-Barrera boyama. Bar: 200 µm.

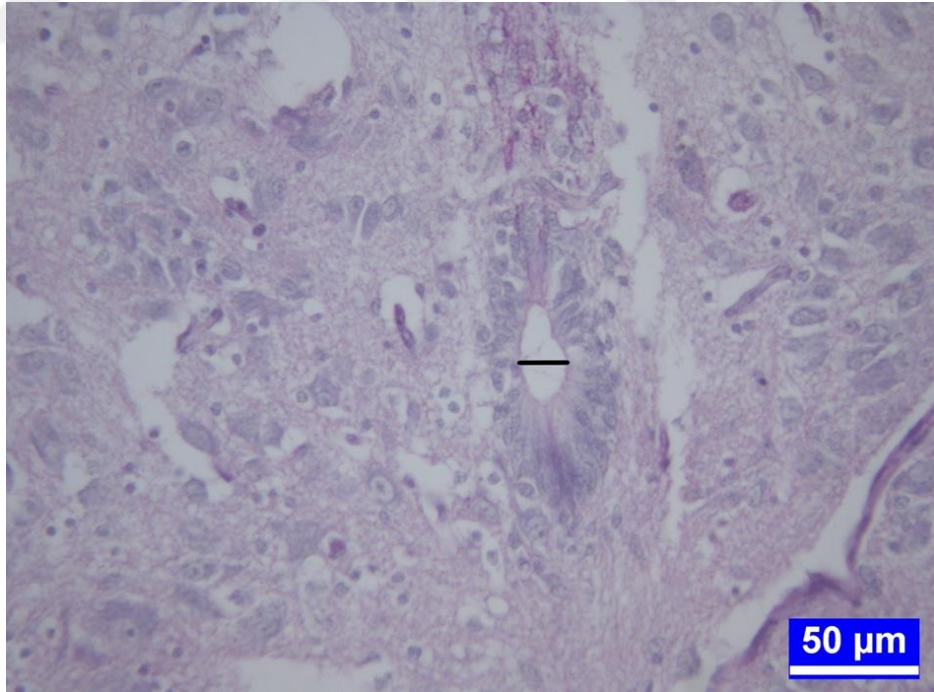


**Şekil 3.19:** İnkübasyonun 18. gününde, 37,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin torakal segmentine ait bir kesit. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. Ok: Kanalis sentralis. Toluidine blue. Bar: 500 µm.

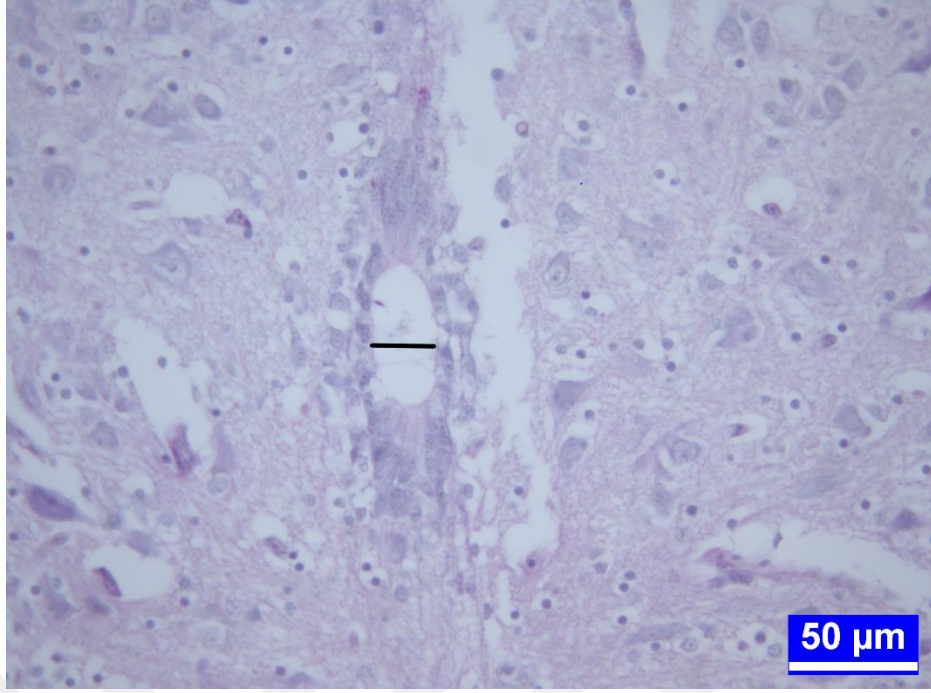




**Şekil 3.20:** İnkübasyonun 18. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin lumbal segmentine ait bir kesit. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. 3. Korpus jelatinozum. Ok: Kanalis sentralis. PAS reaksiyonu. Bar: 500 µm.



**Şekil 3.21:** İnkübasyonun 18. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir embriyonun medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit. Siyah bar: Kanalis sentralisin enine çapı. PAS reaksiyonu. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.22:** İnkübasyonun 18. gününde, 12,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir embriyonun medulla spinalıs'ının servikal segmentine ait bir kesit. Siyah bar: Kanalıs sentralısın enine çapı. PAS reaksiyonu. Bar: 50 µm.

**Çizelge 3.6:** İnkübasyonun 18. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalıs dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

GRUP	%CE	%TO	%LU
<b>K</b>	39,30±0,61 <sup>b</sup>	48,85±1,12 <sup>a</sup>	51,34±0,91 <sup>ab</sup>
<b>SF</b>	<b>36,65±0,43<sup>c</sup></b>	45,89±0,70 <sup>ab</sup>	53,38±0,68 <sup>a</sup>
<b>P1</b>	<b>42,12±0,72<sup>a</sup></b>	45,27±0,84 <sup>ab</sup>	50,93±0,82 <sup>ab</sup>
<b>P2</b>	37,16±0,54 <sup>bc</sup>	<b>43,61±1,05<sup>b</sup></b>	52,94±0,89 <sup>a</sup>
<b>P3</b>	<b>36,47±0,66<sup>c</sup></b>	<b>44,34±1,24<sup>b</sup></b>	48,87±1,11 <sup>b</sup>
	***	**	**

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatistik açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol. %CE: Servikal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı, %TO: Torakal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı, %LU: Lumbal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı.

**Çizelge 3.7:** İnkübasyonun 18. gününde açılan yumurtalardan elde edilen embriyoların medulla spinalis'lerinin farklı segmentlerindeki kanalis sentralis'lerinin enine ve boyuna çap ölçümlerine ait değerler.

GRUP	CE		TO		LU	
	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)
<b>K</b>	19,20±0,78 <sup>b</sup>	48,52±2,13 <sup>ab</sup>	25,24±2,02 <sup>b</sup>	63,13±3,39	29,04±2,91 <sup>b</sup>	46,26±4,32
<b>SF</b>	24,08±0,71 <sup>ab</sup>	52,92±2,69 <sup>a</sup>	<b>34,02±1,91<sup>a</sup></b>	59,96±2,17	<b>37,93±2,39<sup>a</sup></b>	54,25±5,51
<b>P1</b>	22,18±1,32 <sup>ab</sup>	47,32±2,81 <sup>ab</sup>	<b>32,64±0,80<sup>a</sup></b>	56,60±1,56	23,33±0,86 <sup>b</sup>	41,33±1,08
<b>P2</b>	<b>28,38±2,70<sup>a</sup></b>	51,93±4,00 <sup>ab</sup>	29,64±0,76 <sup>ab</sup>	59,03±1,82	28,85±1,30 <sup>b</sup>	50,35±3,34
<b>P3</b>	21,00±1,65 <sup>b</sup>	41,61±2,31 <sup>b</sup>	29,97±1,19 <sup>ab</sup>	57,22±2,75	29,23±2,39 <sup>b</sup>	43,33±2,67
	**	*	**	NS	***	NS

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler istatistik açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol. CE: Servikal, TO: Torakal, LU: Lumbal

### Kuluçkanın yirmi birinci günü (Çıkış günü)

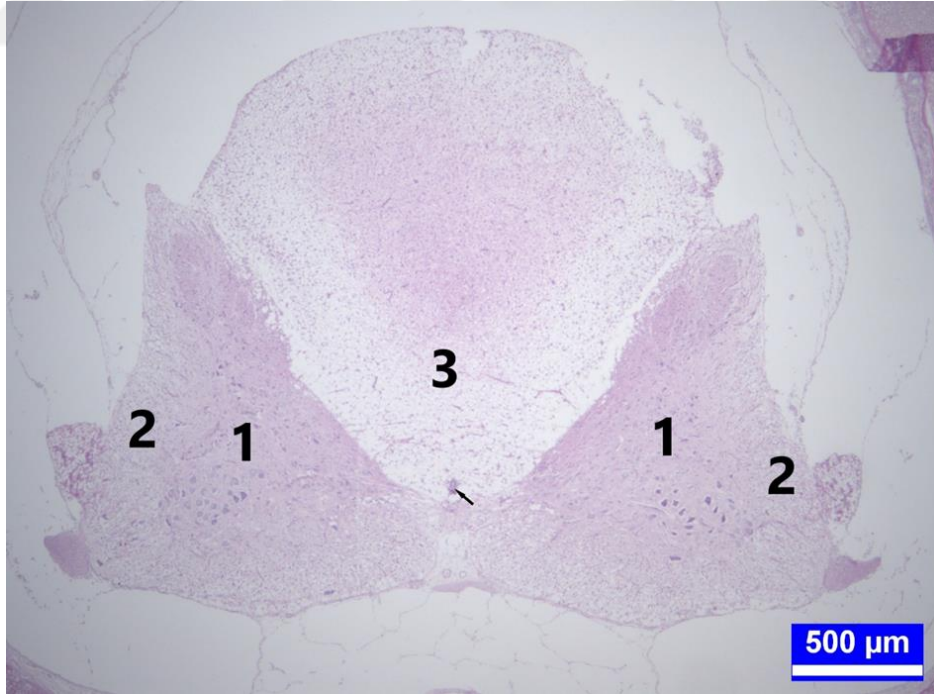
Kuluçkadan çıkış günü olan bu dönemde tüm gruplarda medulla spinalis'in klasik histolojik organizasyonunu hemen hemen tamamlamış olduğu görülürken özellikle lumbal segmentteki sinus rhomboideus içerisinde yer alan glikojen granülleri içeren glial hücreleri barındıran korpus jelatinozum'un genişlediği ve kanalis sentralis'in bu yapının içinde kalmış olduğu dikkati çekti (Şekil 3.23, 3.24).

Substantia grisea yüzey alanının medulla spinalis'in kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranının özellikle 2,5 ve 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların lumbal segmentlerinde artmış olduğu tespit edildi (p<0,01, Çizelge 3.8).

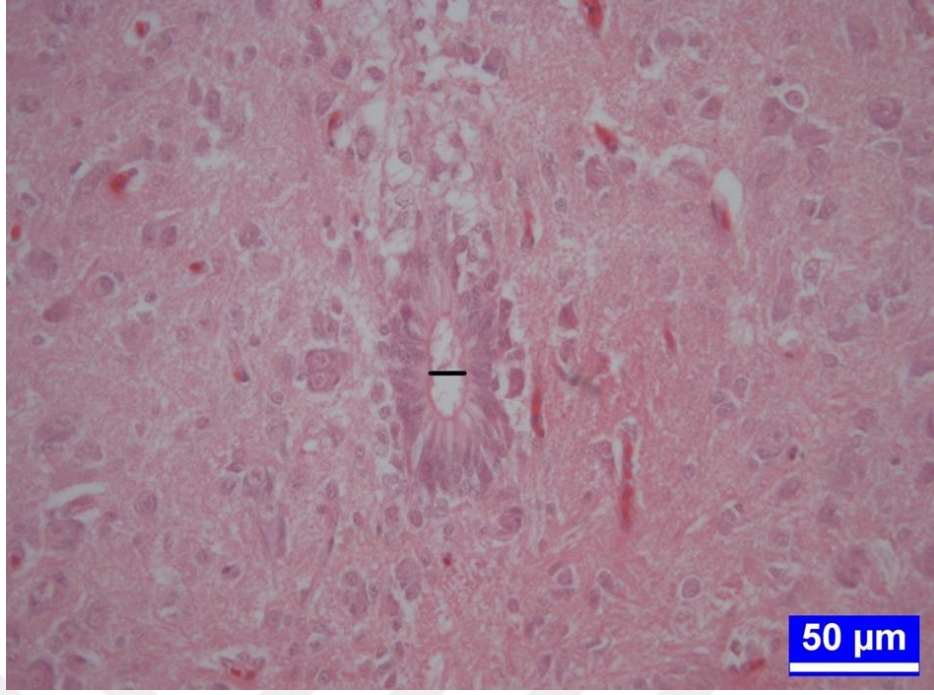
Kanalis sentralis'in enine ve boyuna çapları üzerinde yapılan değerlendirmelerde ise özellikle 12,5 ve 37,5 mg/kg propofol enjekte edilen gruptaki embriyoların servikal segmentlerinde enine çapın genişlediği görüldü (Şekil 3.25, 3.26, p<0,01, Çizelge 3.9)



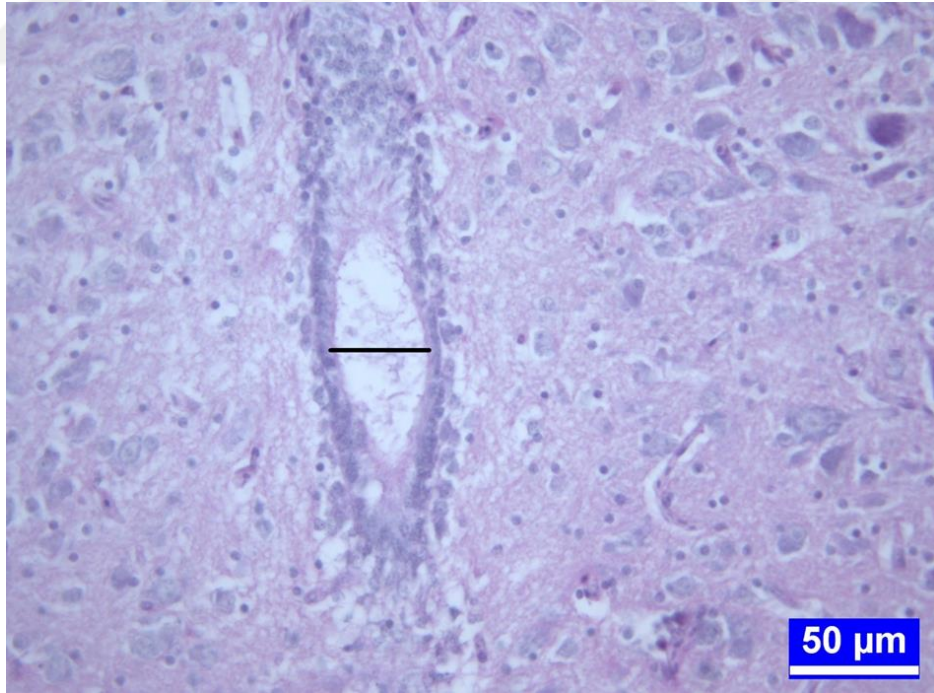
**Şekil 3.23:** İnkübasyonun 21. gününde, Serum Fizyolojik uygulanan gruptan elde edilen bir civcivin medulla spinalıs'ının lumbal segmentine ait bir kesit. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. 3: Korpus jelatinozum. Ok: Kanalıs sentralıs. Hematoksilen-Eozin. Bar: 500 µm.



**Şekil 3.24:** İnkübasyonun 21. gününde, 2,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir civcivin medulla spinalıs'ının lumbal segmentine ait bir kesit. 1: Substantia grisea. 2: Substantia alba. 3: Korpus jelatinozum. Ok: Kanalıs sentralıs. PAS reaksiyonu. Bar: 500 µm.



**Şekil 3.25:** İnkübasyonun 21. gününde, kontrol grubundan elde edilen bir civcivin medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit. Siyah bar: Kanalis sentralisin enine çapı. Hematoksilen-Eozin. Bar: 50 µm.



**Şekil 3.26:** İnkübasyonun 21. gününde, 37,5 mg/kg propofol uygulanan gruptan elde edilen bir civcivin medulla spinalis'inin servikal segmentine ait bir kesit. Siyah bar: Kanalis sentralisin enine çapı. PAS reaksiyonu. Bar: 50 µm.

**Çizelge 3.8:** İnkübasyonun 21. gününde yumurtadan çıkan civcivlerin medulla spinalis dokuları üzerinde yapılan histometrik ölçümlere ait değerler.

GRUP	%CE	%TO	%LU
K	37,31±1,17	43,01±1,33	49,29±1,13 <sup>b</sup>
SF	36,09±1,19	43,29±1,03	52,94±0,94 <sup>ab</sup>
P1	36,68±0,66	44,82±1,26	<b>54,10±1,06<sup>a</sup></b>
P2	37,35±1,05	45,41±1,17	52,02±0,86 <sup>ab</sup>
P3	37,94±1,62	45,25±1,24	<b>54,78±0,96<sup>a</sup></b>
	NS	NS	**

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler ististiki açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol. %CE: Servikal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı, %TO: Torakal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı, %LU: Lumbal bölgedeki substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam yüzey alanına oranı.

**Çizelge 3.9:** İnkübasyonun 21. gününde kuluçkadan çıkan civcivlerin medulla spinalis'lerinin farklı segmentlerindeki kanalis sentralis'lerinin enine ve boyuna çap ölçümlerine ait değerler.

GRUP	CE		TO		LU	
	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)	1 (enine çap)	2 (boyuna çap)
K	24,04±1,89 <sup>b</sup>	43,92±2,55 <sup>ab</sup>	29,25±1,54 <sup>ab</sup>	43,06±1,64	32,93±1,19 <sup>ab</sup>	32,81±3,47 <sup>ab</sup>
SF	31,02±1,23 <sup>ab</sup>	46,31±3,93 <sup>ab</sup>	27,65±1,87 <sup>ab</sup>	45,56±2,89	30,33±2,70 <sup>b</sup>	23,52±3,23 <sup>b</sup>
P1	30,35±1,12 <sup>ab</sup>	33,67±1,47 <sup>b</sup>	32,41±1,37 <sup>a</sup>	38,37±1,45	32,90±2,35 <sup>ab</sup>	35,06±4,03 <sup>ab</sup>
P2	<b>34,21±2,89<sup>a</sup></b>	51,73±5,57 <sup>a</sup>	31,86±1,61 <sup>a</sup>	42,26±2,24	39,79±1,90 <sup>a</sup>	37,80±2,61 <sup>a</sup>
P3	<b>31,64±1,23<sup>a</sup></b>	47,20±4,24 <sup>ab</sup>	25,14±0,98 <sup>b</sup>	41,84±2,23	30,84±1,16 <sup>b</sup>	30,17±2,38 <sup>ab</sup>
	**	*	**	NS	**	*

NS: Anlamsız; \*: P<0.05; \*\*: P<0.01; \*\*\*: P<0.001. a, b: Aynı sütundaki farklı harfler ististiki açıdan önemlidir. K: Kontrol, SF: Serum fizyolojik, P1: 2,5 mg/kg propofol, P2: 12,5 mg/kg propofol, P3: 37,5 mg/kg propofol. CE: Servikal, TO: Torakal, LU: Lumbal.

#### 4. TARTIŞMA

Gebelik sırasında anestezi ajan maruziyetini önemli kılan en önemli neden yapılacak maternal uygulamaların fetusu da doğrudan veya dolaylı olarak etkileyebilmesidir. Fetus açısından en çok endişeye sebep olan ortaya çıkabilecek olası teratojenitedir. İnsanlarda özellikle teratojenite riskinin en yüksek olduğu dönem ise annenin gebe kalmadan önceki son adet tarihinden itibaren 15-56. günler arasındaki, bebeğin organlarının şekillendiği organogenez dönemidir. Bu dönem annenin kendisinin dahi gebeliğinin farkında olmadığı bir periyodu da içerir. Düşük, fetal ölüm, yapısal anomaliler, gelişme geriliği veya fonksiyonel yetersizlikler teratojenik etki sonucu meydana gelebilir. Gebe hastalarda elektif cerrahiden kaçınılması, kaçınılamıyor ise de mümkünse optimal zaman aralığı olan gebeliğin 2. trimesterinde cerrahinin yapılması önerilmekle birlikte (Günaydın 2012) acil cerrahi girişimler için erteleme şansı olamamaktadır.

Cerrahi girişimler için yapılması gereken anestezi uygulamaları dışında çeşitli sebeplerle yoğun bakımda sedasyon altında izlenmesi gereken hastalar da bunun için çeşitli anestezi ajanlara maruz kalmaktadır. Üstelik bu maruziyet, süre ve miktar olarak kısa süreli bir cerrahi işlemdekine göre oldukça fazla olmaktadır.

Propofol, günlük anestezi pratiğinde anestezi indüksiyonu ve idamesinde sıkça kullanılan, sedatif hipnotik bir ajandır. Kısa etki başlangıçlı ve kısa etki süreli olması, uygulama sonrası diğer genel anestezi ajanlara göre daha berrak bir uyanış sağlaması, antiemetik özelliği ile uyanma sonrası bulantı-kusma insidansının daha az olması gibi klinik kullanımda çeşitli avantajlara sahiptir. Hipnotik ve sedatif etkilerini GABA ve NMDA reseptörleri üzerinden göstermektedir. Santral sinir sistemine hızlı penetrasyonu hızlı etki başlangıcını ve kandan hızlı temizlenmesi de, çabuk derlenmeyi sağlamaktadır (Schüttler ve ark 1985).

Veteriner sahada küçük hayvan pratiğinde sıkça kullanılan propofol'ün kanatlı hayvanlarda kullanımı üzerine farklı görüşler vardır. Yapılan bir çalışmada 4 mg/kg IV dozda verilen propofol'ün peçeli baykuşlarda güvenle kullanılacağı belirtilmiştir (Mama ve ark 1996). Buna karşın horozlarda 4,5-9,7 mg/kg dozunda IV uygulanan propofol'ün kardiyovasküler ve solunum sisteminde depresyona neden

olduğu, söz konusu dozların 3 katının hayvanlarda ölümcül olabildiği ve dolayısı ile propofol'ün tavuklarda güven aralığının oldukça dar olduğu bildirilmiştir (Lukasik ve ark 1997).

Yağda eriyen ve düşük moleküler ağırlıklı noniyonize bir ajan olan propofol'ün kan-beyin bariyerini geçişi gibi transplental geçisi de oldukça hızlıdır. Anne ve yenidoğanın dolaşımından çok hızlı temizlenir (Jauniaux ve ark 1998, Sánchez-Alcaraz ve ark 1998, Balcı ve ark 2006). Umbilikal ven/maternal ven oranı 0,7-0,75 arasındadır (Maltepe ve Arkan 2006). Her ne kadar klinik dozlarda kullanımla teratojenik etkisi gösterilmemiş olsa da gebelik süresince propofol kullanımı önerilmemektedir. Propofol'ün FDA (US Food and Drug Administration [Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi]) gebelik kategorisi B'dir (Maltepe ve Arkan 2006).

Klinik kullanımda propofol uygulaması sonrası görülebilecek olası etkiler serebral oksijen tüketimi, serebral kan akımı ve intrakraniyal basınçta azalma, sistemik kan basıncında azalma, bradikardi, solunum depresyonu, apne, göz içi basınçta azalma, platelet aktivasyonunun inhibisyonu, allerjik reaksiyon ve uzun süreli infüzyonu ile propofol infüzyon sendromu olarak sayılabilir (Flood ve ark 2015).

Propofol'ün gelişmekte olan sinir sisteminde nörotoksik etkileri olabileceği fare, rat ve makaklar üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Cattano ve ark 2008, Pearn ve ark 2012, Creeley ve ark 2013, Yu ve ark 2013, Xiong ve ark 2014, Sensiate ve ark 2017). Propofol maruziyeti nöroapoptozisi belirgin olarak indükler ve gelişen hayvan ve insan kök hücre modellerinde nöral kök hücre proliferasyonunu, nörogenezi, dendrit gelişimini ve bilişsel işlevi etkiler (Bosnjak ve ark 2016). Birinci trimester maternal genel anestezi maruziyeti ile diğer ana defektlerle ilişkili merkezi sinir sistemi defektleri riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Sylvester ve ark 1994).

Tavuk embriyosunun, özellikle ilk 48 saatlik erken gelişim döneminde gösterdiği gelişim sürecinin memeli embriyosunun gelişiminin ilk bir aylık gelişim süreciyle benzerlik göstermesi nedeniyle döllu tavuk yumurtaları embriyotoksisite ve teratojenite çalışmalarda nöral tüpün incelenmesi için uygun bir model oluşturmaktadır (Lee ve Nagele 1979, Nagele ve ark 1981, Lee ve ark 1982, Lee ve ark 1984, Lee ve Nagele 1985, Lee ve Nagele 1986, Lee ve ark 1988, Vatansever ve ark 2003, Temiz ve ark 2009, Çetinkal ve ark 2010, Güvenç ve Dalgıç 2014, Sayin ve



ark 2019, Sayın ve Simsek 2019). Medulla spinalis ve beyincik dokusu embriyonik gelişimi ve histolojik organizasyonu iyi bilinmekte ve histometrik ölçümler açısından avantaj sağlamaktadır. Özellikle kanatlılarda merkezi sinir sistemi dokusu, memelilerdeki ile histolojik farklılaşma aşamaları dikkate alındığında karşılaştırılabilir bir model teşkil etmektedir (Akar ve Sur 2010).

Tavuk yumurtası maliyeti düşük, erişimi ve manüplasyonu kolay bir materyal olmasının yanısıra fazla sayıda kullanılabilmesi ile istatistiki değerlendirmeler açısından diğer laboratuvar hayvanlarına göre avantaj sağlamaktadır. Ayrıca canlı bir organizmaya verilecek acıyı da en aza indirerek yasal kısıtlamalara, etik kurallara ve hayvan haklarına da uygundur. Ayrıca CHEST I testi ile elde edilen embriyotoksik aralıktaki sulandırma konsantrasyonlarının  $10^{-2}$  ile çarpılması sonucu bulunan değer memeli gebe annenin kilogram başına alacağı toksik sınırlar olarak kabul edilerek elde edilen sonuçlar memelilere de uyarlanabilmektedir (Jelinek 1977). CHEST-I ve CHEST-II yöntemleri kullanılarak 130 maddenin toksik etkileri değerlendirilmiş, çeşitli kimyasal bileşikler, ilaçlar, gıda katkı maddeleri ve pestisitleri içeren bu maddelerden 117 tanesinde embriyotoksik etki gözlemlendiği rapor edilmiştir (Jelinek ve ark 1985). CHEST'in geçerliliğini göstermek için 50 farklı kimyasal madde tavşan ve sıçan testlerine tâbi tutulmuş, sonuçlar %80 oranında CHEST ile tutarlı bulunmuş; ancak alternatif test yöntemlerinin rutin test yöntemlerinin yerini alamayacağı, sadece bu testlere yardımcı olacağı ve yol göstereceği yorumunda bulunulmuştur (Jelinek ve Marhan 1994).

İncelenen tüm dönemlerde embriyoların beyincik dokularında yapılan histometrik ölçümler her üç çalışma grubunda da dış granüler katman kalınlığının ve toplam korteks kalınlığının doza bağlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca kuluçkanın 18. gününde dış granüler katmanın kalınlığının ve 21. gününde ise toplam korteks kalınlığının serum fizyolojik verilen grupta da kontrol grubuna göre azalmış olduğu dikkati çekmiştir. Beyinciğin temel fonksiyonunun istemli motor hareketlerin koordinasyonu, motor öğrenme ve dengenin sağlanması olmasının yanında yapılan çeşitli çalışmalarda bilişsel işlevler, görsel-uzamsal işlevler, dil işlevleri, emosyonel stabilite ve kişilik özellikleri üzerine de etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Hızlı Sayar ve ark 2013). Propofol maruziyeti sonrası fetal ve neonatal primat beyin dokusunun incelendiği bir çalışmada propofol maruziyetinin oligodendrositlerde ve nöronlarda apoptozisi belirgin şekilde artırdığı rapor edilmiştir (Creeley ve ark 2013). Farelerde

yapılan bir çalışmada gebe farelere propofol uygulanmasının yavrularında fiziksel ve nörolojik refleks gelişiminde geriliğe yol açtığı görülmüştür (Li ve ark 2014). Bu çalışmada beyincik dokusunun toplam korteks kalınlığı ve dış granüler katman kalınlığında tespit edilen azalmaların beyincik fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmesi muhtemeldir.

Merkezi sinir sisteminin kolumna vertebralis içinde yer alan bölümünü medulla spinalis oluşturur. Medulla spinalis içte substantia grisea, dışta substatia alba'dan meydana gelir. Substantia grisea sinir hücreleri ve miyelinsiz sinir liflerinden, substantia alba ise miyelinli sinir liflerinden meydana gelir. Substantia grisea'nın ön boynuzunda motor nöronlar bulunurken arka boynuzunda ise duyu nöronları yer alır (Ersoy ve Kalkan 1996). Memeli medulla spinalis'inden farklı olarak kanatlılarda medulla spinalis vertebral kanalın tamamı boyunca devam eder ve kauda equina bulunmaz. Tavuklarda 15 servikal, 7 torakal, 14 lumbosakral ve 5 kaudal olmak üzere toplam 41 medulla spinalis segmenti bulunur. Intumescentia servikalis ve intumescentia lumbosakralis olmak üzere iki büyük genişleme görülür, bunlardan intumescentia lumbosakralisin medio-dorsalinde kanatlılara özgü sinus rhomboideus bulunur. Sağ ve sol arka boynuzları birbirinden ayıran sinus rhomboideus'un içinde glikojen granülleri içeren glial hücrelerden ibaret bir yapı olan korpus jelatinozum yer alır ve kanalis sentralis de bu yapının ventral kısmının içinde kalır (Dickson ve Millen 1957, Hazıroğlu ve ark 2001).

Nöral tüp defektleri, özellikle de medulla spinalis'in kapanma defektlerini içeren malformasyonlar günümüz pratiğinde kullanılan birtakım ilaçların teratojenik etkileri olarak görülebilmektedir. En sık görülen defekt spina bifidadır. Papaverin (Lee ve Nagele 1979), diazepam (Nagele ve ark 1981, Lee ve ark 1984, Güney ve ark 1999), lokal anestezipler (Lee ve Nagele 1985, Lee ve ark 1988), kafein (Lee ve ark 1982), pregabalın (Sayın ve Simsek 2019), rizatriptan (Sayın ve ark 2019), botox (Eser ve ark 2007), sodyum fenitoin (Temiz ve ark 2009), lakozamid (Gürcü ve ark 2018), levetirasetam (Güvenç ve ark 2013), meloksikam (Çetinkal ve ark 2010), metotreksat (Vatansever ve ark 2003) ve verapamil (Lee ve Nagele 1986)'in nöral tüp üzerine olası etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından döllenen tavuk yumurtası kullanılarak araştırılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda botox ve levetirasetam dışındaki ajanların nöral tüp defektlerine sebep olduğu gözlenmiştir.

Medulla spinalis üzerine yapılan incelemelerin sonuçları değerlendirildiğinde uygulanan propofol dozları ile nöral tüpte herhangi bir kapanma defekti görülmemiş olmasına rağmen yapılan histometrik ölçümlerde çalışma gruplarında substantia grisea'nın kesitlerde izlenen toplam medulla spinalis yüzey alanına oranında çeşitli düzeylerde farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Substantia grisea'da görülen bu değişikliklerin sonucu olarak medulla spinalis'in gerek motor gerekse duyu fonksiyonlarında defektler görülebilmesi muhtemeldir. Ayrıca kanalis sentralis çaplarında da çalışma gruplarında farklılıklar olduğu gözlenirken ilginç olarak serum fizyolojik enjekte edilen grupta da kanalis sentralis çaplarının etkilenmesi, sadece plasebo olarak kabul edilen serum fizyolojik kullanımının bile bir ilaç kullanımında olana benzer bazı yan etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Kanalis sentralis çaplarındaki değişiklikler beyin-omurilik sıvısının (Bosnjak ve ark) dolaşımını etkileyecektir. BOS'un temel görevi beyin ve medulla spinalis'e mekanik ve immünolojik koruma sağlamaktır. BOS'un serbest dolaşımını etkileyen faktörlerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde ciddi fonksiyon bozuklukları meydana getirebileceği dikkate alındığında çalışmada elde edilen bulguların öneminin artacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak inkübasyondan hemen önce döller tavuk yumurtasına verilen propofol'ün merkezi sinir sistemi üzerinde makroskobik ve ışık mikroskobik incelemelerde herhangi bir malformasyona yol açmadığı ancak yapılan histometrik ölçümler sonucunda beyincik ve medulla spinalis dokularında kontrol gruplarına göre farklılıklara yol açtığı gözlenmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel anestezi ve sedasyon uygulamalarında kullanılan IV bir ajan olan propofol, her yaş grubundan hasta için ülkemizde ve dünyada yoğun olarak kullanılmaktadır. Özellikle doğurganlık çağındaki kadın hastalarda kullanımında hastanın gebelik durumu mutlaka sorgulanmalı, tanı konmuş ilk trimesterde bir gebelik durumu söz konusu ve cerrahi elektif ise cerrahiyi ikinci trimestere erteleme gündeme getirilmelidir. Bunun yanında henüz annenin gebeliğin farkında dahi olmadığı bir zaman diliminde cerrahi geçirme ihtimali de bulunmaktadır. Bu dönem organogenez açısından en önemli, dış etkenlere karşı da en hassas dönemdir. Anestezistlerin bu konuda doğurganlık çağındaki kadın hastalara karşı her zaman hassasiyet göstermeleri, şüpheli gördükleri hastalarda gerekirse pre-operatif  $\beta$ -hcg testi istemeleri veya buna imkan yoksa hastayı gebe kabul edip ilaç-doza tercihlerini ona göre yapmaları önerilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Akar S, Sur E, 2010. The development of chicken cerebellar cortex and the determination of AgNOR activity of the Purkinje cell nuclei. *Belg J Zool*, 140, (2), 214-22.
- Allaert S, Carlier S, Weyne L, Vertommen D, Dutré P, Desmet M, 2007. First trimester anesthesia exposure and fetal outcome. A review. *Acta Anaesth Belg*, 58, (2), 119.
- Altmayer P, Büch U, Büch H, 1995. Propofol binding to human blood proteins. *Arznei-Forschung*, 45, (10), 1053-6.
- Balcı C, Pancaroğlu M, Bakı E, 2006. Obstetrik ve Nonobstetrik Anestezi Uygulamalarında Kullanılan İlaçların Anne ve Fötüs Üzerindeki Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*, 2, (19), 15-22.
- Bateman BT, Kesselheim AS, 2015. Propofol as a transformative drug in anesthesia: Insights from key early investigators. *Drug Discov Today*, 8, (20), 1012-7.
- Bosnjak ZJ, Logan S, Liu Y, Bai X, 2016. Recent insights into molecular mechanisms of propofol-induced developmental neurotoxicity: implications for the protective strategies. *Anesth Analg*, 123, (5), 1286.
- Brown LP, Flint OP, Orton TC, Gibson GG, 1986. Chemical teratogenesis: testing methods and the role of metabolism. *Drug Metab Rev*, 17, (3), 221-60.
- Cattano D, Young C, Straiko MM, Olney JW, 2008. Subanesthetic doses of propofol induce neuroapoptosis in the infant mouse brain. *Anesth Analg*, 106, (6), 1712-4.
- Cechetto DF, Diab T, Gibson CJ, Gelb AW, 2001. The effects of propofol in the area postrema of rats. *Anesth Analg*, 92, (4), 934-42.
- Creeley C, Dikranian K, Dissen G, Martin L, Olney J, Brambrink A, 2013. Propofol-induced apoptosis of neurones and oligodendrocytes in fetal and neonatal rhesus macaque brain. *Brit J Anaesth*, 110, suppl\_1, i29-i38.
- Culling CFA, Allison RT, Barr WT, 1985. 9 - Connective tissue. In: *Cellular Pathology Technique (Fourth Edition)*. Eds: Culling CFA, Allison RT, Barr WT: Butterworth-Heinemann, p. 164-80.
- Culling CFA, Allison RT, Barr WT, 1985. 12 - Carbohydrates. In: *Cellular Pathology Technique (Fourth Edition)*. Eds: Culling CFA, Allison RT, Barr WT: Butterworth-Heinemann, p. 214-55.
- Culling CFA, Allison RT, Barr WT, 1985. 20 - The nervous system. In: *Cellular Pathology Technique (Fourth Edition)*. Eds: Culling CFA, Allison RT, Barr WT: Butterworth-Heinemann, p. 377-407.
- Çetinkal A, Çolak A, Topuz K, Demircan MN, Simsek H, Berber U, Umur AS, Selcuki M, Vatanserver HS, 2010. The effects of meloxicam on neural tube development in the early stage of chick embryos. *Turk Neurosurg*, 20, (2), 111-6.
- Dickson A, Millen J, 1957. The meningeal relationships of the glycogen body in the chick. *J Anat*, 91, (1), 47.
- Ersoy M, Kalkan Aİ, 1996. Medulla Spinalis Anatomisi ve Yolları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 16, (3), 199-205.
- Eser O, Yaman M, Cosar E, Konak A, Cosar M, Sahin O, Guney O, 2007. Does Botox effect neural tube development in early chick embryos? *Eur Spine J : Official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 16, (2), 235-8.
- Flood P, Rathmell JP, Shafer S, 2015. *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*, Lippincott Williams & Wilkins.p 251-69
- Gan TJ, 2006. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medications used for moderate sedation. *Clin Pharmacokinet*, 45, (9), 855-69.
- Günaydın B, 2012. Gebenin, Gebeliği ile İlgili Olmayan Cerrahi Girişimlerinde Anestezi Yönetimi. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 40(1):1-10

- Güney Ö, Canbilen A, Konak A, Acar O, 2003. The effects of folic acid in the prevention of neural tube development defects caused by phenytoin in early chick embryos. *Spine*, 28, (5), 442-5.
- Güney Ö, Selçuki M, Ağahan Ü, Bağdatoğlu C, 1999. The effect of diazepam on the development of neural tube defects in early chick embryos. *Turk Neurosurg*, 9, 1-2.
- Gürcü B, Mete TO, Çöllü F, Aydemir I, Tuğlu MI, 2018. The Effects of Lacosamide in the Early Stages of Neural Tube Development in Chick Embryos. *Celal Bayar Üniv Fen Bil Der*, 14, (1), 51-5.
- Güvenç, Dalgıç, 2014. Civciv Embriyolarında Omurilik Gelişim Modeli. *Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu Bülteni.*, 63, 11-5.
- Güvenç Y, Dalgıç A, Billur D, Karaoglu D, Aydın S, Dagioglu E, Ozdol C, Nacar OA, Yildirim AE, Belen D, 2013. The effects of levetiracetam on neural tube development in the early stage of chick embryos. *Turk Neurosurg*, 23, (5), 617-22.
- Hamburger V, Hamilton HL, 1951. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol*, 88, (1), 49-92.
- Hassa O, Aştı R, 1997. Embriyoloji. Ankara: Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd.s 180-92
- Haziroğlu RM, Orhan İÖ, Yıldız D, Gültiken ME, 2001. Morphology of the spinal cord in the chicken, duck and pigeon. *Turk J Vet Anim Sci*, 25, (6), 913-20.
- Hızlı Sayar G, Salcini C, Ozten E, Eryılmaz G, Tanridag O, 2013. Chiari Malformasyonuna Bağlı Serebellar Kognitif Affektif Sendrom: Bir Olgu Sunumu. *J Mood Dis*, 3(4):182-5
- Jauniaux E, Gulbis B, Shannon C, Maes V, Bromley L, Rodeck C, 1998. Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anaesthesia in early pregnancy. *The Lancet*, 352, (9124), 290-1.
- Jelinek R, 1977. The chick embryotoxicity screening test (CHEST). *Methods Pren Toxicol*, 381-6.
- Jelinek R, Marhan O, 1994. Validation of the Chick Embryotoxicity Screening Test (CHEST). A comparative study. *Funct Dev Morph*, 4, (4), 317-23.
- Jelinek R, Peterka M, Rychter Z, 1985. Chick embryotoxicity screening test-130 substances tested. *Indian J Exp Biol*, 23, (10), 588.
- Kay B, Rolly G, 1977. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesth Belg*, 28, (4), 303-16.
- Kemper F, Luepke N, 1986. Toxicity testing by the hen's egg test (HET). *Food Chem Toxicol*.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H, 2008. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*, 14, (2), 95-106.
- Kotwani A, 1998. Use of chick embryo in screening for teratogenicity. *Indian J Physiol Pharmacol*, 42, 189-204.
- Kučera P, Burnand MB, 1987. Routine teratogenicity test that uses chick embryos in vitro. *Teratogen Carcin Mut*, 7, (5), 427-47.
- Lee H, Bush KT, Nagele RG, 1988. Time-lapse photographic study of neural tube closure defects caused by xylocaine in the chick. *Teratology*, 37, (3), 263-9.
- Lee H, Nagele R, 1986. Toxic and teratologic effects of verapamil on early chick embryos: evidence for the involvement of calcium in neural tube closure. *Teratology*, 33, (2), 203-11.
- Lee H, Nagele RG, 1979. Neural tube closure defects caused by papaverine in explanted early chick embryos. *Teratology*, 20, (2), 321-31.
- Lee H, Nagele RG, 1985. Neural tube defects caused by local anesthetics in early chick embryos. *Teratology*, 31, (1), 119-27.
- Lee H, Nagele RG, Pietrolungo JF, 1982. Toxic and teratologic effects of caffeine on explanted early chick embryos. *Teratology*, 25, (1), 19-25.
- Lee HY, Keresztury MF, Kosciuk MC, Nagele RG, Roisen FJ, 1984. Diazepam inhibits neurulation through its action on myosin-containing microfilaments in early chick

- embryos. *Comparative Biochemistry and Physiology. Comp Pharmacol Toxicol*, 77, (2), 331-4.
- Li J, Xiong M, Alhashem HM, Zhang Y, Tilak V, Patel A, Siegel A, Ye JH, Bekker A, 2014. Effects of prenatal propofol exposure on postnatal development in rats. *Neurotoxicol Teratol*, 43, 51-8.
- Luepke N, 1985. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. *Food Chem Toxicol*, 23, (2), 287-91.
- Lukasik V, Gentz E, Erb H, Ludders J, Scarlett J, 1997. Cardiopulmonary effects of propofol anesthesia in chickens (*Gallus gallus domesticus*). *J Avian Med Surg*, 93-7.
- Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A, 2010. Propofol. *J Pain Symptom Manag*. 40, (3), 466-70.
- Maltepe F, Arkan A, 2006. Obstetrik Hastalarda Nonobstetrik Cerrahi ve Anestezinin Fetus Üzerine Etkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 2, (19), 23-31.
- Mama KR, Phillips Jr LG, Pascoe PJ, 1996. Use of propofol for induction and maintenance of anesthesia in a barn owl (*Tyto alba*) undergoing tracheal resection. *J Zoo and Wildlife Med*, 397-401.
- Manley S, de Kelaita G, Joseph NJ, Salem MR, Heyman HJ, 1995. Preoperative Pregnancy Testing in Ambulatory Surgery: Incidence and Impact of Positive Results. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 83, (4), 690-3.
- McKeage K, Perry CM, 2003. Propofol. *CNS drugs*, 17, (4), 235-72.
- Nagele RG, Pietrolungo JF, Lee H, Roisen F, 1981. Diazepam-induced neural tube closure defects in explanted early chick embryos. *Teratol*, 23, (3), 343-9.
- Neumann N, Hözle E, Lehmann P, Rosenbruch M, Klauic A, Plewig G, 1997. Photo hen's egg test: a model for phototoxicity. *Brit J Dermatol*, 136, (3), 326-30.
- Nishigori H, Mizumura M, Iwatsuru M, 1992. The hen's fertile egg screening test (HEST): A comparison between the acute toxicity for chick embryos and rodents of 20 drugs. *Cell Biol Toxicol*, 8, (4), 255-65.
- Pain L, Jeltsch H, Lehmann O, Lazarus C, Laalou F, Cassel J, 2000. Central cholinergic depletion induced by 192 IgG-Saporin alleviates the sedative effects of propofol in rats. *Brit J Anaesth*, 85, (6), 869-73.
- Palekar AG, 2001. Preconceptional intake of folate and vitamin B12 in the prevention of neural tube defects and Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 184, (3), 517.
- Pearn ML, Hu Y, Niesman IR, Patel HH, Drummond JC, Roth DM, Akassoglou K, Patel PM, Head BP, 2012. Propofol neurotoxicity is mediated by p75 neurotrophin receptor activation. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 116, (2), 352-61.
- Pekcan Z, Karaisaoğlu EFO, 2017. Köpeklerde kısa süreli uygulanan propofolün pankreatitis oluşumuna etkisi. *Ankara Üniv Vet Fak*, 64, (2), 87-91.
- Rosenbruch M, Holst A, 1990. The chick embryo yolk-sac blood vessel system as an experimental model for irritation and inflammation. *Toxicol In Vit*, 4, (4), 327-31.
- Sadler T. Embryology of neural tube development. *Am J Med Genet C*, 2-8.
- Sánchez-Alcaraz A, Quintana M, Laguarda M, 1998. Placental transfer and neonatal effects of propofol in caesarean section. *J Clin Pharm Ther*, 23, (1), 19-23.
- Sayin M, Gurgun GS, Sayin SS, Guvenc G, Yuceer N, 2019. Does the Anti-Migraine Drug Rizatriptan Affect Early Neural Tube Development in Chick Embryos? *Turk Neurosurg*, 29, (1), 106-9.
- Sayin M, Gurgun GS, Sayin SS, Guvenc G, Yuceer N, 2019. Does the anti-migraine drug rizatriptan affect early neural tube development in chick embryos? *Turk Neurosurg*, 29, 1.
- Sayin M, Simsek FE, 2019. Pregabalin Administration Induces Alterations in Neural Tube Development During Early Embryonic Stages. *Turk Neurosurg*, 29, 2.

- Schüttler J, Stoeckel H, Schwilden H, 1985. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients. *Postgrad Med J*, 61, 53.
- Schwieler L, Delbro D, Engberg G, Erhardt S, 2003. The anaesthetic agent propofol interacts with GABAB-receptors: an electrophysiological study in rat. *Life Sci*, 72, (24), 2793-801.
- Sensiate LA, Cerato Bispo AC, Guarido KL, Venice Freckleton JT-A, Sparça Salles MJ, 2017. Damage caused by exposure to propofol during gestation of mice. *Acta Sci Health Sci*, 39, 2.
- Sylvester GC, Khoury MJ, Lu X, Erickson JD, 1994. First-trimester anesthesia exposure and the risk of central nervous system defects: a population-based case-control study. *Am J Public Health*, 84, (11), 1757-60.
- Şeftalioğlu A, 2003. İnsan Embriyolojisi. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık, 4. Baskı s 169-81
- Tajchman SK, Bruno JJ, 2010. Prolonged Propofol Use in a Critically Ill Pregnant Patient. *Ann Pharmacother*, 44, (12), 2018-22.
- Temiz C, Temiz P, Demirel A, Sayin M, Umur AS, Ozer FD, 2009. Effect of sodium phenytoin concentration on neural tube development in the early stages of chicken embryo development. *J Clin Neurosci: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 16, (2), 307-11.
- Vanlersberghe C, Camu F, 2008. Propofol. In: *Modern Anesthetics*. Eds: Springer, p. 227-52.
- Varga T, Cravedi J, Fuzesi I, Varnagy L, 2002. Residues of fenitrothion in chick embryos following exposure of fertile eggs to this organophosphorus insecticide. *Rev Med Vet-Toulouse*, 153, (4), 275-8.
- Vatansever HS, Umur AŞ, Inan VS, Selçuki M, 2003. The Effects of Methotrexate on the Development of Neural Tube Defects in the Chick Embryo. *Turk J Vet Anim Sci*, 27, (5), 1119-25.
- Vuyk J, Sitsen E, Reekers M, 2015. Intravenous anesthetics. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Amsterdam: Elsevier, 854-9.
- Wolf T, Luepke N-P, 1997. Formation of micronuclei in incubated hen's eggs as a measure of genotoxicity. *Mutat Res-Gen Tox En*, 394, (1), 163-75.
- Wyettenbach C, Thompson S, 1985. The effects of the organophosphate insecticide malathion on very young chick embryos: Malformations detected by histological examination. *Am J Anat*, 174, 87-202.
- Xiong M, Li J, Alhashem H, Tilak V, Patel A, Pisklakov S, Siegel A, Ye J, Bekker A, 2014. Propofol exposure in pregnant rats induces neurotoxicity and persistent learning deficit in the offspring. *Brain Sci*, 4, (2), 356-75.
- Yılbaş S, Ayhan B, Akbay B, Karataş B, Akıncı SB, Sarıcaoğlu F, Aypar Ü, 2011. Mekanik Ventilatördeki Tavşanlarda Propofol İnfüzyonu İle Oluşan Metabolik ve Biokimyasal Değişikliklerde L-Karnitin Tedavisinin Etkileri. *J Turk Soc Intens Care*, 9:38-47
- Yu D, Jiang Y, Gao J, Liu B, Chen P, 2013. Repeated exposure to propofol potentiates neuroapoptosis and long-term behavioral deficits in neonatal rats. *Neurosci Lett*, 534, 41-6.
- Zhang P, Wang G, Lin Z, Wu Y, Zhang J, Liu M, Lee KKH, Chuai M, Yang X, 2017. Alcohol exposure induces chick craniofacial bone defects by negatively affecting cranial neural crest development. *Toxicol Lett*, 281, 53-64.



## 7. EKLER

### EK A: Etik Kurul Kararı



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
VETERİNER FAKÜLTESİ DENEY HAYVANLARI  
ÜRETİM VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
ETİK KURULU (SÜVDAMEK) KARARLARI



Toplantı Tarihi	29.03.2016	Toplantı Sayısı	2016/03	Karar Sayısı	2016/40
<p>S.Ü. Veteriner Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Emrah SUR tarafından sunulan <b>“Yumurtaya Verilen Propofol’ün Merkezi Sinir Sistemi Üzerindeki Embriyotoksik Etkilerinin Histolojik Yöntemlerle İncelenmesi”</b> başlıklı Tez Projesi başvurusu değerlendirilmiştir.</p> <p>Bu çalışmada anestezi pratiğinde yaygın olarak kullanılan bir intravenöz induksiyon ajanı olan Propofol’ün farklı dozlarının merkezi sinir sistemi üzerindeki embriyotoksik etkilerinin histolojik yöntemlerle belirlenmesi amaçlanmıştır.</p> <p>Başvuruda, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu (SÜVDAMEK) Yönergesi ilkelerine uyulduğuna, projenin araştırma etiği açısından <b>“Uygun olduğuna”</b> oy birliği ile karar verilmiştir.</p>					
 Prof. Dr. Nurcan DÖNMEZ Başkan			 Doç. Dr. Özgür ÖZDEMİR Başkan Yardımcısı		
 Prof. Dr. Mutlu SEVİNÇ Üye			 Doç. Dr. Serdar İZMİRLİ Raportör Üye		
Doç. Dr. Mustafa GARİP Üye (Katılmadı)		 Ayşegül KURTBEYOĞLU Konya Doğayı ve Hayvanları Koruma Derneği Üyesi		Salih Zeki ALPTEKİN Sivil Üye (Katılmadı)	

## 8. ÖZGEÇMİŞ

08.05.1981 tarihinde Elazığ'da doğdu. İlkokulu 1987-1992 yılları arasında Malatya 12 Eylül İlkokulu (sonradan ismi Mehmet Akif Ersoy İlköğretim Okulu olmuştur)'nda, ortaokul ve liseyi 1992-1999 yılları arasında Konya Meram Anadolu Lisesi'nde bitirdi. 1999 yılında kazandığı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesin'den 2005 yılında mezun oldu. 2005-2009 yılları arasında Konya' da pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 2009-2013 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'da ihtisas eğitimini tamamlayarak bu alanda uzman hekim oldu. Ocak 2014 - Aralık 2016 tarihleri arasında Konya Seydişehir Devlet Hastanesi'nde görev yaptı. 2015 yılında başladığı Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Adalet Yüksek Okulu'ndan 2018 yılında mezun oldu. Halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'da Öğretim Görevlisi Dr olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.