

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN FETUSLARINDA VE YENİDOĞANLARINDA
DEKSAMETAZONUN KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Hazırlayan
Fatma YILMAZ ÜNLÜ**

**Danışman
Prof. Dr. Erdoğan UNUR**

Yüksek Lisans Tezi

**Ağustos 2016
KAYSERİ**

**T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN FETUSLARINDA VE YENİDOĞANLARINDA
DEKSAMETAZONUN KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Hazırlayan
Fatma YILMAZ ÜNLÜ**

**Danışman
Prof. Dr. Erdoğan UNUR**

Yüksek Lisans Tezi

**Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TYL-2014-4685 nolu proje ile desteklenmiştir.**

**Ağustos 2016
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Fatma YILMAZ ÜNLÜ

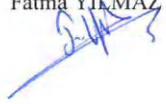
İmza:

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Sıçan Fetuslarında ve Yenidoğanlarında Dekametazonun Kemik Gelişimi Üzerine Etkileri” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Fatma YILMAZ ÜNLÜ



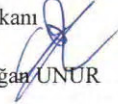
Danışman

Prof. Dr. Erdoğan UNUR



ABD Başkanı

Prof. Dr. Erdoğan UNUR



KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Erdoğan UNUR danışmanlığında Fatma YILMAZ ÜNLÜ tarafından hazırlanan “Sıçan Fetuslarında ve Yenidoğanlarında Deksametazonun Kemik Gelişimi Üzerine Etkileri” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

23.../09/2016

JÜRİ:

İMZA

Danışman: Prof. Dr. Erdoğan UNUR (Erciyes Üniv. Anatomi AD.)



Üye : Doç Dr. Tolga ERTEKİN (Erciyes Üniv. Anatomi AD.)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Seher YILMAZ (Bozok Üniv. Anatomi AD.)



ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 06.10.2016 tarih ve 749 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

06 / 10 / 2016

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Aykut ÖZDARENDELİ



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez çalışmam boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Erdoğan UNUR'a,

Anatomi Anabilim Dalında geçirdiğim süre boyunca yetişmemde büyük emekleri olan Anabilim Dalımızın değerli hocaları Prof. Dr. Kenan AYCAN, Prof. Dr. Nihat EKİNCİ, Prof. Dr. Harun ÜLGER, Doç. Dr. Niyazi ACER, Doç. Dr. Tolga ERTEKİN, Yrd. Doç. Dr. Mehtap NİSARİ ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Sağıroğlu'na,

Eğitimim boyunca ve bu çalışmayı yaparken benden emeğini esirgemeyen kıymetli arkadaşım Süheyla AKARGÖL'e, yüksek lisans öğrenimim süresince sıcak bir ortamda birlikte çalıştığımız yüksek lisans ve doktora öğrenimini yapan kıymetli tüm arkadaşlarıma,

Tezin deneysel aşamasında yardımlarını esirgemeyen Anatomi ailesinden olan arkadaşım Mustafa ÖZTÜRK'e,

Tezin yapılmasında katkıları olan DEKAM yöneticileri ile çalışanlarına, tez çalışmasına maddi destek veren Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Bugünlere gelmem için fedakârlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen ve üzerimde büyük emekleri olan sevgili annem ve babama, her türlü konuda beni destekleyerek yanımda olan ve emeğini esirgemeyen eşim Mustafa ÜNLÜ ve ailesine,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SIÇAN FETUSLARINDA VE YENİDOĞANLARINDA DEKSAMETAZONUN KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Fatma YILMAZ ÜNLÜ

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anatomi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Ağustos 2016
Danışman: Prof. Dr. Erdoğan UNUR**

ÖZET

Bu çalışmada, Deksa metazon (Dex) uygulanan gebe sıçanların fetuslarında ve yenidoğanlarında ortaya çıkacak iskelet sistemi değişikliklerinin ikili boyama yöntemi ile ortaya konması hedeflenmiştir.

Bu amaçla çalışmamızda 18 adet erişkin dişi Wistar-albino türü sıçan kullanıldı. 2 dişi ve 1 erkek sıçan aynı kafese konuldu ve gebe olan sıçanlar tespit edildi. Gebe sıçanlardan ilk olarak kontrol ve deney olmak üzere iki grup oluşturuldu. Sonrasında da her grup kendi içerisinde 3 alt gruba (doğum öncesi:18. gün, doğum günü:0. gün ve doğum sonrası:5. gün) ayrılarak toplamda 6 grup elde edildi. Her grupta 10 fetus veya yavru (toplam 60) bulunmaktadır. Deney grubuna gebeliklerinin 9., 11. ve 13. Günlerinde 100 µg/kg dozunda deksametazon (intramusküler) uygulanırken kontrol grubuna aynı günlerde ve aynı miktarda serum fizyolojik uygulandı. Gebeliğin 18. gününde kontrol ve deney grubundaki gebelerin fetusları sezeryanla alınarak 18 günlük fetus grubu oluşturuldu. Yeterli sayıya ulaşıncaya kalan gebe sıçanların doğum yapması beklenerek doğum günü ve 5 günlük yavru grupları elde edildi. Oluşturduğumuz bu gruplarda ki fetus ve yavruların öncelikle ağırlıkları ve baş-kıç uzunlukları tespit edildi. Daha sonra fetus ve yavrular, ikili iskelet boyama yöntemi kullanılarak kemik yapıları Alizarin Red S ile kırmızıya, kıkırdak yapıları da Alcian Blue ile mavi renge boyandı. Boyanmış olan fetus ve yavrulara ait ön ve arka ekstremita kemikleri (humerus, ulna, radius, femur, tibia ve fibula) öncelikle stereomikroskop altında incelendi ve fotoğrafları çekildi. Daha sonra ekstremitelere ait kemiklerin fotoğrafları Image J programı kullanılarak kemik uzunlukları ve kemikleşen alanların uzunlukları ölçüldü. Son olarak ölçülen kemiklere ait veriler SPSS programında değerlendirildi.

Kontrol ve deney grubuna ait fetus ve yavruların boy ve ağırlıkları arasında farkın olmadığı tespit edildi. 18 günlük kontrol ve deney grubuna ait fetusların kemik uzunlukları arasında fark bulunmazken, kemikleşmenin başladığı bölgenin

uzunluklarına baktığımızda deney grubunda anlamlı azalmalar ortaya çıktı ($p<0.05$). Doğum gününe ait deney grubu yavrularının kemik uzunlukları ve kemikleşen bölge uzunluklarının kontrol grubundan daha büyük olduğu tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). 5 günlük kontrol ve deney gruplarına ait yavru sıçanlarda ise kemik uzunlukları ve kemikleşen bölge uzunlukları arasında fark görülmezken deney grubuna ait yavrularda boyun ve sırt bölgesinde yağ dokusunun fazlalığı dikkati çekti.

Bu verilere göre, gebelik sırasında kullanılan deksametazon'un iskelet sistemi üzerindeki etkisinin geçici olduğu, ilacın vücuttan atılması ile doğru orantılı olarak etkisinin ortadan kalktığı tespit edildi. Bununla birlikte kemikleşmenin tamamlanmasından sonra ilacın boyun ve sırt bölgesinde yağlanmaya sebep olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Sıçan, deksametazon, kemikleşme.

EFFECTS OF DEXAMETHASONE ON BONE DEVELOPMENT IN RAT FETUSES AND NEONATES

Fatma YILMAZ ÜNLÜ

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Anatomy

Post Graduate Thesis, August 2016

Consultant: Prof. Dr. Erdoğan UNUR

ABSTRACT

In this study, we aimed to demonstrate effects of dexamethasone(Dex) on Dex administered rat fetuses and neonates skeletal system with double skeleton staining method.

This purpose, we used 18 adult female Wistar-albino rats. 2 female and 1 male rat were put in the same cage and pregnant rats were identified. Pregnant rats distributed into control and experiment groups. Each group was divided into 3 subgroups afterward (18th day of birth, the day of birth and, 5th day after birth) to a total of 6 groups. Each group had 10 neonates or fetuses (total of 60). Dexamethasone was administered to experiment group rats; 9th, 11th and 13th day of gestation whereas saline administered to control group with the same dosage on same dates. Pregnant rat fetuses were delivered by caesarean section on the 18th day of gestation and 18th-day fetus group was made. Once sufficient number is met, we waited for remaining pregnant rats delivery and made the day of birth and 5th day of birth groups. First, length and weight of fetuses and neonates were measured. After that, they were analyzed with double skeleton staining method, bone structures were painted red with Alizarin Red S and cartilage structures were painted blue with Alcian Blue. Painted rat fetuses' and neonates' front and back extremities (humerus, ulna, radius, femur, tibia, and fibula) were analyzed under the stereomicroscope and photographed. Bone lengths and ossified area length of extremity bone photographs were measured with Image J program. Lastly, data of measured bones were analyzed with SPSS program.

There was no difference in fetuses and neonate rats between experiment and control group for length and weight. While there was a significant difference for ossification between 18-day experiment and control groups ($p<0.05$), there was no difference in

bone lengths. At the day of birth, neonates in the experiment group were larger than the control group for bone length and ossification zone length, and there was a statistically significant difference ($p<0.05$). There was no difference in bone length and ossification zone length in 5- day experiment and control groups but excess adipose tissue on neck and back of neonates is noticed.

According to these data, prenatal dexamethasone's effect on the skeletal system is temporary, drug loses its effect as it's eliminated. Along with that, after ossification is completed, the drug causes fat deposition on the neck and back region.

Keywords: Rat, dexamethasone, ossification.

İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
ONAY :	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KIKIRDAK DOKUSU	3
2.1.1. Perikondrium	5
2.1.2. Elastik Kıkırdak.....	5
2.1.3. Fibröz kıkırdak	6
2.1.4. KIKIRDAK DOKUNUN GELİŞİMİ VE BÜYÜMESİ	7
2.1.4.1. İntertisyel Büyüme:	8
2.1.4.2. Apozisyonel Büyüme.....	8
2.1.5. KIKIRDAKTA GÖRÜLEN BOZUKLUKLAR.....	9
2.1.6.KIKIRDAĞIN YENİLENMESİ (KIKIRDAK REJENERASYONU)	9
2.2. KEMİK DOKU	9
2.2.1. KEMİK MATRİKSİ.....	10
2.2.2. PERİOSTEUM VE ENDOSTEUM	10

2.2.3. KEMİK HÜCRELERİ.....	11
2.2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler:	11
2.2.3.2. Osteoblastlar	12
2.2.3.3. Osteositler	12
2.2.3.4. Osteoklastlar	13
2.2.4. KEMİK ÇEŞİTLERİ.....	14
2.2.4.1. Primer Kemik Dokusu	14
2.2.4.2. Sekonder Kemik Dokusu:.....	15
2.2.4.2.1. Kompakt (sert) Kemik:	15
2.2.4.2.2. Süngerimsi (spongiöz) Kemik	17
2.2.5. KEMİĞİN OLUŞUMU	17
2.2.5.1. İntramembranöz Kemikleşme.....	18
2.2.5.2. Endokondral Kemikleşme	19
2.2.6. KEMİĞİN BÜYÜMESİ VE YENİDEN ŞEKİLLENMESİ	21
2.2.7. KEMİK KIRIKLARININ ONARIMI.....	21
2.3. SIÇANLARDA İSKELET SİSTEMİ GELİŞİMİ.....	23
2.3.1. SIÇANLARIN İSKELET SİSTEMİ.....	27
2.4. İLAÇLARIN TERATOJENİK ETKİSİ.....	31
2.4.1. İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması	32
2.5. KORTİKOSTEROİDLER	33
2.5.1. KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİLERİ	33
2.5.1.1. Karbonhidrat Metabolizması	33
2.5.1.2. Protein Metabolizması	33
2.5.1.3. Lipit Metabolizması:	34
2.5.1.4. Antiinflamatuvar Etki Mekanizması:	34
2.5.1.5. İmmunosupresif Etki:	34

2.5.1.6. Santral Sinir Sistemi Etkileri:	34
2.5.1.7. Böbrekler Üzerine Etkileri (Elektrolit ve Su Dengesi):..	35
2.5.1.8. Kardiyovasküler Etkiler.....	35
2.5.1.9. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri:	35
2.5.1.10. Kemikler ve Kalsiyum Metabolizması:	35
2.6. DEKSAMETAZON (DEX)	36
2.6.1. Deksametazonun Gebelikte Kullanımı:.....	36
2.7. FETAL İSKELET SİSTEMİNİN BOYANMASI	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Deney Hayvanlarının Seçimi ve Çiftleştirilmesi.....	40
3.2. İLAÇ UYGULAMASI.....	41
3.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI.....	41
3.3.1. 18 Günlük Kontrol ve Deney Grupları:.....	41
3.3.2. Doğum Günü Kontrol ve Deney Grupları:	42
3.3.3. 5 Günlük Kontrol ve Deney Grupları:.....	42
3.4. FETUS VE YAVRU SIÇANLARIN BOYANMASI.....	43
3.5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
4. BULGULAR	47
4.1. MORFOLOJİK BULGULAR.....	47
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	67
6. KAYNAKLAR	74
EKLER	
ÖZ GEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

H-E	: Hematoksilen - Eozin Boyama
FDA	: Food and Drug Administration
PTH	: Parathormon
Dex	: Deksametazon
DEKAM	: Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
gr	: Gram
kg	: Kilogram
dk	: Dakika
µg	: Mikro gram
ml	: Mililitre
IM	: Intramusküler
KOH	: Potasyum hidroksit
Ort	: Ortalama
S.S	: Standart Sapma

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Sıçan embriyolarında gelişimsel sınıflama (7,21).	24
Tablo 3.1. İkili İskelet Sistemi Boyama Yöntemi.....	44
Tablo 4.1. Fetus gruplarına ait boy (baş-kıç uzunluğu) verileri.....	48
Tablo 4.2. Fetus gruplarına ait ağırlık (gr) verileri.	48
Tablo 4.3. Kontrol ve Deney Grubuna Ait İstatiksel Veriler.	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hyalin kıkırdak, gelişmekte olan kemik. Hematokxylin-eosin Boyama (H-E). Küçük büyütme (14).	4
Şekil 2.2.	Elastik kıkırdak matriksinin ışık mikroskobu fotoğrafı. Hücreler boyanmamıştır. Rezorsin boyası. Orta büyütme (14).	6
Şekil 2.3.	Fibröz kıkırdak. Discus intervertebralis, H-E, yüksek derecede büyütme (15).	7
Şekil 2.4.	Hyalin kıkırdağın gelişimi. A. Kıkırdağın başlangıcı. B. Çoğalmış mezenkim hücreleri. C. Matriks oluşumuyla uzaklaşmış kondroblastlar. D. Kıkırdak hücrelerinin bölünmesiyle oluşan izogen gruplar (14).	8
Şekil 2.5.	Kompakt kemiğin yapısını gösteren şematik çizim (16).	11
Şekil 2.6.	Osteoblast ve osteositlerin görünümü. H-E. Büyütme x 150 (19).	13
Şekil 2.7.	Köpek fetusu çene kemiğinde, osteoklastların ve osteoblastların yerleşimi. H-E. Büyütme x 95 (19).	14
Şekil 2.8	Primer kemik dokusunun gelişimi (16).	15
Şekil 2.9.	Kompakt kemik (Longitudinal kesit). Küçük büyütme (15).	16
Şekil 2.10.	Kompakt kemik, (Transvers kesit). Küçük büyütme (15).	16
Şekil 2.11.	Süngerimsi kemik (transvers kesit), H-E (15).	17
Şekil 2.12.	İntramembranöz kemikleşmenin başlangıcı (14).	19
Şekil 2.13.	Kıkırdak model üzerine endokondral kemikleşmenin oluşumu (14).	20
Şekil 2.14.	Kıkırdak model üzerine endokondral kemikleşme ile ikincil kemikleşme merkezinin oluşumu (14).	21
Şekil 2.15.	Kırılmış bir kemiğin periosteal ve endosteal hücre proliferasyonu ile onarımı (14).	22
Şekil 2.16.	Rat iskelet sistemi görünümü (7).	30
Şekil 3.1.	Anne sıçanlara sezeryan uygulama aşamaları. A. Anne sıçana eter uygulaması. B. Karın ön duvarının alkol ile temizlenmesi. C. Karın ön duvarının açılması. D. Fetusların plesanta ile birlikte disekte edilmesi.	43

Şekil 3.2. Asetonda 3 gün bekletildikten sonra derisi soyulan, iç organları ve gözleri çıkarılan deney grubu yenidoğan ve 5 günlük yavru grubuna ait sıçan görüntüleri.....	44
Şekil 3.3. İşlemi biten fetus ve yavru sıçanlar ayrı kaplarda saf gliserinde saklanması.....	46
Şekil 4.1. Fotoğraf çekimlerinde klavuz cetvelin kullanımı ve boyama işlemi tamamlanmış kontrol grubuna ait 18 günlük fetusun görünümü.....	49
Şekil 4.2. 18 günlük deney grubuna ait humerus’da kırıkta yıkımına bağlı süngerimsi görünüm.....	51
Şekil 4.3. 18 günlük fetus humerus’una ait primer kemikleşme merkezinin görünümü. a: 18 günlük kontrol grubu, b: 18 günlük deney grubu.....	51
Şekil 4.4. 18 günlük fetus ulna ve radius’a ait primer kemikleşme merkezinin görünümü. a: 18 günlük kontrol grubuna ait ulna ve radius, b: 18 günlük deney grubuna ait ulna ve radius.....	52
Şekil 4.5. 18 günlük deney grubu fetusuna ait ulna ve radius’un görünümü.....	52
Şekil 4.6. Kontrol ve deney grubuna ait primer kemikleşme merkezinin görünümü. a: Kontrol grubuna ait femur, b: Kontrol grubuna ait tibia, c: Kontrol grubuna ait fibula, d: Deney grubuna ait femur, e: Deney grubuna ait tibia, f: Deney grubuna ait fibula.....	54
Şekil 4.7. 18 günlük deney grubu fetusuna ait kemiklerde kırıkta yıkımına bağlı süngerimsi görünüm.....	54
Şekil 4.8. Doğum günü yavrularına ait humerus’un görünümü. a: Kontrol grubu, b: Deney grubu.....	57
Şekil 4.9. Doğum günü yavrularına ait ulna ve radius’un görünümü. a: Kontrol grubu, b: Deney grubu.....	58
Şekil 4.10. Doğum günü deney grubu yavruya ait femur’un görünümü.....	59
Şekil 4.11. Doğum günü yavrularına ait tibia ve fibula’nın görünümü. a: Kontrol grubu, b: Deney grubu.....	60
Şekil 4.12. 5 günlük deney grubuna ait boyanmış yavruya şeffaflaşmayan yağ dokusunun görünümü.....	61
Şekil 4.13. 5 günlük yavrulara ait humerus’un görünümü. a: Kontrol grubu, b: Deney grubu.....	62

Şekil 4.14. 5 günlük yavrulara ait ulna ve radius'un görünümü. a: Kontrol grubu, b: Deney grubu.	63
Şekil 4.15. 5 günlük yavrulara ait femur'un görünümü. a: Kontrol grubu, b: Deney grubu.	64
Şekil 4.16. 5 günlük yavrulara ait tibia ve fibula'nın görünümü.....	65

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar gebelik döneminde alındıklarında fetal dolaşıma geçerek fetusta malformasyonlara neden olurlar. Embriyogenezis döneminde meydana gelen gelişim bozukluğunun doğumla ortaya çıkması konjenital malformasyon olarak adlandırılır. Konjenital malformasyonlar, bebek doğar doğmaz saptanan ve yaşamla ilgili işlevleri bozan, ciddi sakatlıklara ve hatta ölüme yol açan prenatal kökenli yapısal anomalilerdir.

Gebelik, sağlıklı şekilde geçirilmesi gereken bir dönem olsa da anne adayında daha önceden bulunan kronik rahatsızlıklar veya gebelik döneminde ilk defa ortaya çıkan rahatsızlıklar ilaç kullanımını gerekli hale getirebilir. Bu nedenle gebelikte kullanılan ilaçların teratojenik etkileri ilacın sadece kimyasal ve farmakolojik özelliklerine bağlı olmakla kalmaz. Bununla beraber embriyonun gelişme dönemine, genetik hassasiyetine ve annenin fizyopatolojik durumuna da bağlıdır (1,2).

Embriyonun teratojenik etkenlerden zarar görmesinin nedenlerinden biride kimyasal maddelerin detoksifikasyonundan sorumlu enzimatik sistemlerin immatür olmasıdır. Bir başka nedeni ise toksik maddelerin atılımını sınırlayan böbreklerinde görevini yapamaması ilaçların zararlı etkilerine karşı fetüsün zarar görmesine neden olur (1,2).

İnsanlarda güçlü teratojenik etkiye sahip olduğu bilinen ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, bazı antiepileptik ilaçlar, antitiroid ilaçlar, talidomid, bazı antibiyotikler, yüksek doz A vitamini ve sentetik retinoidler olarak sınıflandırılmıştır (3).

Kortikosteroidler günümüzde antiinflamatuvar, antialerjik ve immunosupresif etkileri başta olmak üzere en sık kullanılan ilaçlardır. Kullanıldıkları hastalıklarda kısa zamanda güçlü etki gösterirler; ancak yüksek dozda ve uzun süreli kullanıldıklarında da ciddi yan etkiler oluşturlar. Deksametazona (Dex) antiinflamatuvar, immünosüpresif,

antiromatizmal ve antialerjik etkili kortikosteroid bir ilaçtır. Gebelerde plasentadan çok kolay geçerek fetusa ulaşır. Deney hayvanları üzerindeki aksine sonuçlara rağmen, gebe kadınlarda tedavinin teratojen etki yapmadığı saptanmıştır. Bununla beraber bu ilaçlar gebelerde düşük dozda kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Dex uygulanan kişilerde maternal kemik oluşumunun geçici olarak baskılandığı sonrasında ise ilacın etkisinin ortadan kalkmasıyla kemik oluşumunun eski halini aldığı görülmüş. Gebelik sırasında alınımında ise gebelerde erken doğumu önlediği ve erken doğan bebeklerde solunum zorluğunu azalttığı görülsede fetal kemik gelişiminde geriliğe ve yenidoğanda düşük doğum ağırlığına neden olduğu tespit edilmiştir (4,5,6).

İskeleti oluşturan kemik ve kırıkdağların farklı boyalar ile farklı renklerde ya da aynı rengin farklı tonlarında boyanması işlemine ikili iskelet boyaması denir. İkili iskelet boyamaları teratolojik çalışmalarda ve gelişimsel çalışmalarda kullanılmaktadır. Teratolojik çalışmalarda çeşitli kimyasal maddelerin veya fiziksel etkenlerin iskelet sistemi üzerindeki etkilerine bakılır. İskelet sistemi üzerinde etkisi araştırılan teratojenik maddeler, fetuslar terme ulaştığında iskelet sistemleri boyanarak malformasyona neden olup olmadığına bakılır. Gelişimsel çalışmalardaki amaç ise ya düşük sonucu elde edilen embriyoda ya da teratolojik çalışmalarda tercih edilen fetuslarda gelişimlerinin farklı evrelerinde ikili iskelet boyaması yapılarak, iskelet sisteminin gelişimi incelenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar; gelişim bozukluklarının tanısında, hastalıkların takibinde, sağlıklı büyüme periyodunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (7,8).

Çalışmamızda; Dex uygulanan gebe sıçanların fetuslarında ve yenidoğanlarında ortaya çıkacak iskelet sistemi değişikliklerinin ikili iskelet boyama yöntemi ile ortaya konması hedeflenmiştir. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçların bu ilaçların klinikte kullanılması sırasında ortaya çıkacak problemlerin anlaşılmasına katkı sağlayacağını ümit ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KIKIRDAK DOKUSU

Organizmanın iskelet yapısının düzenlenmesinde ve hareketinde ona destek sağlayacak olan kıkırdak dokusu bağ dokusunun özelleşmiş bir şeklidir. Embriyonun mezenşimal yapılarından gelişir (9,10).

Kıkırdak doku yarı sert yapısı ile tipiktir ve bu yapısına rağmen belirli derecede esneme yeteneğine sahip olması dokunun mekanik zorlamalara karşı koymasına olanak sağlar. Esnek ve düzgün yüzeyli olması eklem yüzeylerinde darbe emiciliği ve kayganlığı sağlayarak kemik hareketlerini kolaylaştırır. Aynı zamanda kıkırdak doku yumuşak dokulara desteklik sağlar. Embriyonel dönemde tüm iskelet yapısı kıkırdak dokudan yapılıdır ve kıkırdağın çok hızlı büyüme özelliğinin olması fetal iskeletin gelişmesi için uygun bir yapıya sahiptir. Gelişimle birlikte iskelette, kıkırdağın yerini kemik doku almaya başlar ancak iskeletin bir kısmı kıkırdak halinde kalır. Ayrıca kıkırdak dokusu doğum öncesi ve sonrası dönemlerde uzun kemiklerin büyüme ve gelişmelerinde büyük rol oynar (11,12).

Kıkırdak doku kan damarları içermez ve besin ihtiyacını çevre bağ dokusu içerisinde yer alan kan damarlarından veya eklemlerde sinoviyal sıvıdan difüzyon yoluyla sağlar. Ayrıca kıkırdak dokusunun lenfatik damarları ve sinirleri de yoktur. Dokunun sinirsel uyarılması perikondrium içerisinde dağılmış sinir sonlanmalarıyla sağlanır (9,12).

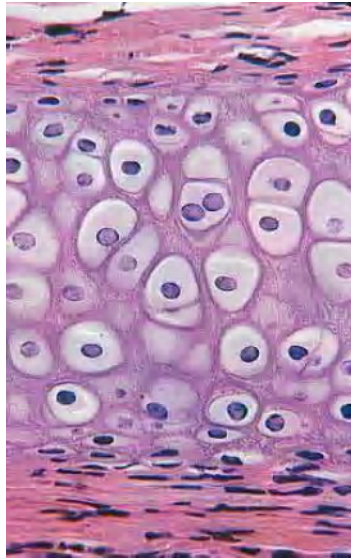
İnsan vücudunun değişik fonksiyonel ihtiyaçlarına ve matriks yapısının karakterine göre 3 çeşit kıkırdak bulunmaktadır.

2.1.1. Hyalin kıkırdak

İnsanlarda en yaygın bulunan kıkırdak tipidir. Taze hyalin kıkırdak mavimsi beyaz renkte olup yarı saydamdır. Fetusta zamanla yerini kemik alıncaya kadar geçici iskelet görevini yapar. Bu geçici iskelet daha sonra ortaya çıkacak kemik dokunun ilk taslağı olup endokondral kemikleşmeyle kemik dokusuna dönüşür. Endokondral kemikleşme büyüme sürecinin sonu olan ergenlik çağına kadar epifiz plağı olarak kalır. Epifiz plağı büyümekte olan uzun kemiklerin diyafizleri ile epifizleri arasında, kemiğin uzamasından sorumludur (12,13).

Hyalin kıkırdağın matriksinin büyük bir çoğunluğunu su ve bu su içerisine gömülü kıkırdak dokusunu oluşturan diğer maddeler oluşturur. Bu maddelerin yaşlılıkla azalması su bağlama kapasitesinin değişmesine neden olur. Bu durum kıkırdağın esnek yapısının bozulmasına yol açar. Yani çok miktardaki su, darbeleri emici veya biyomekanik bir yay gibi davranır (11,14).

Erişkinlerde hyalin kıkırdak; eklem yüzeylerinde, solunum yollarının duvarlarında (burun, gırtlak, nefes borusu ve bronşlar) ve kaburgaların sternuma bağlandıkları yerlerde bulunurlar (Şekil 2.1) (12,13).



Şekil 2.1. Hyalin kıkırdak, gelişmekte olan kemik. Hematokxylin-eosin Boyama (H-E). Küçük büyütme (14).

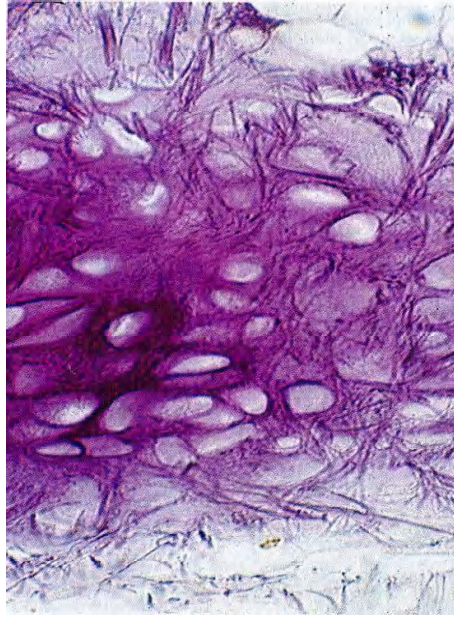
2.1.1.1. Perikondrium

Eklem kıkırdağı hariç tüm hyalin kıkırdaklar perikondrium adı verilen yoğun bağ dokusundan yapılmış bir örtü ile kaplıdır. Perikondrium, kıkırdağın büyümesi ve bakımı için gereklidir. Kıkırdağı tamamen saran ve çevre dokularla bağlantısını sağlayan perikondrium, kıkırdağın beslenmesini difüzyonla sağlar. Ayrıca çok erken yaşlar dışında kıkırdak hasarında da, kıkırdağın normal veya skar dokusu ile onarımı perikondriumun aktifleşmesi ve farklılaşması ile gerçekleşir (11,14).

2.1.2. Elastik Kıkırdak

Elastik kıkırdak, hyalin kıkırdağın şekilsiz temel maddesine ilave olarak yoğun ağlar şeklinde elastik fibriller içerir. Bu özelliği sayesinde elastik kıkırdak hyalin kıkırdaktan daha esnektir. Taze haldeyken elastik liflerin elastini sayesinde opak ve sarımsıdır. Hyalin kıkırdakta olduğu gibi elastik kıkırdakta da perikondrium vardır. Elastik fibriller perikondrium yakınında az miktarda, kıkırdağın iç kısmında ise yoğun ağlar şeklindedir (Şekil 2.2). Hücre çoğalmaları hyalin kıkırdağa nazaran azalmıştır fakat yaşlanmayla kalsifiye olan hyalin kıkırdaktan farklı olarak, elastik kıkırdağın matriksi kalsifiye olmaz. Ayrıca elastik kıkırdak, herhangi bir kuvvet karşısında şekil değiştirir ve kuvvet ortadan kalktığında hemen eski haline geri döner (9,13).

Elastik kıkırdak, larinksin bazı kıkırdakları (processus vocalis, cartilago epiglottica ve cartilago cuneiformis), Östaki borusu, dış kulak yolu ve dış kulak gibi elastikiyet gerektiren bölgelerde bulunur (9,11).



Şekil 2.2. Elastik kıkırdak matrisinin ışık mikroskobu fotoğrafı. Hücreler boyanmamıştır. Rezorsin boyası. Orta büyütme (14).

2.1.3. Fibröz kıkırdak

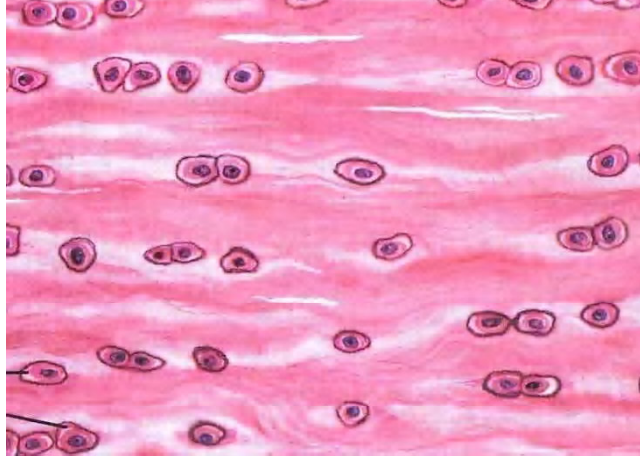
Yapısal olarak fibröz kıkırdak, yoğun bağ dokusu ile hiyalin kıkırdak arası bir dokudur. Her zaman yoğun bağ dokusu ile ilişkidir ve bu iki doku aralarındaki sınır belli değildir, çünkü fibröz kıkırdağın perikondriumu yoktur. Fibröz kıkırdak, hiyalin kıkırdağın aksine ışık geçirmez, opaktır. Taze haldeyken grimsi beyaz renkte görünmesinden dolayı beyaz kıkırdak da denir (11,13).

Fibröz kıkırdağın hücreleri çoğunlukla uzun sıralar halinde, tek tek veya izogen gruplar halindedir. Fibröz kıkırdağın matrisi kollajen tip I den zengin olduğu için asidofiliktir. Matrisindeki tip I kollajenlerin güçlü bir ağ yapması, fibröz kıkırdağın daha kuvvetli darbelerle karşı hiyalin kıkırdaktan daha da dayanıklı hale gelmesini sağlar.

Fibröz kıkırdakta hücre çoğalması hemen hemen yok gibidir, bu nedenle hasara uğradıklarında onarılması zordur. Hücre sayısı diğer kıkırdaklara göre azdır. Fibröz kıkırdağın lifleri ya hücre grupları arasında düzensiz demetler halinde ya da hücre kolonlarına paralel şekilde yerleşmişlerdir. Liflerin bu şekilde yerleşimi fibröz kıkırdağa etki eden kuvvetlerin yönüne bağlıdır ve etki eden kuvvetin yönüne paralel olarak yerleşirler (Şekil 2.3) (11,13,14).

Fibröz kıkırdak, vücutta discus intervertebralis, symphysis pubica, art. sternoclavicularis, art. radiocarpalis ve art. temporamandibularis'te discus articularis

olarak bulunur. Ayrıca tendonların kemiğe tutunduğu bölgelerde ve art. genus'da meniscus'larda fibröz kıkırdak bulunur (11,13,14).



Şekil 2.3. Fibröz kıkırdak. Discus intervertebralis, H-E, yüksek derecede büyütme (15).

2.1.4. KIKIRDAK DOKUNUN GELİŞİMİ VE BÜYÜMESİ

Kıkırdak yapı döllenmeden sonraki 5. haftadan itibaren embriyoda görülmeye başlar. İlk olarak perikondrium denilen bağ doku içerikli örtü altında mezenşim hücreleri gruplar oluştururlar. Bu gruptaki hücreler mitoz bölünmeler geçirerek scleroblast'a farklılaşırlar ve kollajen lifleri sentezlemeye başlarlar. Bu dönemde ara maddede artış görülür ve mezenşimal kıkırdak gelişir (10).

Hücre uzantılarına sahip olan mezenşimal hücreler uzantılı yapılarını kaybeder, daha küresel yapıya sahip olan kondroblastlara dönüşürler. Kondroblastlar gelişir ve matriksi sentezler. Matriks veya ara madde arttıkça hücreler birbirinden uzaklaşır ve her biri kendi salgı ürünleriyle çevrelenir (Şekil 2.4). Her kıkırdak hücrenin içinde gruplanarak yerleştiği bu alana laküna adı verilir. Kondroblastların laküna içinde gelişip farklılaşarak kondrositlere dönüşürler. Kondrositler matriks materyalinin devamlılığını sağlarlar (9,10).

Kıkırdak dokunun gelişim sürecinde üçüncü bir hücre tipi daha gözlemlenir. Bu hücre çok çekirdekli kondroblastlardır. Kondroblastlar, kıkırdak matriksin ve yaşlı hücrelerin ortamdan uzaklaşmasını sağlarlar. Bu hücreler kemik hücrelerindeki osteoklastlara benzerler (9).

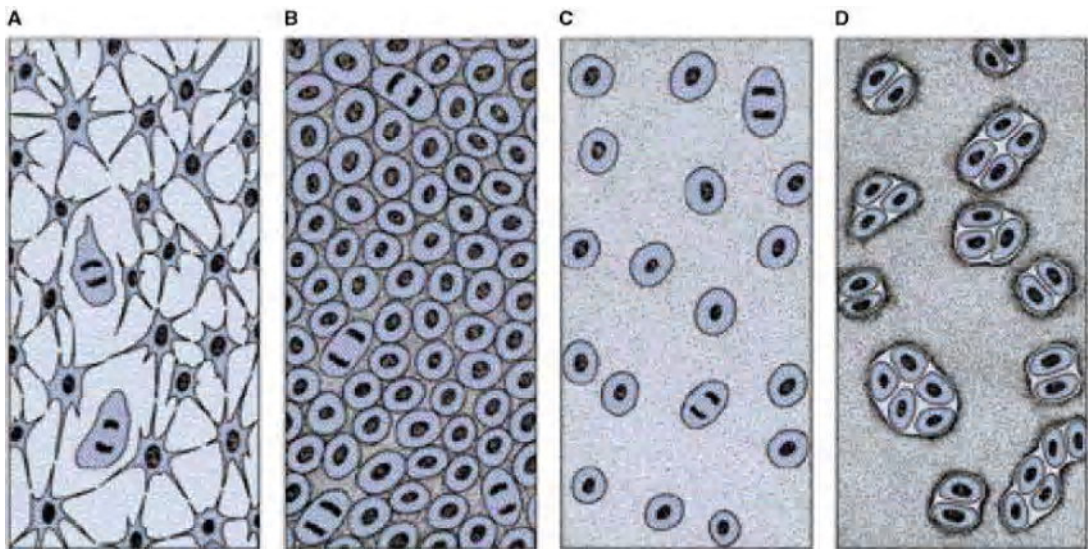
Kıkırdak iki farklı mekanizma ile büyür. Büyüme ya kondrositlerin bölünerek çoğalmaları ya da perikondriumdaki hücrelerin farklılaşmasıyla olur. Her iki büyümede de matriks sentezi yapılır (13).

2.1.4.1. İntertisyel Büyüme

Kıkırdak matriksi kemik matriksi gibi sert değildir, böylece içindeki kondrositlerin mitozla bölünerek çoğalmalarına ve izogen grup oluşturmalarına uygundur. Kondrositlerin proliferasyonu intertisyel büyümeye neden olur. İntertisyel büyüme sadece kıkırdak oluşumunun erken zamanlarında matriksi içerden genişleterek doku kitlesini artırır. İntertisyel büyüme uzun kemiklerin epifiz plaklarında ve eklem kıkırdağında görülür. Eklem kıkırdağında perikondrium olmadığı için eklem yüzeyine yakın yerlerdeki yıpranan hücre ve matriksin yenilenmesi de bu yolla olur. Aynı zamanda intertisyel büyüme, kıkırdaktan oluşan kemik modelin yapılabilmesi için de endokondral kemikleşmede önemli role sahiptir (13,14).

2.1.4.2. Apozisyonel Büyüme

Perikondriumdaki kondroblastlar çoğalarak etraflarını matriksle sararlar ve kondrositlere dönüşürler. Kondrositler kıkırdağa katılırlar. Bu durumda kıkırdak apozisyonla çevresel olarak büyür. Kıkırdak büyümesi, kontrollü bir süreç olup kıkırdağın yaşamı boyunca sürer (13,14).



Şekil 2.4. Hyalin kıkırdağın gelişimi. A. Kıkırdağın başlangıcı. B. Çoğalmış mezenkim hücreleri. C. Matriks oluşumuyla uzaklaşmış kondroblastlar. D. Kıkırdak hücrelerinin bölünmesiyle oluşan izogen gruplar (14).

2.1.5. KIKIRDAKTA GÖRÜLEN BOZUKLUKLAR

Kıkırdak dokusunda en sık görülen dejenerasyon yaş ilerledikçe artan matriks kalsifikasyonudur. Kalsifikasyonda ilk önce kıkırdak hücrelerinin boy ve hacimlerinde artış görülür. Bunu takiben kıkırdak hücreleri bozularak ölür. Kalsifikasyon, gerileme tipi bir değişiklik olmasına rağmen, bazı kıkırdaklarda görülen normal işleyiş tarzıdır. Yani bu olay uzun kemiklerin gelişiminde normal olarak ortaya çıkar (11,12,13).

Kıkırdak dokusunda sıkça rastlanan diğer olay ise, asbestiform dejenerasyonudur. Bu olayda, kıkırdağın iç kısımlarındaki hücrelerde sayıca azalma görülmeye başlar ve kıkırdak dokusu içinde yer yer kalın, anormal kollajen lif kümelenmeleri oluşur (11,12,13).

2.1.6. KIKIRDAĞIN YENİLENMESİ (KIKIRDAK REJENERASYONU)

Kıkırdak dokusunun yenilenmesi çok erken yaşlar dışında sınırlıdır. Rejenerasyon, perikondrium ile gerçekleşir. Herhangi bir nedenle kıkırdak hasar gördüğünde ya da kırıldığında, perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğrayan bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdak dokusu oluşturur (11,12).

Hasara uğrayan bölge geniş çapta ise perikondrium bu alanda yeni kıkırdak dokusu oluşturmaz yerine yeni kıkırdağın oluşacağı yere yoğun bağ dokusundan bir skar dokusu yapar (11,12).

2.2. KEMİK DOKU

Kemik, insan vücudunun en sert ve kıkırdaktan sonra darbelere karşı en dayanıklı dokusudur. Ayrıca yetişkin iskeletin en önemli yapı taşı olan oluşturan bağ dokusunun özelleşmiş bir şeklidir. Kas ve tendonların tutunma yerleri olan kemikler, çizgili kas kasılmalarının doğurduğu kuvvetleri arttırarak hareket etmeye yardımcı olur. Kranium ve thoraks boşluklarındaki hayati organları korur ve yumuşak dokulardan meydana gelmiş yapıları destekler. Kan hücrelerinin yapıldığı kemik iliğine de yataklık eder (9,12).

Ayrıca kemik, bu mekanik işlevlerinin yanı sıra organizmanın kalsiyum, fosfat ve diğer iyonlarını depo eder. Bu iyonların serbest hale getirilmesi ya da depolanması vücut sıvılarındaki konsantrasyonuna ve çeşitli büyüme faktörleri ile hormonlara bağlı olarak gerçekleşir(9,12).

2.2.1. KEMİK MATRİKSİ

Kemik matriksi, organik ve inorganik bileşiklerden oluşur.

Organik madde: Organik matriks, şekilsiz temel madde ve bağ dokusu liflerinden oluşur. Bağ doku lifleri Tip I kollajen liflerinden, şekilsiz temel madde ise proteoglikan toplulukları ve bazı özel yapısal glikoproteinlerden oluşur. Glikoproteinler, kalsiyumun bağlanmasında etkili olan karboksiglutamik asit içerirler. Böylece kemik matriksinin kalsifikasyonunu başlatır. Vücudun diğer tip I kollajene sahip dokularında bu özel glikoproteinler bulunmadığından kalsifikasyon gerçekleşmez (9,12,13).

Gelişmiş bir kemik dokusunda kollajen lifler birbirine paralel ve aralarında gözenekler oluşacak şekilde yerleşirler. Bu gözeneklere de hidroksiapatit kristalleri farklı yönlerde yerleşir. Bu yapı sayesinde kuvvetler farklı yönlere dağılır ve kemik daha sağlam yapıya sahip olur. Yani kemiğe sağlamlığı kollajen lifler, sertliği hidroksiapatit kristalleri sağlar (9,12,13).

Kollajenden zengin dekalsifiye edilmiş kemik, kollajen boyaları ile koyu olarak boyanır. Kemik doku dekalsifiye olduktan sonra şeklini korur ama tendon kadar esnek hale gelir. Büyük bir kısmı kollajenden oluşmuş kemik dokunun organik kısmı çıkarıldığında da kemiğin orijinal şekli bozulmaz fakat kemik kolayca kırılabilir hale gelir (9,12,13).

İnorganik madde: Kemiğin kuru ağırlığının %50'sini oluşturur. İnorganik matriksin çoğunluğunu kalsiyum ve fosfat oluşturur. Ayrıca bikarbonat, magnezyum, potasyum, sodyum ve sitrat da bulunur. Kemik matriks içerisinde kalsiyum ve fosfor birleşerek hidroksiapatit kristallerini oluşturur. Hidroksiapatit kristalleri kollajen liflerle sarılıp, etrafı su ve iyonlardan oluşmuş bir tabakayla çevrilidir. Hidratasyon kabuğu adı verilen bu tabaka vücut sıvılarına iyon değişiminde kolaylık sağlar (9,12,13).

2.2.2. PERİOSTEUM VE ENDOSTEUM

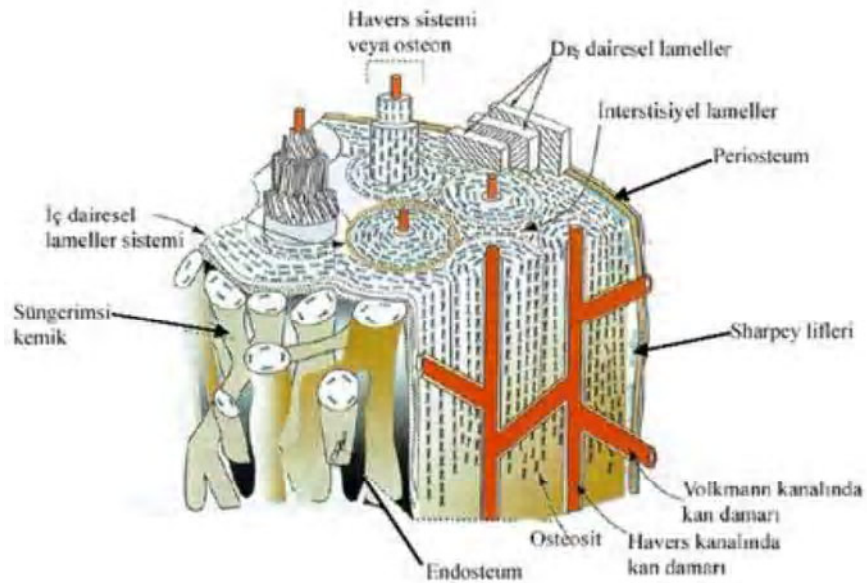
Kemiğin iç ve dış yüzeylerini kaplayan, bağ dokusu lifleri ve kemiği oluşturan hücrelerden oluşan örtü şeklindeki kemik zarlardır. Bu zarlardan dışta bulunan tabakaya periosteum, içte bulunan tabakaya da endosteum adı verilir. Kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için periosteum ve endosteum gereklidir (Şekil 2.5.).

Periosteum; kemiği dıştan saran kalın bir tabakadır. Bağ dokusundan yapıldığı bu tabaka eklem yüzeyleri hariç kemiğin her tarafını sarar. Periosteum dış ve iç olmak üzere iki

tabakadan oluşur. Dış tabaka kollajen lifleri ve fibroblastları içerir. Demetler halinde kollajen liflerden oluşan Sharpey lifleri, matriks içerisine girerek periosteumun kemiğe sıkıca bağlanmasını sağlar. İç tabaka fibroblastlara benzeyen osteoprogenitör hücrelerden oluşur. Bu hücreler mitozla bölünüp farklılaşarak osteoblastlara dönüşürler, böylece kemiğin büyümesi ve kırık onarımı gerçekleşir (9,12).

Periosteum kan damarları yönünden oldukça zengindir ve lenf damarları sadece periosteumda bulunur. Ayrıca periosteum sinirlerden oluşan yoğun bir ağa da sahiptir (9,12).

Endosteum; kemik dokusunu içten sarar ve periosteumdan daha incedir. Kemiğin bütün boşluklarına uzanan endosteum tek katlı yassı osteoprogenitör hücreler ile az miktarda retiküler bağ dokusundan oluşur. Ayrıca kemik iliği boşluğu ve süngerimsi kemikteki trabeküller de endosteum ile sarılır (9,11,13).



Şekil 2.5. Kompakt kemiğin yapısını gösteren şematik çizim (16).

2.2.3. KEMİK HÜCRELERİ

2.2.3.1. Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler, diğer bağ dokusu hücreleri gibi mezenşimal kökenli hücrelerdir. Bu hücreler periosteum ile endosteumun iç tabakasında ve bu kemiklerin içerdiği Havers ve Volkmann kanallarında da bulunurlar. Ayrıca bu hücreler kökhücre

özelliğine sahiptir. Osteoprogenitör hücreler mitoz yeteneğini kaybetmediklerinden çoğalabilir ve farklılaşabilir. Yani kemik yapımı, kırık iyileşmesi sırasında aktifleşerek mitozla bölünüp çoğalırlar ve osteoblastlara ya da osteoklastlara dönüşebilirler.

Osteoprogenitör hücrelerin iç biçimli ve soluk boyanan oval nükleusları vardır. Stoplazmaları hafif bazofiliktir ve stoplazmasında bol serbest ribozom, az granüllü endoplazmik retikulum ve küçük bir golgi kompleksi taşıyan hücreler vardır (9,16,17).

2.2.3.2. Osteoblastlar

Osteoprogenitör hücrelerden daha büyük, kemik yüzeyinde tek tabaka oluşturacak şekilde dizilmiş epitele benzeyen hücrelerdir. Bu hücreler mitozla çoğalamaz, kemik matriksin organik bölümünün sentezini (tip I kollajen, proteoglikan, glikoprotein sentezi) ve sekresyonunu gerçekleştirir. Matriks sentezini yapmaya başladıklarında şekilleri kübikten prizmatığe doğru değişir ve sentez faaliyetleri azaldıkça yassılaşır.

Osteoblastlar, granüllü endoplazmik retikulum, golgi kompleksi ve alkalın fosfat enzimi yönünden zengindir. Bu nedenle stoplazmaları bazofilik özelliktedir. Sentez faaliyetleri azaldıkça ve alkalın fosfataz aktiviteleri yavaşladıkça stoplazmanın bazofilik özelliği de azalır. Ayrıca osteoblastların komşu osteoblastlarla temasını sağlayan çok ince sitoplazmik uzantıları vardır (12,17).

Matriks sekresyonu ise daha önce yapılmış kemik matriksi ile temas halinde olan osteoblast yüzeylerinde olur. Yani henüz kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlar ile daha önce kalsifiye olmuş kemik matriksi arasında gerçekleşir. Bu olaya kemik appozisyonu adı verilir ve zamanla kalsiyum tuzlarının çökmesiyle kalsifikasyon tamamlanır (9,12,17).

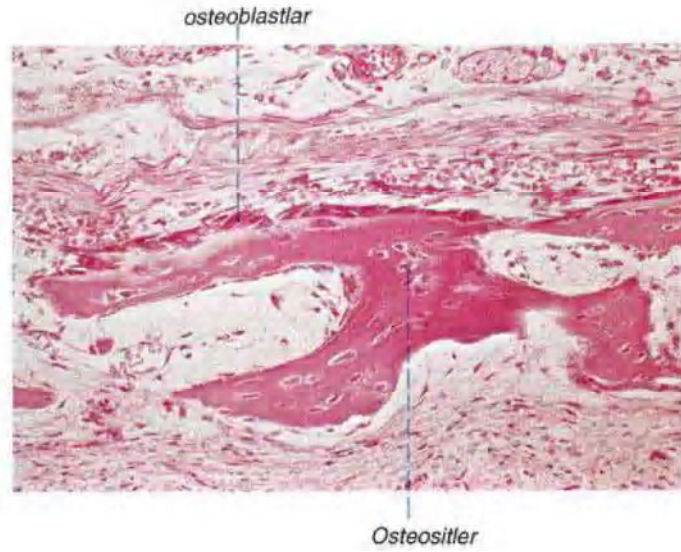
2.2.3.3. Osteositler

Osteositler, metabolik aktivitesi azalmış osteoblastların farklılaşmasıyla oluşan olgun kemik hücreleridir. Osteoblastlara göre osteositler daha yassı ya da oval biçimli, endoplazmik retikulumu ve golgi kompleksi daha az, çekirdek kromotinleri ise daha yoğundur. Bu hücreler kemik matriksinin devamlılığını ve vücut sıvılarındaki kalsiyum konsantrasyonunun dengelenmesini sağlarlar (9,12,16).

Osteositler, matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içerisine yerleşmiş olup her lakunada sadece bir osteosit bulunur (Şekil 2.6.). Stoplazmik uzantıları oldukça çok olup, ince kanalcıklarla sarılmıştır. Bu uzantılar sayesinde komşu osteositlerle

bağlantı kurarlar. Besin maddeleri ve hormonlar kan damarlarından bu sitoplazmik uzantılar sayesinde hücreden hücreye geçerler.

Hücreler yaşlandıkça uzantılarının boyları kısalmış ve komşu hücrelerle bağlantıları kopar. Böylece osteositin etrafındaki matriks bozulmaya başlar ve osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. Yani bir osteositin ömrü besin diffüzyon sürecine ve kemik matriksinin ömrü de osteositlere bağlıdır (9,12,16,18).



Şekil 2.6. Osteoblast ve osteositlerin görünümü. H-E. Büyütme x 150 (19).

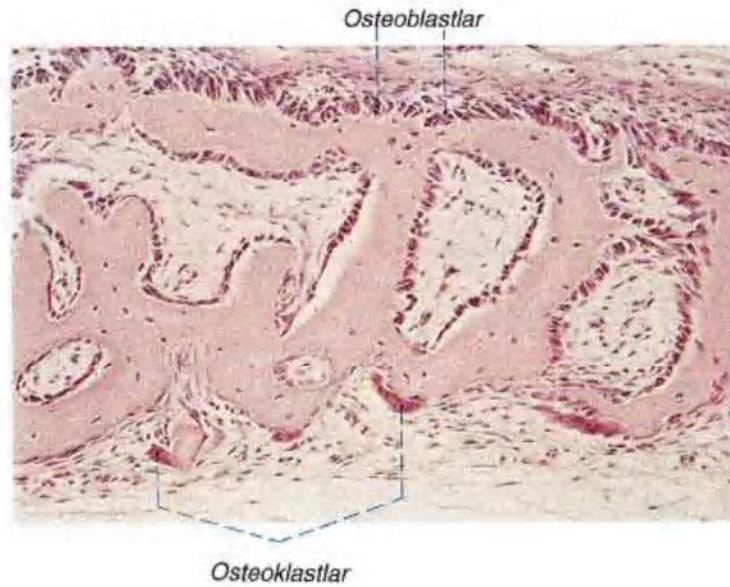
2.2.3.4. Osteoklastlar

Osteklastlar; en büyük çapa sahip, çok çekirdekli ve kökenini kan monositleri ile aynı kök hücreden alan kemik hücreleridir. Kırmızı kemik iliğindeki kök hücreler osteoklastların salgıladığı bazı maddeler tarafından uyarılır ve uyarılan hücrelerin bir kısmı birbiriyle birleşerek osteoklastları meydana getirir. Bu nedenle osteoklastlara ihtiyaç duyulduğu her an yeniden ortaya çıkabilirler. Kemik yapımı sırasında osteoklastlar trabeküllerin yüzeylerinde veya kompakt kısımların iç yüzeylerine yerleşerek bu bölgeleri eritirler. Enzimatik yolla eriterek oydukları çukurlara Howship lakunaları adı verilir ve osteoklastları bu çukurların tabanında görmek mümkündür. Ayrıca eriyen maddeler yine osteoklastlar tarafından fagosite edilirler (Şekil 2.7) (9,12,18).

Osteklastların, metabolik aktiviteleri oldukça fazla, stoplazmalarında golgi kompleksi iyi gelişmesine rağmen granüllü endoplazmik retikulum yönünden ise fakirdir. Ayrıca

çok sayıda lizozom içerdiğinden asit fosfataz reaksiyonu pozitif olup stoplazma asidofilik boyanır.

Osteoklastların aktivitelerinde hormonların da etkisi vardır. Paratiroid hormon osteoklastlar tarafından başlatılan kemik yıkımını uyarır ve osteoblast aktivitesini engeller. Böylece kemik dokunun rezorbsiyonunu başlatır. Kemiklerdeki yıkım olaylarında açığa çıkan kalsiyum kana geçer ve kan kalsiyum düzeyi belirli seviyede tutulur (9,12,18).



Şekil 2.7. Köpek fetusü çene kemiğinde, osteoklastların ve osteoblastların yerleşimi. H-E. Büyütme x 95 (19).

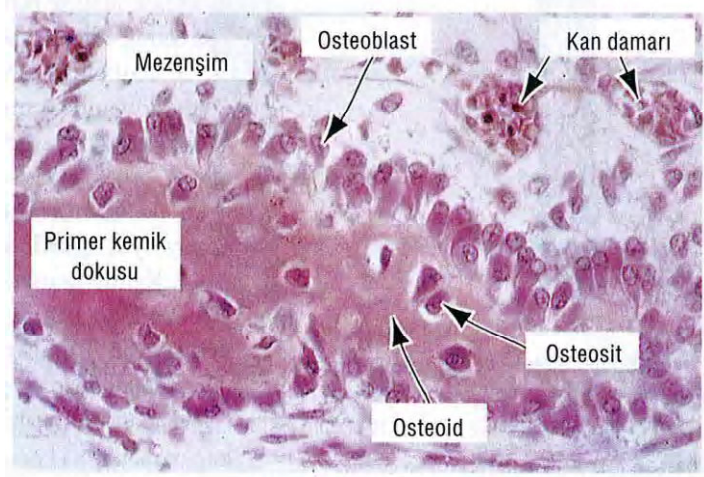
2.2.4. KEMİK ÇEŞİTLERİ

İnsan vücudunda yaşam boyunca iki farklı kemik çeşidi ortaya çıkar. Bunlar primer (olgunlaşmamış, kaba, lamelsiz) kemik dokusu ve sekonder (olgun, lamelli) kemik dokusudur.

2.2.4.1. Primer Kemik Dokusu

Primer kemik dokusu embriyolojik gelişim sürecinde ilk ortaya çıkan kemik türüdür. Kırık ve diğer onarım olaylarında ortaya çıkar. Primer kemik geçicidir ve yetişkinlerde yerini sekonder kemiğe bırakır. Sekonder kemikle kıyaslandığında primer kemiğin kollajen lifleri rastgele dizilmiştir ve daha az mineral içerir. Ayrıca sekonder kemik dokusundan daha az osteosit içerir. Primer kemik dokusunun lakunları yuvarlaktır ve

primer kemik dokusu hücreden zengindir. Olgunlaşmamış kemik matriksindeki temel madde, olgun kemik matriksinden daha fazladır ve yeterince kireçleşmemiştir (Şekil 2.8) (9,11,12).



Şekil 2.8. Primer kemik dokusunun gelişimi (16).

2.2.4.2. Sekonder Kemik Dokusu

Genellikle yetişkinlerde bulunan; uzun, kısa, yassı ve düzensiz şekillerde olabilen olgun kemiklerdir. Kollajen lifler birbirine paralel ve düzenli tabakalar şeklinde dizilmiştir. Sekonder kemik içerisinde kompakt (sert) kemik ve süngerimsi (spongioz) kemik olmak üzere iki farklı kemik tipi bulunur.

2.2.4.2.1. Kompakt (sert) Kemik

Kompakt kemik, organizmada bulunan tüm kemiklerin dış yüzeylerinde ve uzun kemiklerin gövde kısımlarında (diafizde) bulunur. Kompakt kemikte hücreler az yer kaplamasına rağmen matriks daha geniş yer kaplar. Kemik hücreleri lamellar yapı üzerinde konsantrik halkalar şeklinde dizilmişlerdir ve birbirleriyle bağlantılı bir ağ oluştururlar. Lameller, yapısal özelliklerine göre Havers lamelleri, intertisyel lameller, iç dairesel lameller ve dış dairesel lameller olmak üzere çeşitlere ayrılırlar (9,11,12).

Kompakt kemik dokuda kan damarlarının taşınması iki ayrı kanalla olur. Bu kanallar kemiğin uzun eksenine paralel seyreden Havers kanalları ve kemiğin uzun eksenine dik ya da oblik seyreden Volkmann kanallarıdır (Şekil 2.10).

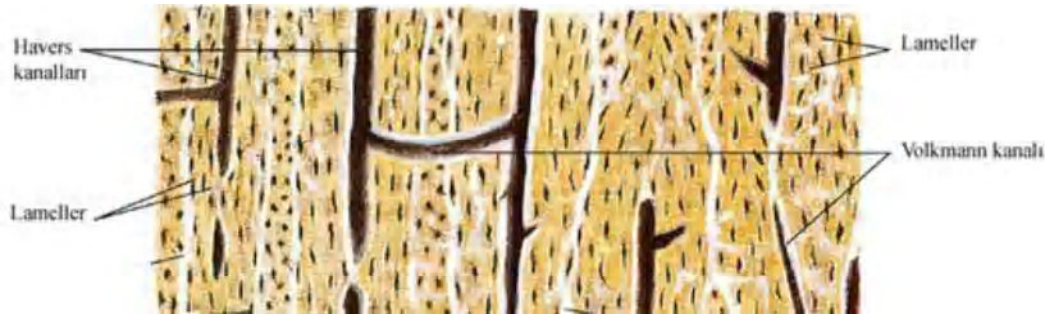
Havers kanalları, endosteum ile örtülü ve silindirik bir yapıya sahiptir. Kan damarlarını içeren herbir Havers kanalını saran, dairesel lamellerin oluşturduğu yapıya osteon veya

Havers sistemi adı verilir. Havers kanalında bir veya iki kan damarı bulunur. Havers kanalı enine kesitlerde yuvarlak boşluklar, boyuna kesitlerde de uzun tüpler şeklinde görülür.

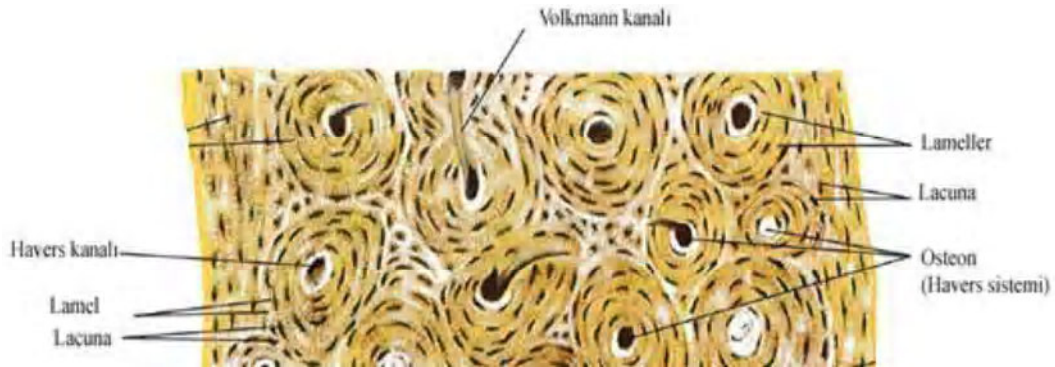
Volkman kanalı, periosteum, medullar kavite ve Havers kanalları arasında bağlantı kuran ve kan damarlarını dağıtan endosteum ile örtülü silindirik yapılardır. Enine kesitlerde oblik seyirli silindirik ve boyuna kesitlerde oblik tüpler ya da yuvarlak boşluklar şeklinde görülür (9,11,12).

Havers ve Volkman kanalları sayesinde kan damarları kompakt kemik dokusunun bütün kısımlarını sarar. Böylece kompakt kemik dokusunun matriksi ve hücreleri, bu damarlardan çıkan besin maddelerinden diffüzyon yolu ile beslenir.

Havers kanalları etrafında dairesel tarzda dizilmiş lamellere Havers lamelleri; osteonların arasında bulunan lamellere de intertisyel lameller adı verilir. Periosteumun dış tabakasından çıkan kalın kollajen lif demetleri, kemiğin dış dairesel lamellerini; endosteumun altındaki kollajen lifler kemiğin iç dairesel lamellerini oluşturur. Dış dairesel lameller iç dairesel lamellerden sayıca daha fazladır (Şekil 2.10) (9,11,12).



Şekil 2.9. Kompakt kemik (Longitudinal kesit). Küçük büyütme (15).

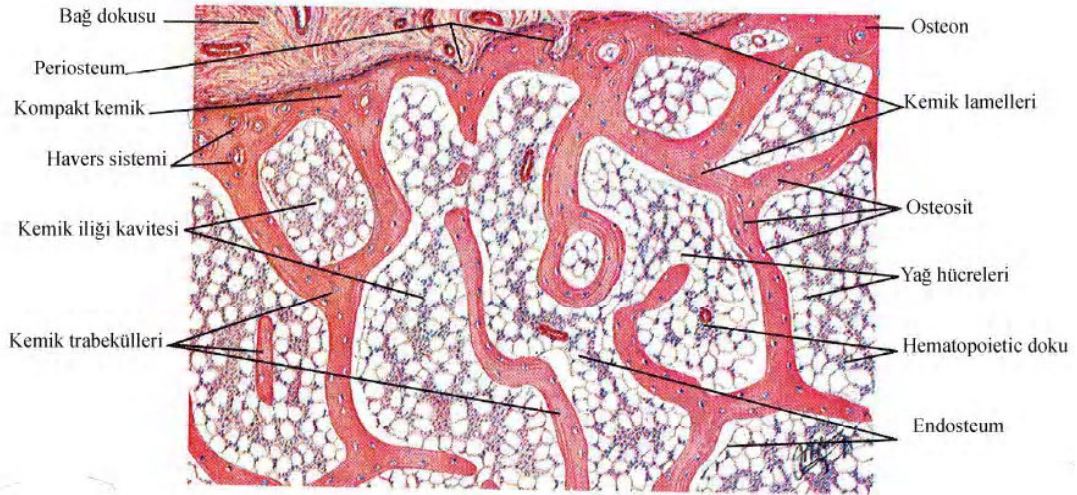


Şekil 2.10. Kompakt kemik, (Transvers kesit). Küçük büyütme (15).

2.2.4.2.2. Süngerimsi (spongioz) Kemik

Süngerimsi kemik, yapı olarak kompakt kemiğe benzesede çok sayıda birbiri ile ilişkili kemik trabeküllerinden oluşur. Trabeküllerdeki lameller paralel seyirlidir ve trabeküllerin aralarında düzensiz boşluklar vardır. Bu boşluklar kemik iliği ile doludur. İki çeşit kemik iliği vardır. Bunlardan biri kan hücrelerinin oluşturduğu kırmızı kemik iliği, diğeri ise yağ hücrelerinin oluşturduğu sarı kemik iliğidir. Kemik dokunun beslenmesi kemik iliğinden kanallar vasıtasıyla sitoplazmik uzantılar ile olur. Süngerimsi kemiğin Havers ve Volkmann kanalları yoktur (Şekil 2.11) (9,12).

Süngerimsi kemik, uzun kemiklerin epifizlerinde ve bu kemiklerin gövdelerinin medullar kaviteye bakan yüzünde de az miktarda bulunur. Kafatası kemiklerini oluşturan yassı kemikler diploe adı verilen süngerimsi kemikle ayrılan kompakt kemik tabakasına sahiptir. Ayrıca kısa kemiklerin etrafı kompakt kemikle çevrelenmiş olsa da süngerimsi kemik özelliği taşır (9,12).



Şekil 2.11. Süngerimsi kemik (transvers kesit), H-E (15).

2.2.5. KEMİĞİN OLUŞUMU

Kemik doku, 2 yolla gelişir: Osteoblastların salgıladıkları matrikse doğrudan minarelerin çökmesiyle (intramembranöz kemikleşme) veya önceden var olan kıkırdak matriksin üzerine kemik matriksin çöküşü ile (endokondral kemikleşme) oluşur. Her iki yolda da, ilk gelişen kemik dokusu, primer (olgunlaşmamış) kemik dokusudur. Primer

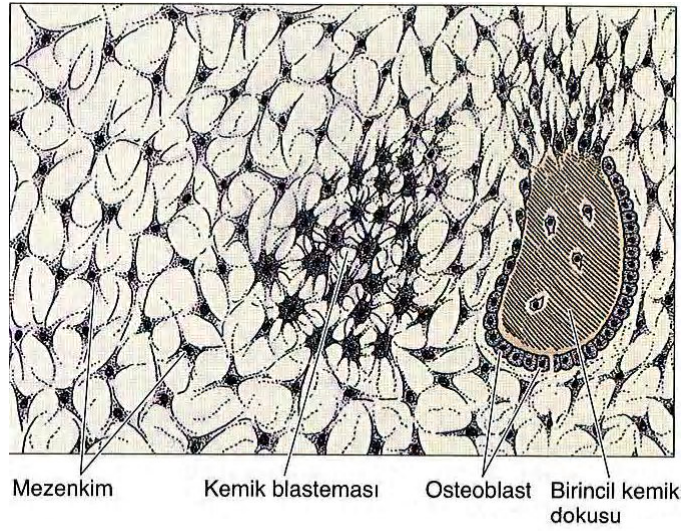
kemik dokusu geçicidir ve zamanla yerini sekonder (lamelli) kemik dokusuna bırakır. Yassı kemikler mezenşim dokusundan intramembranöz kemikleşme ile direkt kemik dokusuna farklılaşırken; kısa ve uzun kemikler ise hyalin kıkırdaktan oluşan taslak üzerinden endokondral kemikleşme ile şekillenir (9,12).

2.2.5.1. İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemikleşme gebeliğin yaklaşık olarak 8. haftasında başlar. Mezenkim hücreler kemiğin oluşacağı yerlerde gruplar oluştururlar. Bu hücrelerin yoğunlaşarak oluşturduğu alanlar membrana benzediği için bu tür kemikleşmeye intramembranöz kemikleşme denir. Kemik dokusuna dönüşecek mezenkim bölgesinde ilk olarak damarlar artar. Damarlanmayı takiben mezenkimal hücre stoplazması da eozinofilik halden yapısal değişikliklere uğrayarak bazofilik hale geçer. Bu değişikliklerle birlikte bir grup mezenkimal hücre osteoblastlara farklılaşır. Osteoblastlar kemik matriksini yaparlar. Yeni kemik matriksinin oluşmasını kalsifikasyon olayı izler, bunun sonucunda da bazı osteoblastlar kalsifiye olmuş matriks ile sarılınca osteosit haline gelirler. Kemikleşmenin başladığı bu bölgelere primer kemikleşme mekezi denir (Şekil 2.12). Gelişmekte olan kemik adacıkları (spikül) aralarında kılcak kan damarları, kemik iliği hücreleri ve farklılaşmamış hücreleri içeren uzun boşlukların duvarlarını oluşturur. Böyle birkaç grup, kemikleşme merkezinde aynı zamanlarda ortaya çıkarak, birleşip, zamanla süngerimsi yapıyı meydana getirirler. Kemik adacıkları arasındaki bağ dokusuna, kan damarları ve daha fazla farklılaşmamış mezenkim hücrelerin girmesi ile kemik iliği hücreleri meydana gelir (12,19,20).

İntramembranöz kemikleşme genel olarak kısa kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında rol alır. Kafatası kemiklerinden frontal ve parietal kemiklerin tamamı, oksipital ve temporal kemiklerin bir kısmı, yüz kemiklerinden ise mandibula ve maksilla'nın bazı kısımları intramembranöz kemikleşme ile gelişir. Özellikle doğumdan sonra, kafatasının yassı kemiklerinin hem iç hem de dış yüzeylerindeki intramembranöz kemik yapımı, kemik yıkımına göre daha fazladır. Böylece iki tabaka kompakt kemik ortaya çıkarken merkezdeki kısım süngerimsi yapısını korur.

Bağ dokusunun kemikleşmeye katılmayan bölümleri ise, intramembranöz kemiğin periosteum ve endosteumunu meydana getirir (12,19,20).



Şekil 2.12. İntramembranöz kemikleşmenin başlangıcı (14).

2.2.5.2. Endokondral Kemikleşme

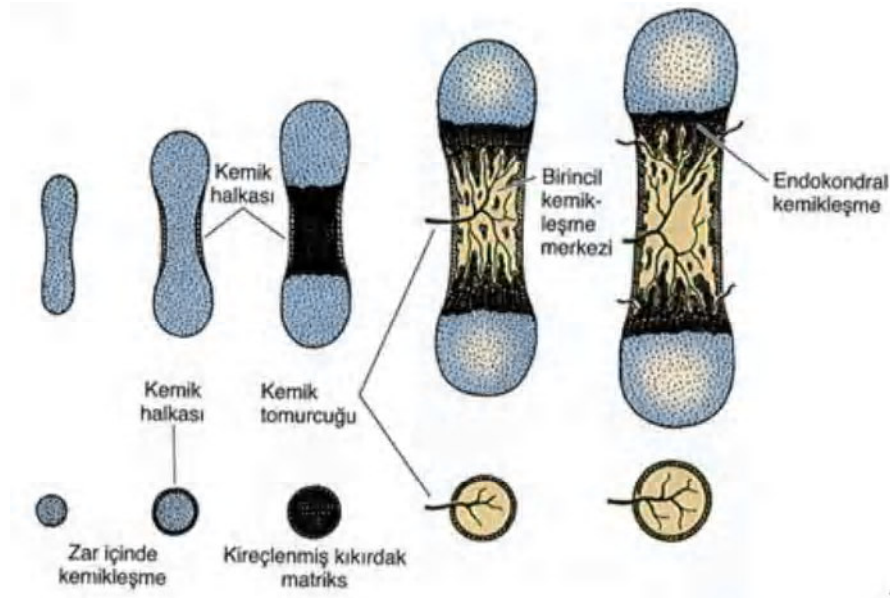
Endokondral kemik gelişimi gebeliğin yaklaşık olarak 12. haftasında başlar. Fetal gelişim boyunca ve büyüme duruncaya kadar puberte öncesi dönemde kemiğin kalınlaşması ve uzaması endokondral kemikleşme ile olur. Kemiğin oluşacağı yerde ilk olarak mezenşimal hücreler yoğunlaşır. Yoğunlaşan mezenşimal hücreler yetişkin kemiğin kabaca şeklini belirleyen kıkırdak modeli oluşturur.

Endokondral kemikleşme temel olarak iki aşamadan oluşur. İlk aşamada öncelikle kıkırdak modelindeki kondrositler hipertrofiye uğrayarak dejenere olurlar. İkinci aşamada ise, osteoprogenitör hücreler ve kan kapillerinden oluşan osteojenik tomurcuk, dejenere olmuş kıkırdaktan geriye kalan boşlukların içine girerler. Kalsifiye olmuş kıkırdaktaki osteoprogenitör hücreler, osteoblastlara dönüşerek kemikleşmeyi başlatır (14,18,20).

Endokondral kemikleşme, ilk olarak kıkırdak modelin diafizini saran perikondrium içindeki intramembranöz kemikleşme yoluyla başlar. Böylece kıkırdağı saran perikondriumun iç kısmında periosteal kemik halkası denilen silindirik bir kemik tabakası oluşur. Kıkırdağı saran perikondrium yeni oluşan kemikte yerini periosteuma bırakır. Periosteal kemik halkasının oluşması kıkırdağın difüzyonla beslenmesine engel olur, kalsiyum çökmeye başlar ve kıkırdak matriksi kalsifiye olur. Bu aşamada kan damarları ve osteoprogenitör hücreler, osteoklastlar tarafından kemik halkada açılan

deliklerden geçerek kalsifiye olmuş kıkırdak matriksinin içerisine girerler ve çoğalarak osteoblastları oluştururlar (14,18,20).

Osteoblastlar, kalsifiye olmuş kıkırdak matriksinin üzerinde bir tabaka oluşturarak kemik matriksini sentezlemeye başlarlar. Böylece primer kemik sentezi de kalsifiye olmuş kıkırdak üzerinde başlar. Bununla birlikte osteojenik tomurcuk aracılığıyla kan dolaşımındaki kemik iliğinin hücreleri de yeni oluşan kemiğin içine getirilir. Bu aşamada kalsifiye olmuş kıkırdak bazofilik olarak, kemik dokusu da asidofilik olarak görünür. Bu şekilde diafizlerdeki kemikleşme merkezine primer kemikleşme merkezi adı verilir. Uzunlamasına büyüme kemik dokusundan oluşacak tüm diafizleri kapladığında sona erer (Şekil 2.13).

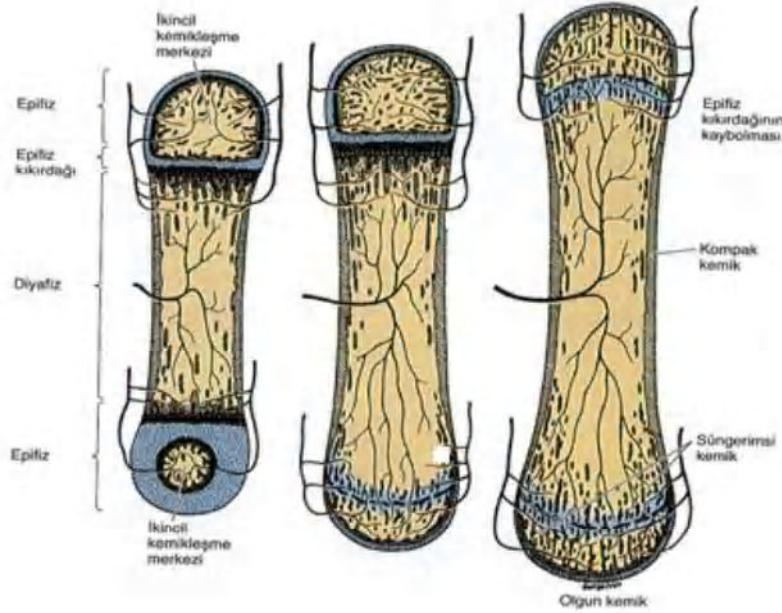


Şekil 2.13. Kıkırdak model üzerine endokondral kemikleşmenin oluşumu (14).

Endokondral gelişimin bir diğer safhası da sekonder kemikleşme merkezinin oluşumudur. Sekonder kemikleşme merkezleri, kıkırdak modelin epifizlerinin ortasında meydana gelir. Bu merkezlerin fonksiyonları da primer merkezlerinkine benzer fakat büyüme yönleri farklıdır. Ayrıca eklem kıkırdağında perikondrium bulunmadığı için kemik halkaya benzer bir yapı da oluşamaz (Şekil 2.14).

Sekonder kemikleşme merkezlerinin oluşturduğu kemik dokusu epifizleri işgal ettiği zaman iki bölgede kıkırdak kalır. Bunlardan biri eklem kıkırdağı, diğeri ise epifizleri diafizlere bağlayan epifizyal plak olarak da adlandırılan bölgedir. Epifizyal kıkırdak,

kemiğin uzamasına büyümesinden sorumludur ve epifizyal kıkırdığın büyümesi sona erdiğinde kemik uzaması da durur (14,18,20).



Şekil 2.14. Kıkırdak model üzerine endokondral kemikleşme ile ikincil kemikleşme merkezinin oluşumu (14).

2.2.6. KEMİĞİN BÜYÜMESİ VE YENİDEN ŞEKİLLENMESİ

Kemik büyümesi genel olarak önce meydana gelmiş kemik dokunun yıkımı ve eş zamanlı olarak yeni kemik dokunun yapımı ile ilişkilidir. Bu yöntem sayesinde kemik büyürken aynı zamanda şeklinin korunması da sağlanır. Kemiğin yeniden şekillenme hızı çocuklarda yetişkinlere oranla daha yüksektir (12,14).

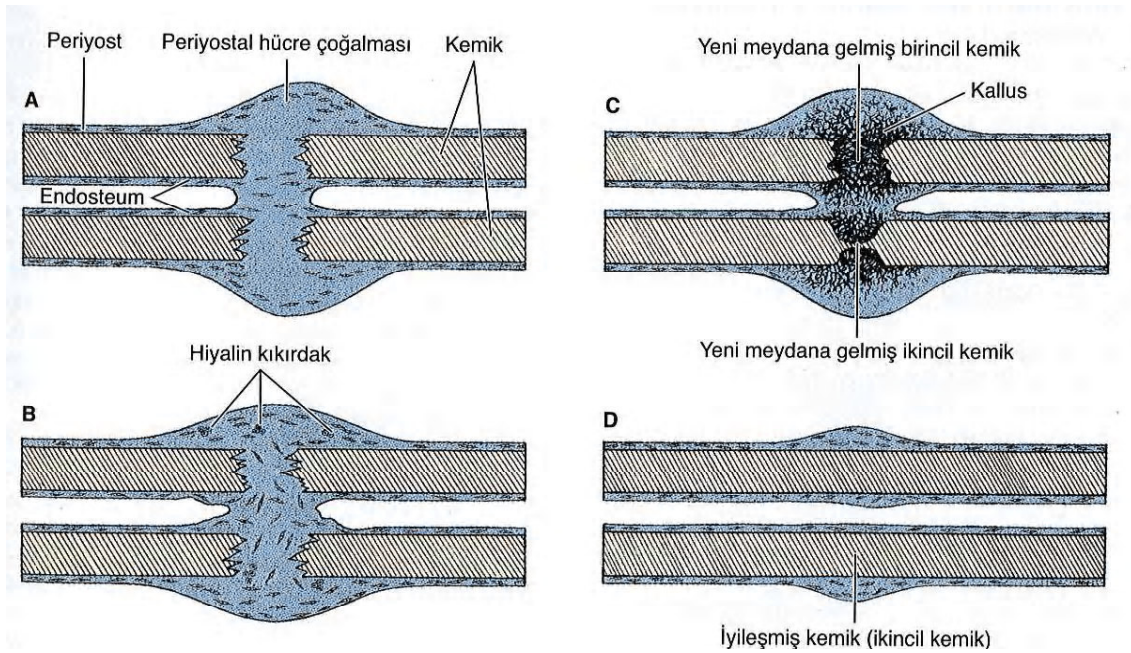
Kafatasını oluşturan kemikler, kemik dokunun şekillenmesi için aralarındaki eklemleri ve dış yüzeylerinde bulunan periosteumun oluşturduğu kemik dokusu ile büyürler. Aynı zamanda iç yüzeylerinde de yıkım gerçekleşir. Kemik, biçimlenmesi yüksek bir doku olduğundan kafatası boyutları, beynin büyümesi karşısında yeterli boşluk sağlayacak şekilde ayarlanabilir (12,14).

2.2.7. KEMİK KIRIKLARININ ONARIMI

Kemik kırıldığında, hasara uğrayan kan damarları bölgesel kanamaya yol açar ve pıhtılaşma meydana getirir. Kırık bölgesindeki kemik matriksi yıkılır ve kırığa bitişik kemik hücreleri ölür.

İyileşme sürecinde kan pıhtısı, hücreler ve hasar gören kemik matriksi makrofajlar tarafından temizlenir. Kırık bölgesindeki periosteum ve endosteumki hücreler hızlı bir şekilde çoğalarak kırığı sarar, kırık uçları arasında hücreden zengin bir doku oluştururlar. Daha sonra endokondral ve intramembranöz kemikleşme ile primer kemik meydana gelir. Primer kemiğin düzensiz dizilmiş trabekülleri geçici olarak kırık uçlarını birleştirir ve kemik kallusunu oluşturur.

Kemik onarımı sırasında kemik üzerine etki eden kuvvetlerin ve hareketin artması kemik kallusunun yeniden şekillenmesini sağlar. Kallusun primer kemik dokusu zamanla yıkılır ve yerini sekonder kemik dokusuna bırakır. Böylece kemik yeniden özgün yapısına kavuşur (Şekil 2.15). Kemik dokusu diğer bağ dokularından farklı olarak skar dokusu meydana getirmeden iyileşir (10,12,14).



Şekil 2.15. Kırılmış bir kemiğin periosteal ve endosteal hücre proliferasyonu ile onarımı (14).

2.3. SIÇANLARDA İSKELET SİSTEMİ GELİŞİMİ

Sıçanlarda gebelik dönemi 21-22 gün sürer. Gebeliğin 9. ve 10. günleri organların geliştiği dönemdir. Sıçanlarda somit gelişimin başlangıcı 9. günün sonunda ve 10. günde başlayarak ve 16. günde tamamlanır. Bu süre içerisinde yaklaşık 65 somit gelişir. Bu somitlerin 4'ü oksipital, 8'i servikal, 13'ü torakal, 6'sı lumbal, 4'ü sakral ve 30'u kaudal bölgede gelişir.

10,5 günlük sıçan embriyosunda; kalp, nöral krest, ön bağırsak, kas-iskelet sistemi ve karaciğer tomurcukları ile 7-9 arasında somit belirginleşmiştir. Sıçan embriyosu 12,5 güne ulaştığında bütün organlar belirgin hale gelir. Sıçan embriyosunun bu dönemi insan embriyosunun 8. haftasına denk gelir (7,21,22).

16. günde tamamlanan somit gelişimin ardından ilk kemikleşme merkezleri görülmeye başlanır. İlk kemikleşme merkezleri, klavikula, kaburgalar ve kafatasının bazı kemiklerinde görülür. 16. günde kalça, diz, omuz ve dirsek eklemlerine ait boşluklar oluşmaya başlar. Kemikleşme, 17. günde ekstremiteler tomurcuklarına ve kafatasının diğer kemiklerine yayılırken el bileği ve ayak bileği eklemlerine ait boşluklar da belirginleşir. 18. güne gelindiğinde kafa hızla büyür ve damak taslakları kaynaşır. 19. ve 20. günlerde ön ve arka ekstremitelerin parmak eklemlerine ait boşluklar ortaya çıkar.

Sıçanların embriyolojik gelişim aşamaları Witschi evrelendirmesine göre Tablo 2.1' de özetlenmiştir (7,21,22).

Tablo 2.1. Sıçan embriyolarında gelişimsel sınıflama (7,21).

Standart evreler (Witschi)	Yaş (gün)	Boyut (en x boy) (mm)	Evrelerin özellikleri
Yarıklanma ve Blastula			
1	1	0.07	Ovidukt (tuba uterina) içinde tek hücreli evre
2	2	(0.08 X 0.06)	Ovidukt içindeki 2 hücreli evre
3	3	(0.08 X 0.05)	Ovidukt içinde 4 hücreli evre
4	3.5		Ovidukt içinde 8-12 hücreli evre
5	3.25	(0.08 X 0.04)	Uterus içinde morula
6	4	(0.08 X 0.03)	Uterus içinde erken blastosist dönemi
7	5	(0.08 X 0.05)	Uterus içinde serbest blastosist dönemi
Gastrula			
8	6	(0.28 X 0.07)	Blastosist, embriyonal kutup ve iç hücre kitlesiyle implante olmaya ve endoderm (hipoblast) gelişmeye başlar.
9	6.75		İki sıralı trofoblastlar, iç hücre kitlesini ve endodermi çevrelemeye başlar.
10	7.25	0.3 X 0.1	İmplantasyon bitimine yakın dönemde iç hücre kitlesi embriyo ve ekstraembriyonik oluşumlara farklılaşmaya başlar.
11	7.25	0.5 X 0.1	İmplantasyon tamamlanır. Embriyonal kutupta primer amniyotik kese ortaya çıkar.
Primitif çizgi			
12	8.5	(1.04 X 0.26)	Bağlantı sapı ve amniyon boşluğu şekillenir. Ayrıca primitif çizgi, üçüncü germ yaprağı, kalp ve perikard taslakları şekillenmeye başlar.
Nörula			
13	9	1.0	Presomit nörulasyon; amniyokoryonik katlantıların birleşmesi, nöral plak, embriyo kıvrımları ve allantois kesesinin tomurcuğu şekillenir.
14	9.5	1.5	1-4 oksipital somitler şekillenir. Amnion boşluğu, eksosölom ve ektokoryonik kese ihtiva eden bir embriyo şekillenir. Ektokoryonik kese kollapse olur, allantois sapı ekzosölom boşluğuna doğru uzanır ve embriyonun dorsal kıvrımı artar.
15	10	2	5-12 servikal somitler, 1. visseral arkus şekillenir. Ektokoryonik kese, ektoplesenta ve allantoik sap ile kaynaşır. Vitellus kesesinin alt bölümü ve trofoektoderm geriler. Reichart membranı ve condoderm içinde primordial germ hücreleri görülür.

Tablo 2.1. Sıçan embriyolarında gelişimsel sınıflama (7,21). (Devamı)

16	10.5	2.4	13-20 no'lu üst torakal somitler, 2. visseral arkus, kol ve bacak tomurcukları görülür. Embriyonun ventrale doğru katlanması artar.
17	11	3.3	21-25 no'lu alt torakal somitler şekillenir. Vitellus kesesi 15 no'lu somite yaklaşır. Mezenterium içindeki primordiyal germ hücreleri şekillenir. Primitif çizgi kaybolur. Kuyruk tomurcuğu şekillenir, kol ve bacak tomurcukları belirginleşir.
Embriyonun arka bölgesi			
18	11.5	3.8	26-28 no'lu üst lumbal somitler, 3. visseral arkus ile kol tomurcukları iyice belirginleşir.
19	11.75	4.2	29-31 no'lu alt lumbal somitler, I-IV visseral arkuslar, servikal kıvrımlar görülür.
20	11.875	5	32-33 somitli evre olup ilk kez sakral somitler ortaya çıkar.
21	12	5.1	34-35 somitli evre olup alt sakral somitler ve derin servikal sinüsler ortaya çıkar.
22	12.125	5.2	36 somit sayısına ulaşılır. Birinci kaudal somit ile burun çukurları görülür.
23	12.25	5.6	37-38 somitli evre olup göbek fıtığı başlangıcı görülebilir.
24	12.375	6	39. ve 40. somitler gelişir.
Embriyo gelişiminin tamamlanması			
25	12.5	6	41 ve 42. kaudal somitler şekillenir, oksipital somitler kaybolur ve 4 tane visseral arkus ile derin servikal sinüsler gelişimine devam eder. 8-14. somitler seviyesinde kol tomurcukları uzayıp belirginleşir. Ayak tomurcukları ise 28-31. somitler seviyesinde gelişir fakat daha küçüktürler. Embriyo gövdesi 1.5 turluk bir dönüş yaparak sol yüz ve gövde, vitellus kesesine bakar, sağ taraf ise plasentaya doğru yönelir. Kuyruk ve allontoik sap plasentaya doğru uzar.
Embriyonun metamorfozu			
26	12.75	7	43-45 somitli evre. Bu evrede kaudal somitler; mandibula, maksilla ve frontonazal kemikler uzar, servikal sinüsler kapanmaya başlar. Meme taslakları, el plaklarının farklılaşması hızlanır. El tomurcukları damarlanır ve brakial sinirleri alır. Göbek fıtığı başlar.
27	13	8	46-48 somitli evre. Yüzdeki çıkıntılar ve yarıklar, burun uzantısı şekillenir ve servikal sinüsler kapanır. Primer meme bezleri, el ve ayak plaklarının yuvarlaklaşması görülür. Göbek fıtığı belirginleşir.

Tablo 2.1. Sıçan embriyolarında gelişimsel sınıflama (7,21). (Devamı)

28	13.5	8.5	49-51 somitli evre olup kaudal somitler şekillenir. I visseral yarık dış kulak yoluna dönüşür ve el plaklarında kıkırdak taslakları yoğunlaşır.
29	14	9.5	52-55somitli evredir. Kaudal somitler şekillenir. I. ve II. visseral arkuslarda kulak kepçesinin çıkıntıları görülür.
30	14.5	10.5	56-60 somitli evre. Kaudal somitler şekillenir. Mandibula'da kıkırdak taslaklar görülür. Dış kulak yolunun açıklığı, hemen hemen yuvarlaklaşmıştır. Pleura-periton arasında dar bir kanal şekillenir.
31	15	12	61-63 somitli evre. Kaudal somitler şekillenir. Yüz yarıkları, pleura-periton kanalı kapanır ve diyafragma oluşur.
32	15.5	14.2	64. kaudal somit şekillenir. Kulak kepçesi çıkıntısı belirginleşir. Göbek fıtığı maksimum büyüklüğüne ulaşır.
33	16	15.5	En son kaudal somit olan 65. somit şekillenir. Metamorfozun son evresidir.
Fetus			
34	17-18	16-20	Fetusun 1. evresi: göz kapakları hızla gelişir (18. günün sonunda gözler tamamen kapanır). Damak şekillenir, auricula dış kulak yolunu çevreler ve göbek fıtığı ortadan kalkar.
35 Doğum öncesi	19-22	20-40	Fetusun 2. evresi: Göz kapakları birbirine tam yaklaşır. Fötal membranlar ve plasentanın gelişimi maksimum seviyededir, kuyruk uzunluğu 10mm'ye kadar ulaşır. Doğum oluşur (sıçanlar 22. ve fareler 19. günde doğar).
35 Doğum sonrası	1-16 Doğum sonrası	40-100 ¹	Doğumdan sonra fetus solumaya başlar. 1. ile 16. günler arasında göz kapakları ve dış kulak yolu halen kapalıdır.
36 Doğum sonrası	17+ Doğum sonrası	100+ ¹	Dış kulak yolu kapalıdır, göz kapakları ise açılır. 17. günden sonraki 3 gün içinde aktif olarak beslenmeye başlar ve 1 hafta sonrada sütten kesilir.

2.3.1. SIÇANLARIN İSKELET SİSTEMİ

Sıçanlarda iskelet sistemi, skeleton axiale ve skeleton appendiculare olmak üzere iki grupta incelenir.

1- Skeleton axiale: Bu iskeleti kafatası, omurga ve göğüs kafesi kemikleri oluşturur.

Kafatası kemikleri: Sıçan kafatası, tek ve çift kemikler olarak toplam 28 kemikten meydana gelmiştir.

Tek olan kafatası kemikleri; Os ethmoidale, os occipitale, os hyoideum, os interparietale, vomer ve os palatinum'dur.

Çift olan kafatası kemikleri ise; Os parietale, os sphenoidale, os temporale, os lacrimale, os incisivum, os nasale, os zygomaticum, os pterygoideum, os frontale, maxilla ve mandibula'dır. Kulak kemikçikleri de 4 çift olup stapes, incus, os lenticulare ve malleus'tur (7,22).

Omurga: Sıçan omurgası 57-61 vertabradan meydana gelir. Bu vertabraların 7'si servikal, 13'ü torakal, 6'sı lumbal, 4'ü sakral ve 27-31'i kaudal bölgede bulunur. Servikal vertebra ların en büyüğü atlas ve axis'tir. Axis'in spinal çıkıntısı kısa ve sivridir. Vertebral kanal, 4. vertebra seviyesinde en geniş olup yaklaşık 5mm kadardır. Torakal vertebra dan kuyruk kısmına kadar vertebra ların boyu 2mm'den 7mm'ye kadar doğrusal olarak artar. Vertebral kanalın çapı torakal bölgede servikal bölgeye göre daha dar olup burada yaklaşık olarak 3,3mm kadardır. Torakal vertebra ların gövdelerinde ve transvers çıkıntıları üzerinde kaburgalarla eklem yapmaya yarayan eklem yüzleri bulunur. Lumbal vertebra lar iyi gelişmiş ve aynı uzunlukta olup basık, geniş, büyük gövdeli ve belirgin çıkıntıları vardır (7,22,23).

Sakrumun toplam uzunluğu 20-23mm olup transvers çıkıntıları ve eklem çıkıntıları oldukça belirgindir. Sakral vertebra lar arka ayaklara destek sağlar. Kaudal bölgede bulunan ilk dört vertebra sacral vertebra ya benzer ve bu vertebra lardan sadece ilk ikisinde arcus vertebralis tam olarak gelişmiştir. Sakral vertebra ların diğerlerinde arcus vertebralis tam olarak kapanmaz ve arka kısımları "U" şeklinde açık kalır. Bu kısım özellikle kuyruğun sonuna doğru yassılaşılarak uzamıştır (7,22,23).

Göğüs kafesi kemikleri: Sıçan göğüs kafesinde 13 çift kaburga ve 1 adet sternum olmak üzere toplam 27 adet kemik bulunur. Kabugalar dorsalde göğüs omurları ile

ventralde de sternum ile eklem yaparlar. 13 çift kaburganın ilk 7 çifti sternum ile direkt eklem yapar ve bu kaburgalara costae verae adı verilir. Son 6 çiftine de costae spuriae denir. Bunların ilk 3 çifti 7. kaburgaya tutunarak sternumla bağlantı kurarken, kalan son 3 çifti (costae fluctuantes) ise serbest olarak sonlanır. Sternum göğüs kafesinin önünde ve orta hatta bulunan bir kemiktir (7,22,23).

2- Skeleton appendiculare: Ön taraf ve arka taraf kemiklerinden oluşur.

Ön taraf kemikleri: Ön taraf kemikleri sağ ve sol taraf olmak üzere toplam 64 kemikten oluşur. Bu kemikler; clavicula, scapula, humerus, radius, ulna ve ön ayak kemikleridir.

Clavicula: Clavicula proksimalde sternum ile distalde omuz ekleminin kranial tarafı ile eklem yapar. Clavicula'nın proksimal kısmı kalın distal kısmı ise yassıdır (7,22).

Scapula: Üçgen şeklinde yassı bir kemik olan scapula, thoraxın dış yüzünün ön tarafına yerleşmiştir. Üç kenarı, üç köşesi ve iki yüzü vardır. Scapulanın dış yüzünde bulunan spina scapulae orta hatta doğru gittikçe kalınlaşır. Spina scapulae'nın uç kısmına acromion denir ve burası yassılaştırmıştır. Scapulanın humerus'la eklem yapan ucunun kranial tarafından doğan ve mediale doğru uzanan çıkıntısına processus coracoideus adı verilir (22,24).

Humerus: Humerus, scapula'dan sonra gelen uzun bir kemiktir. İki ucu ve bir gövdesi vardır. Proksimal ucu scapula ile distal ucu da önkol kemikleri ile eklem yapar. Proksimal uçta caput humeri, tuberculum majus ve tuberculum minus bulunur. Tuberositas deltoidea iyi gelişmiştir. Ayrıca yaşlı ratlarda tuberositas teres adında bir kabarıklık daha mevcuttur. Humerus'un distal kısmında da iki ayrı epikondil bulunur ve her ikisinde gelişmiştir. Humerus'un proksimalinde yer alan epifiz plağı 2. yılın sonuna kadar kaybolmaz ve varlığını sürdürür (22,24,25).

Radius ve Ulna: Radius ve ulna benzer çaplarda kemiklerdir. Ulna, olecranon'un gelişiminin daha iyi olmasından dolayı radius'tan 1/6 oranında daha uzundur. Bu iki kemik arasında dar bir aralık bulunur. Radius ve ulna'nın distal kısmındaki epifizyal kıvrımları 2 yıl sonra kemikleşmeye başlar (22,24,25).

Ön ayak iskeletinde 27 adet kemik bulunur. Bunlar; ossa carpi (8 adet), ossa metacarpi (5 adet) ve ossa digitorum manus (14 adet)'dur.

Carpal kemikler: Ön ayak bileği (el bileği) kemikleri iki sıra halinde dizilmiştir. Proksimal sırada üç adet kemik bulunur. Bu kemikler; intermediolateral (sacpholunatum: bu kemik radial ve intermediolateral kemiklerin kaynaşmasıyla oluşmuştur.), ulnar (triquetrum) ve aksesuar (psiforme) kemikler olarak adlandırılır.

Distal sırada 1'den 4'e kadar isimlendirilen (os carpale primum, secundum, tertium ve quartum) 4 adet karpal kemik bulunur. İkinci ve üçüncü karpal kemikler arasına giren merkezi bir kemik (os centralis) vardır. Ayrıca bunların dışında kanca şeklinde sesamoid kemikler vardır. Bu kemiklerden medialdekine os falciforme (os marginale), lateraldekine de phalanx postminimi denir (7,22,24,25).

Metacarpal kemikler: Ossa metacarpale; 5 adet metacarpal kemik vardır. Bunların en kısası I. metacarpal kemik en uzununu ise III. metacarpal kemiktir (7,22).

Parmak kemikleri (Ossa digitorum phalangis): 5 parmaktan oluşur ve ilk (baş) parmak iki falankstan diğer parmaklar da üç falankstan oluşur. Her bir parmağın distal falanksı koni şeklindedir (7,22,24,25).

Arka taraf kemikleri: Arka taraf kemikleri sağ ve sol tarafta olmak üzere toplam 64 kemikten oluşur. Bu kemikler; os coxae, femur, tibia, fibula, patella ve arka ayak kemikleridir.

Os coxae: Os coxae, kaudal kısımda sakral vertabraların sağ ve sol tarafında bulunur. Arka tarafta sakral vertabralar ön tarafta da symphysis pubis aracılığı ile pelvis boşluğunu oluşturur. Os coxae ilium, ischium, pubis ve acetabular kemiklerden oluşur (22,26).

Femur: Proximal ve distal olmak üzere iki ucu ve bir gövdesi olan uzun bir kemiktir. Proximal tarafta caput femoris ve caput femorisi destekleyen boynu vardır. Femur üzerinde üç trochanter vardır; trochanter major, trochanter minor ve trochanter tertius. Distal uçta iç ve dış iki kondili vardır (22,26,27).

Tibia ve Fibula: Sıçanlarda tibia ve fibula kemiklerinin anatomik yapısı insandakinden biraz farklıdır. Anatomik olarak tibia ve fibulayı sıçanda tek bir kemik olarak ele almak mümkündür. Çünkü; tibia ve fibula, distalde ve proksimalde birleşen tek bir kemiktir. Çok genç hayvanlarda bile kısmi bir kemikleşme ile birleşen bu kemikler, yaş ilerledikçe daha iyi kaynaşırlar. Ancak dikkatle incelenecek olursa iki kemik arasındaki

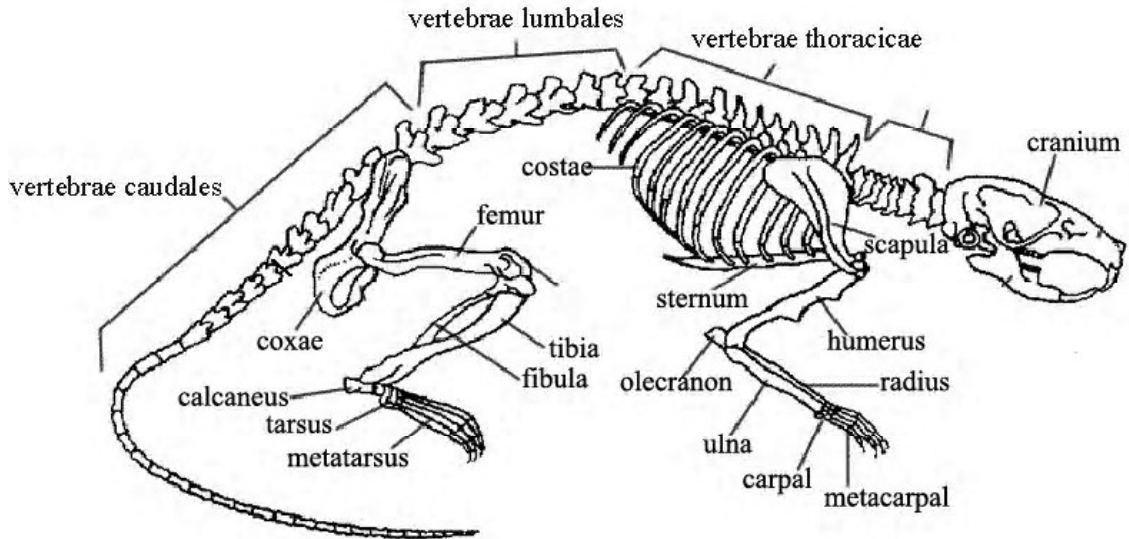
ayrım yaşlı hayvanlarda bile görülebilir. Birleşme, kraniyalde fibröz eklemleşme biçimindeyken kaudalde tam birleşme mevcuttur (22,26,27).

Arka ayak iskeletinde 27 adet kemik bulunur. Bunlar; ossa tarsi (8 adet), ossa metatarsi (5 adet) ve ossa digitorum pedis (14 adet)'dir.

Ossa tarsi: 8 adet kemikten oluşan ossa tarsi, iki sıra halinde dizilmiştir. Proksimal sırada talus, calcaneus, os tibiale mediale tarsi ve talus ile distal sıra arasında da os naviculare (os tarsi centrale) yer alır. Distal sıra ise medialden laterale doğru os cuneiforme mediale, intermedium, laterale ve cuboideum (os tarsale I, os tarsale II, os tarsale III, os tarsale IV) şeklinde dizilmiştir. Distal sıra kemiklerinin en büyüğü os cuboideum (os tarsale IV)'dur (7,22,26,27).

Ossa metatarsi: 5 adet metatarsal kemik vardır. En kısası birinci metatars, en uzununu ise üçüncü metatars'tır.

Ossa digitorum pedis: Birinci parmakta iki falanks, diğer dört parmakta üçer falanks olmak üzere toplam 14 adet falanks vardır (Şekil 2.16) (7,22).



Şekil 2.16. Rat iskelet sistemi görünümü (14).

2.4. İLAÇLARIN TERATOJENİK ETKİSİ

Bazı ilaçlar veya kimyasal maddeler gebelik döneminde alındıklarında plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçerek fetusta kalıcı yapısal malformasyonlara veya ölüme kadar gidebilen ciddi bozukluklara neden olurlar. Bu duruma teratojenezis veya fötotoksik etki adı verilir. Bu duruma sebep olan etkenlere teratojenler veya teratojenik maddeler adı verilir. Teratojenik maddelerin neden olduğu konjenital malformasyonları inceleyen bilim dalına ise teratoloji denir. İlaçların veya kimyasal maddelerin dışında X ışınlarının, travma gibi fiziksel etkenlerin veya kızamıkçık virüsü gibi bazı infeksiyon etkenlerinin de teratojenik etkisi vardır (3).

Teratojenik etkiler çeşitli mekanizmalar ile embriyoyu veya fetusu etkileyerek ölümüne, fetal malformasyonlara veya fetal büyümede geriliğe neden olurlar. Embriyo veya fetus üzerindeki bu mekanizma, DNA yapısını bozulmasıyla, beslenmeye bağlı etkenlerin alınımının engellenmesiyle, fetusa giden uteroplental kan akımının azalmasıyla, doku osmolaritesinin bozulmasıyla veya özel enzimlerin işlevlerinin engellenmesiyle olur (3,28).

Teratojenik ilaçlar etkileri bakımından gruplara ayrılırlar. Her teratojenik ilaç fetusta mutajenik veya karsinojenik olmayabilir. Malformasyonlu bebek doğum insidansı %5'in altındayken; bu olayların %3 kadarı teratojenik maddelere bağlıdır. Teratojenik etkenler embriyoyu en fazla organogenezis döneminde etkilemektedir. Bu dönemde; organogenezisin çok yoğun olmasıyla birlikte nükleik asitlerin, hücre zarı proteinlerinin, lipidlerin sentezinin ve sitoplazmik proteinlerin biyosentez aktiviteleri, hücreler arasındaki karmaşık göçler ve şekillenmeler de mevcuttur. (3,29).

Organogenez; insanda blastosist oluşumu (insanda döllenmeyi izleyen 5-8. günü, sıçanlarda 3.-4. günü) ve implantasyon döneminden (insanda 8-13. günler, sıçanda 5 -6. günler) sonra gelen 18-21. günlerden başlayıp 55-60. günlerde biten ortalama 36 günlük dönemdir. Sıçanlarda bu dönem 6. günden 15. güne kadar olan 10 günlük süreyi kapsar. Bu dönemden sonra doğum olayı gerçekleşene kadar geçen sürede maruz kalınan teratojenik etkenler fetusta önemli malformasyon yapmaksızın fetusun gelişiminde veya herhangi bir organın gelişiminde gerilik ya da görev bozuklukları oluşturulabilir (3).

2.4.1. İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması

Gebeler tarafından alınan ilaçlar sistemik absorpsiyona uğrayarak fetüs üzerinde teratojenik etki oluşturabilir. Teratojenik etki oluşturma risklerine göre Food and Drug Administration (FDA)'nın sınıflandırılmasından yararlanılmaktadır (3,30).

A kategorisi: Bu kategoride gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda (ilk trimesterde) fetüste teratojenik etkisinin olmadığı saptanmıştır. Ancak sonraki trimesterlerde ilacın zararlı olduğu hakkında bir kanıt yoktur. Bu gruptaki ilaçlar gebelerde güvenle kullanılabilir (3,31).

B kategorisi: Bu kategorideki ilaçlarla ilgili yapılan hayvan deneylerinde ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine rağmen gebelerde yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın gebe kadınlarda yapılan kontrollü incelemelerde ilacın zararlı olduğu hakkında kanıt yoktur. Böyle bir ilaç gebelerde gerekiyorsa kullanılabilir (3,31).

C kategorisi: Hayvanlarda yapılan çalışmalarda ilacın teratojenik etkilerinin saptanmasına rağmen gebelerde yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da gerek hayvanlarda gerekse gebelerde yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Bu kategorideki ilaçların gebe kadına sağlayacağı yararın fetüs üzerindeki potansiyel riskini haklı göstereceğine inanıyorsa kullanılmalıdır (3,29,31).

D kategorisi: Bu kategorideki ilaçların fetüste teratojenik etki yapma riskinin olduğunun kesin kanıtları vardır. Ancak gebe kadında kullanıldığında sağlayacağı faydanın, fetüse vereceği zarardan fazla olması söz konusudur. Gebe kadında yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılamaması ya da etkisiz olması durumunda kullanılabilir (3,31).

X kategorisi: Hayvanlarda ve gebelerde yapılan çalışmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenitesi yararlarından fazla olan ilaçlardır. Böyle bir ilaç gebe kadında veya gebe kalma olasılığı bulunanlarda kesinlikle kullanılmamalıdır (3,31).

2.5. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılan steroid yapılı hormonlar (kortizol ve aldesteron) ve bunların sentez yoluyla yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidler geniş kullanım alanıyla birlikte günümüzde antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosüpresif etkileri nedeniyle sık kullanılan ilaçlardır (8,32).

Adrenal korteks, kortikosteroidleri fizyolojik etkinliklerine göre iki grupta sınıflandırır. Bunlardan biri glukokortikoidler diğeri mineralokortikoidlerdir. Glukokortikoidler; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde, immün yanıtlarda ve inflamasyonda önemli etkilere sahipken, mineralokortikoidler; elektrolit dengesini düzenleyici göreve sahiptir. İnsanlarda temel glukokortikoid kortizol ve temel mineralokortikoid aldesterondur (8,32,33).

2.5.1. KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİLERİ

2.5.1.1. Karbonhidrat Metabolizması

Kortikosteroidler insüline zıt yönde etki oluşturarak hücre içine glukoz girişini azaltırlar. Ayrıca, karaciğerde glukogenezisi arttırırlar. Yani karaciğerin amino asitlerden ve gliserolden glukoz üretimini ve glukozun karaciğerde glikojen olarak depolanmasını sağlarlar. Periferde ise glukoz yararlanımını azaltarak protein yıkımını ve glutamin sentezini arttırır, lipolizi aktive ederler. Böylece glukogenez için amino asit ve gliserol elde edilmiş olur. Kortikosteroidlerin glukoz metabolizmasına yaptığı etkiler diyabeti olan hastaların glisemik indeksi kötüleştirebilirler ve diyabete yatkın hastalarında hiperglisemi başlangıcını hızlandırabilirler (2,8,32,33).

2.5.1.2. Protein Metabolizması

Kortikosteroidlerin proteinler üzerinde antianabolik ve katabolik etkileri vardır. Antianabolik etkiyi karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederek, katabolik etkisini de başta çizgili kaslar ve bağ dokusu olmak üzere protein yıkımını artırarak yaparlar. Bu etkileri sayesinde kas hücrelerine ve diğer dokulara amino asit girişini azaltır, karaciğere amino asit girişini artırarak glikojen yapımını indükler. Ayrıca böbreklere amino asit girişini artırarak üre ve amonyak oluşumunu fazlalaştırır ve idrarla atılımını sağlayarak negatif azot döngüsü oluştururlar (2,32).

Kortikosteroidlerin fazlalığı veya uzun süre alınması kaslarda protein kaybına, zayıflığa ve atrofiye, kemik matriksini azaltarak osteoporoza ve çocuklarda büyüme hormonunu inhibe ederek büyümenin durmasına neden olurlar (8,32).

2.5.1.3. Lipit Metabolizması

Kortikosteroidler yağ hücrelerine glikozun girişini azaltarak lipolizi oluştururlar. Yüksek dozda verildiğinde insülin sekresyonunu artırır ve insülinin antilipolitik etkisini antogonize ederler. Böylece yağların yıkımını (lipolizi) hızlandırırlar (8,32).

Kortikosteroidlerin aşırı salgılanmaları veya ilaç olarak yüksek dozda verilmeleri durumlarında insülin düzeyinin yükselmesine, iştahın artmasına ve lipojenik etkiye neden olurlar. Lipolitik ve lipojenik etkiler sonucu vücuttaki yağ dağılımı ekstremitelerde azalarak gövdede birikir ve Cushing sendromuna neden olurlar. Yağ ensede ve supraklavikular bölgede birikir (buffalo hörgücü); yüzde ve cilt altı dokuda artar (aydede yüzü) (2,32,33).

2.5.1.4. Antiinflamatuvar Etki Mekanizması

Kortikosteroidler akut veya kronik iltihap olaylarını hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, ısı gibi) bağlı olursa olsun inhibe ederler (32,33). İnflamasyon bölgesinde hücre artışını engelleyerek, lökositlerin göçünü inhibe eder, nötrofilleri artırır ve lenfositleri, eozinofilleri, bazofilleri ve monositleri azaltır. Kortikosteroidler özellikle iltihabın zararlı bir engel oluşturduğu durumlarda ilaç olarak tercih edilirler (2,8,32).

2.5.1.5. İmmunosupresif Etki

Kortikosteroidler lenfositlerin rol oynadığı hücrel immün yanıt belirgin şekilde değiştirirler. Hücrel immün yanıt üzerindeki baskılayıcı etkileri nedeniyle kanserlerin, otoimmün hastalıkların tedavisinde ve organ transplantasyonu yapılanlarda transplantasyonun reddini geciktirmede önemli rol oynarlar (2,8,32).

2.5.1.6. Santral Sinir Sistemi Etkileri

Kortikosteroidler uzun süre kullanımda hafif eksilatör (uyarıcı) etki yaparlar. Öfori, iştah artması, huzursuzluk, motor etkinlikte artma ve psikoz oluştururlar. Epilepsi hastalarında konvülsiyonları (nöbetleri) sıklaştırabilirler. Yüksek dozda kullanıldığında hastada depresyona neden olabilirler (2,32).

2.5.1.7. Böbrekler Üzerine Etkileri (Elektrolit ve Su Dengesi)

Glukokortikoidlerin sıvı ve elektrolit dengesindeki rolü daha çok tübüler fonksiyonun ve glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesi üzerinedir. Glukokortikoidler sıvı yüklenmelerinin ardından suyun atılımını kolaylaştırıcı rol oynarlar (8,33). Mineralokortikoidler glukokortikoidlere göre sıvı ve elektrolit dengesini değiştirirler. Mineralokortikoidler tübüler sıvıdan Na^+ ve suyun reabsorbsiyonunu artırırken aynı zamanda K^+ ve H^+ 'nin üriner atılımını da artırır. Böylece artmış Na^+ dengesi ile birlikte ekstrasellüler sıvı hacminde artış, normal veya hafif artmış plazma Na^+ kontrasyonu; hipokalemi, ödem ve alkaloz yaparlar. Mineralokortikoidlerin açığında tam tersi olarak Na^+ ve suyun atılımı, ekstrasellüler sıvı hacminin azalmasına, hiponatremi, hiperkalemi ve asidoza neden olurlar (32,33).

2.5.1.8. Kardiyovasküler Etkiler

Primer aldosteronizmde olduğu gibi mineralokortikoidlerin böbreklerden Na^+ atılımını değişikliğe uğratması kardiyovasküler sistemi etkiler ve hipertansiyona yol açar. Bu olay böbreklerin suyu ve tuzu tutucu etkisine bağlıdır (32,33).

2.5.1.9. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Kortikosteroidler gastrik asit salınımını artırıp, mukus tabakasının koruyucu etkinliğini azaltırlar. Bunun sonucu olarak peptik ülser oluşumuna yol açarlar (2,8).

2.5.1.10. Kemikler ve Kalsiyum Metabolizması

Kortikosteroidler kemikler üzerine indirekt ve direkt yollarla etki ederler.

İndirekt etkileri; kortikosteroidler D vitaminin antagonisti gibi etki göstererek barsaktan kalsiyum ve fosfatın absorpsiyonunu azaltır, böbreklerden atılımını artırır. Bunun sonucunda parathormon (PTH) salgılanması artar. Sekonder hiperparatiroidizm gelişir (2,4,32). Hiperparatiroidizm, genellikle kortikal kemik yoğunluğunda azalmaya neden olur. Kortikosteroidler PTH reseptörlerinin sayılarını ve PTH'a olan affinitelerini değiştirerek, PTH duyarlılığını artırır. Böylece kemiğin yeniden yapılanma hızı artar ama osteoblastlar baskılandığı için kemik yapımında azalma söz konusudur. Kemiklerde testosteron ve estradiolun anabolik etkisini inhibe ederek kemik yıkımını artırır (4,32,34,35).

Direkt etkileri; osteoblastik hücrelerin replikasyonlarının ve değişimlerinin inhibe edilmesi osteoblastların ve osteositlerin apoptozisinin uyarılmasına neden olur. Bunun sonucunda osteoblastların sayı ve fonksiyonundaki azalmalar, steroide bağlı osteoporoz patogenezinde önemli rol oynar ve bu da kemik yapımının baskılanması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca steroidler kemik matriks yapımını azaltırlar ve osteoklastları direkt olarak inhibe ederler. Çocuklarda ve ergenlerde yüksek dozda kullanıldığında epifizyal kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi inhibe ederler (4,32,34,35).

2.6. DEKSAMETAZON (DEX)

Deksametazon (Dex), glukokortikoid etkinliği yüksek, mineralokortikoid etkinliği düşük sentetik kortikosteroittir. Diğer kortikosteroid ilaçlara göre etki süreleri uzundur. Dex, antiinflamatuvar, antiromatizmal, antialerjik ve immünosüpresif etkileri olan ve bu etkileri nedeniyle de günümüzde en sık kullanılan ilaçlardandır. Aynı zamanda maligniteye bağlı ödemde, su tutulmasının istenmediği durumlarda (travmatik beyin ödemi), doğumsal adrenal hiperplazide, kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmada kullanılırlar. Bunlara ek olarak organizmaya, zararlı uyarıcı ve çevresel değişiklikler gibi stresli koşullara direnme kapasitesi sağlarlar (36,37,38). Canlı virüs aşı uygulanmasında, gebelikte, akut enfeksiyon ve Herpes Zoster'de kullanılması kontrendikedir (36,37).

2.6.1. Deksametazonun Gebelikte Kullanımı

Dex, FDA'nın yapmış olduğu sınıflandırma da C kategorisinde yer almaktadır. Gebelerde kullanıldığında plasentadan 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimiyle inaktive olmadan geçer ve fetusu etkiler. Bu nedenle tıbbi gereksinimleri dışında gebelerde bu ilaçların dozları minimum düzeyde tutulmalıdır (36,37,39).

Gebelikte uzun dönem kortikosteroid uygulaması fetal kemik gelişiminde geriliğe, yenidoğanda düşük doğum ağırlığına, yetişkin dönemde de hiperinsülinemi ve hipertansiyona neden olduğu iddia edilmiştir. Bu olumsuz etkilerinin yanında yenidoğanda respiratuvar distres sendromu, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit sıklığını azaltmaktadır (38,39,40).

2.7. FETAL İSKELET SİSTEMİNİN BOYANMASI

Fetus ve yenidoğanlarda ortaya çıkan iskelet sistemi malfarmasyonlarını inceleyebilmek için gözlemlene, diseksiyon ve boyama teknikleri gibi değişik yöntemler kullanılmıştır. Bu yöntemlerden en basit olanı gözlem yapma yoludur ancak bu yöntemle sadece major malfarmasyonlar belirlenebilir. Bir diğer yöntem yumuşak dokuların diseksiyon tekniği ile uzaklaştırılıp incelenmesidir ki bu yöntemle de kemiğin gelişim aşamalarının takibi ve kıkırdak-kemik alanların birleşim yerlerinin belirlenmesi zordur. Böylece bu sorunları çözebilmek ve sonuçların daha güvenilir olması için araştırmacılar iskelet boyama yöntemlerinin geliştirilmesine çaba harcamışlardır.

İskeleti oluşturan kıkırdak ve kemiklerin farklı boyalar ile farklı renklerde veya aynı rengin farklı tonlarında boyanması işlemine ikili iskelet boyaması adı verilir. İkili iskelet boyaması, teratojenik çalışmalarda ve gelişimsel çalışmalarda kullanılır (41,42,43).

Teratojenik çalışmalarda amaç, çeşitli kimyasal maddelerin veya fiziksel etkenlerin iskelet sistemi üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Bunun için gebe deney hayvanlarının fetusları iskelet sistemi gelişim döneminde etkisi araştırılan kimyasal maddeye veya fiziksel etkene maruz bırakılır. İskelet sistemi üzerinde oluşabilecek etkileri, gelişimlerinin farklı aşamalarında ikili iskelet boyamaları yapılarak malfarmasyon gelişip gelişmediği incelenir.

Gelişimsel çalışmalarda ise, ya düşük sonucu elde edilen insan embriyo ve fetuslarına ya da teratolojik çalışmalarda tercih edilen deney hayvanlarının fetuslarına, gelişimlerinin farklı zamanlarında ikili iskelet boyaması yapılır. Böylece kemik ve kıkırdak alanların gelişim ve kemikleşme süreçlerinin ortaya çıkması belirlenmekte veya fetusun yaşı tespit edilebilmektedir (41,42,43).

Sunay'a (42) göre kemiği bir bütün olarak ilk defa boyayan, bu sayede kemiğin gelişimi ve anatomisi hakkındaki ilk bilgilere yönelik çalışmalar 1735-1736 yıllarında araştırmacı Belchier tarafından oluşturulmuştur. Belchier çalışmalarında bir bitkinin köklerini kullanarak toz haline getirip hayvanların yemlerine karıştırdığında hayvanların kemiklerinin kırmızıya boyandığını saptamıştır. Bu metot kemik büyümesi ile ilgili çalışmalar yapacak başka araştırmacılar tarafından da kullanılmıştır. Kemiğin boyanmasında en önemli gelişme parlak kömür katranından alizarinin elde edilmesiyle

olmuştur. Belchier'in tanımladığı bu metodu; 1830 yılında John Hunter kemik büyümesi ile ilgili çalışmasında kullanmıştır.

Yapılan bu çalışmalardan en kabul gören ve en güvenilir sonuçların alındığı ilk metot, Dawson tarafından 1926 yılında yayınlanmıştır. Dawson metodunda daha önce kullanılmış olan alizarini kullanmıştır ama kullanılan boya solüsyonundaki alizarinin yüksek konsantrasyonlu olması daha başarılı olmasını sağlamıştır (5,6,42,44).

Teratolojik ve gelişimsel çalışmaların değerlendirilmesinde iskeletin kemik yapısı yanında kıkırdak alanlarının da olması kemiğin boyanması ile elde edilecek sonuçlarının güvenilir olmayacağını ve kıkırdakta oluşan anomalilerin gözden kaçacağını göstermiştir. Bu nedenle kemik kısmını boyamaya yönelik çalışmalara ek olarak kıkırdak boyayacak boyalar ve metotlar denenmeye başlanmıştır (7,42).

Sunay'a (42) göre, 1902 yılında Wijhe ilk kez methylen blue solüsyonunu kullanarak iskeletin kıkırdak alanlarını boyamıştır. Lundvall isimli başka bir araştırmacıda Wiche'nin metodunda herhangi bir değişiklik yapmaksızın methylen blue yerine toluidin blue ve methyl green kullanarak iki yeni metot geliştirmiştir.

Bu çalışmalarda; Williams (1941)'de %10'luk formalinde fikse ettiği örneklerin iskeletinin kıkırdak kısmını toluidin blue ile kemik kısmını da alizarin red-S ile boyamıştır. Burdi (1965)'de formalin-aseton-alkol karışımında fikse ettiği örneklerin iskeletlerini alizarin red-S ve toluidin blue ile diferansiyel olarak boyamıştır. Kıkırdak boyama amacı ile kullanılan bu yöntemlerde boyamanın zamanla azaldığı ve kısa sürede solduğu gözlemlenmiştir. Böylelikle yapılan çalışmalarda kıkırdak alanların boyanmasında alcian blue kullanılmaya başlanmıştır (5,7,42). Sunay'a (42) göre, Ojeda ve arkadaşları 1970 yılında kıkırdak alanların boyanmasında alcian blue'nun kullanıldığı metodu yayınlamışlardır.

İkili iskelet boyamalarında kemik alanların boyanması için Alizarin Red-S, kıkırdak alanların boyanması için de Alcian Blue kabul gören boyalar olmuştur. Bu iki boyanın birlikte kullanıldığı ilk çalışmayı 1971 de Simons ve Van Horn yayınlamıştır (42,44,45,46).

Inouye (47), 1976 yılında ikili iskelet boyaması ile ilgili tek aşamalı boyama yöntemini geliştirmiştir. Böylece iskeletin hem kemik hem de kıkırdak alanları, aynı anda, içerisinde alizarin red-S ve alcian blue'nun bulunduğu boya solüsyonu ile boyanmıştır.

Inouye'nin tanımladığı bu metot, pratikliği, kısa sürmesi ve başarılı sonuçlar elde etmesi açısından sürekli tercih edilen, günümüzde de sık kullanılan bir metot olmasını sağlamıştır (42,48).

Geçmişten günümüze kadar birçok araştırmacı tarafından kullanılan ve geliştirilen bu yöntem iskelet sistemi üzerindeki problemleri belirlemede etkili bir yöntemdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, ilgili projeye Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEKAM), Yerel Etik Kurulunun 12/06/2013 tarih ve 13/86 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra başlatılmış ve çalışma süresince yapılan tüm işlemler etik kurul yönergesinde belirtilen kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2014-4685 no'lu proje ile desteklenmiştir.

3.1. DENEY HAYVANLARININ SEÇİMİ VE ÇİFTLEŞTİRİLMESİ

Çalışmamız DEKAM laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Bu çalışmada daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış 180-220 gr ağırlığında, 18 adet erişkin, 4 aylık dişi Wistar-albino türü sıçan kullanıldı.

Çalışmada kullanılacak dişi sıçanlar 20 gün süreyle, erkek sıçanlardan ayrı olarak bekletildi. Bu sürenin sonunda gebe olmadıkları kesin olarak anlaşılan dişi sıçanlar gebe kalmaları için erkek sıçanlarla çiftleştirildi. Çiftleşmenin gerçekleşmesi için iki dişiye bir erkek damızlık düşecek şekilde akşam saat 17'de sıçanlar özel kafeslere alındılar. Ertesi sabah saat 08'e kadar aynı kafeste tutuldular. Bu sürenin bitiminde dişi sıçanlardan vaginal smear alınarak mikroskop altında incelendi ve smearda spermium görülen dişiler 0 günlük gebe olarak kabul edilerek ayrı kafeslere konuldu. Sıçanlar, DEKAM'da 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamın sağlandığı ve aspiratörle sürekli havalandırılan 25±2°C'lik odada tutularak, her biri ayrı kafeslerde olmak üzere, rutin olarak standart sıçan besi yemi (ad-libitum %21 ham protein içeren granüle pelip) ile beslendiler. Sıçanların su gereksinimleri günlük olarak değiştirilen ve kontrol edilen musluk suyundan sağlanmıştır.

Gebe oldukları belirlenen sıçanlar rastgele seçilerek 2 gruba ayrıldı ve sıçanların her biri ayrı kafese yerleştirildi. Kontrol grubuna ve deney grubuna 9'ar adet gebe sıçan konuldu. Gebeliğin 18. gününde kontrol grubundan ve deney grubundan rastgele sıçanlar alındı. Bu sıçanların eter anestezisi altında karın ön duvarları açılarak fetusları explante edildi. Karınları açılan hayvanlardan elde edilen fetusların explantasyon işlemi sırasında hasar görenler çalışmaya dahil edilmedi. Her bir grupta en az 10 fetus olacak şekilde 18. güne ait kontrol ve deney çalışma grubu oluşturuldu. Geriye kalan kontrol ve deney grubuna ait gebe sıçanların her biri ayrı kafeslerde olmak üzere doğuma kadar beslenmeye devam edildi. Sıçanlar doğum yaptıktan sonra her kafese doğum yaptıkları tarihler not edildi. Her bir grupta en az 10 yenidoğan yavru olacak şekilde doğumun ilk gününe ve sonraki 5. gününe ait kontrol ve deney çalışma grupları oluşturuldu. Yenidoğan ve 5 günlük yavrular yoğun eter anestezisi altında cam kavanozlarda 5 dakika bekletildikten sonra sakrifiye edildi.

3.2. İLAÇ UYGULAMASI

Grup-1: Kontrol grubu: Bu gruptaki dişi sıçanlara gebeliğin 9., 11. ve 13. günlerinde sabah saat 09:00'da 1 ml/kg serum fizyolojik intramuskuler (IM) olarak enjekte edildi.

Grup-2: Deney grubu: Bu gruptaki dişi sıçanlara gebeliğin 9., 11. ve 13. günlerinde sabah saat 09:00'da, serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra 100 µg/kg dozunda deksametazon (Dex) intramuskuler (IM) olarak enjekte edildi.

3.3. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

3.3.1. 18 Günlük Kontrol ve Deney Grupları

Gebeliğin 18. gününde fetusları alınmak üzere kontrol grubundan bir gebe sıçan rastgele seçildikten sonra eter inhalasyonu uygulanarak anestezi yapıldı (Şekil 3.1.A). Anestezi sonrası gebe sıçanın karın ön duvarı alkol ile temizlendikten (Şekil 3.1.B) sonra transvers kesi ile açılarak batına girildi (Şekil 3.1.C). Uterus ve içindeki fetuslar çıkarılarak plasentaları ile birlikte disekte edildi (Şekil 3.1.D). Çalışmamızda her grupta en az 10+3 adet fetus olması gerektiği için ikinci gebe sıçan yukarıda anlatıldığı gibi eksplante edildi; ancak bu gebeden elde edilen fetuslar tam olarak gelişmediği için çalışmaya dahil edilmeyerek üçüncü gebe sıçan yukarıda anlatıldığı gibi eksplante edilerek elde edilen fetuslarla birlikte grupta kullanılacak yeterli sayıda fetusa ulaşıldı. Her anne sıçandan elde edilen fetuslar plasenta keseleri içinden çıkarılarak boy ve

ağırlıkları ölçüldü. İşlem bitiminde anne sıçanların göğüs boşluğuna girilip kalbe kesi atılarak sakrifiye edildi. Fetuslar makroskopik olarak incelendikten sonra önceden hazırlanmış anestezi eter içeren cam kavonozlarda 5 dakika (dk) kadar bekletilerek sakrifiye edildi. Geriye kalan kontrol grubuna ait 6 gebe sıçan beslenmeye devam edildi.

Aynı işlemler yeterli miktarda fetus sayısına ulaşana kadar deney grubundaki gebe sıçanlara da uygulandı. Deney grubuna ait 18 günlük çalışma grubu için üç gebe sıçan kullanıldı ve kalan 6 gebe sıçan beslenmeye devam edildi.

3.3.2. Doğum Günü Kontrol ve Deney Grupları

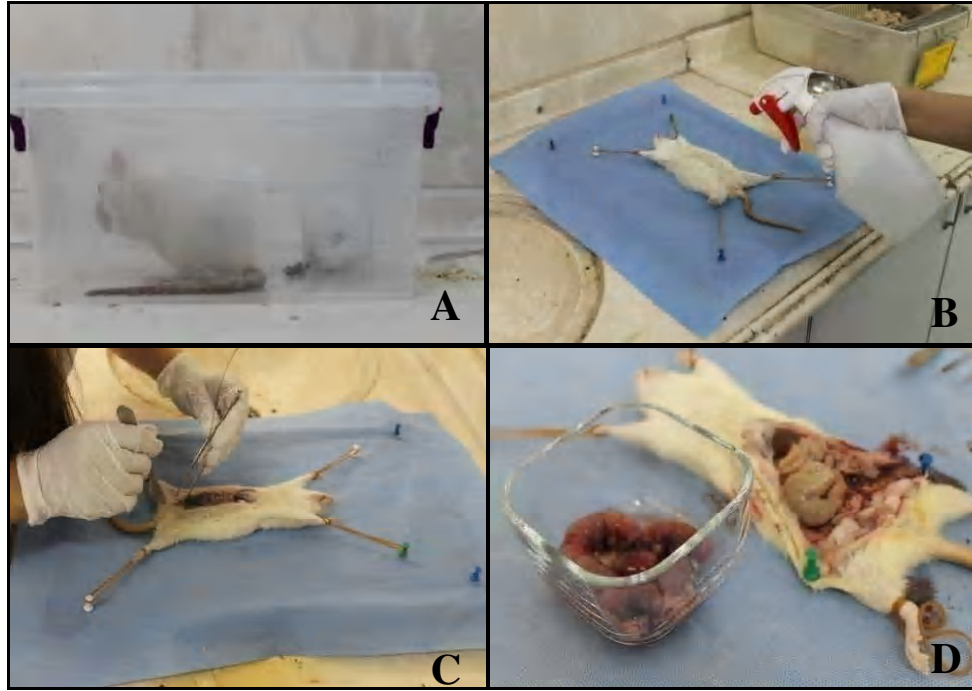
Her biri ayrı kafeslerde tutulan kontrol grubuna ait 6 gebe sıçanın doğum yapması beklendi ve her bir gebe sıçanın doğum yaptıkları tarihleri kafeslere not edildi. Doğumun gerçekleştiği ilk gün ayrı kafeslerde bulunan üç ayrı anneye ait yavru sıçanlar alınarak makroskopik olarak incelendi ve önceden hazırlanmış anestezi eter içeren cam kavonozlarda 5dk kadar bekletilerek sakrifiye edildi. Elde edilen yavruların boy ve ağırlıkları ölçüldü. Çalışmaya kafeslerde bulunan ölü yavrular dahil edilmedi. Geriye kalan kontrol grubuna ait doğum yapmış 2 adet anne sıçan yavruları ile birlikte ve 1 adet gebe sıçan beslenmeye devam edildi.

Kontrol grubunda olduğu gibi her biri ayrı kafeslerde tutulan deney grubuna ait gebe sıçanların da doğum yapması beklendi. Doğum yapan gebe sıçanların doğum yaptıkları tarihleri kafeslere not edildi. Deney grubuna ait doğum günü grubu için iki ayrı anneden alınan yavrularla yeterli sayıya ulaşıldı. Geriye kalan doğum yapmış 2 adet anne sıçan yavruları ile birlikte ve 2 adet gebe sıçan beslenmeye devam edildi.

3.3.3. 5 Günlük Kontrol ve Deney Grupları

Geriye kalan kontrol grubuna ait doğum yapmış 3 adet anne sıçandan doğumlarının 5. günü yenidoğan yavrular alındı. Yavrular makroskopik olarak incelendi ve önceden hazırlanmış anestezi eter içeren cam kavonozlarda 5 dk kadar bekletilerek sakrifiye edildi. Elde edilen yavruların boy ve ağırlıkları ölçüldü. Böylece kontrol grubuna ait 5 günlük yavru sıçan çalışma grubu oluşturuldu.

Deney grubuna ait geriye kalan 4 adet anne sıçandan doğumun 5. günü yavruları alınarak aynı işlemler uygulandı ve çalışma grubu oluşturuldu.



Şekil 3.1. Anne sıçanlara sezeryan uygulama aşamaları. A. Anne sıçana eter uygulaması. B. Karın ön duvarının alkol ile temizlenmesi. C. Karın ön duvarının açılması. D. Fetusların plesanta ile birlikte disekte edilmesi.

3.4. FETUS VE YAVRU SIÇANLARIN BOYANMASI

Ağırlıkları ve boyları ölçülen, fetusların ve yavru sıçanların iskelet sistemini ikili iskelet boyama yöntemiyle boyayabilmek için tüm fetuslar ve yavru sıçanlar, %70'lik etil alkol içinde 7 gün bekletilerek içerdiği suyun çekilmesi sağlandı. Bu işlemin ardından saf asetonunda 3 gün süreyle bekletilerek yağlarından arınmaları sağlandı. Daha sonra derisi soyularak, iç organları ve gözleri çıkarıldı (Şekil 3.2). Bu işlemler sırasında bazı fetusların ve yavruların ekstremiter kopmaları ve kemik doku zedelenmeleri olma ihtimaline karşı, denek sayısı 10+3 olarak fazla tutuldu ve hasar gören denekler boyamaya alınmadı. Derisi soyulan, iç organları ve gözleri çıkarılan denekler boyama için ağzı kapalı cam saklama kapları içerisine ayrı ayrı konularak kayıt altına alındı. Fetus ve yavru sıçanların iskeletinin boyama işlemi aşağıda belirtilen protokol çerçevesinde gerçekleştirildi (7,42).



Şekil 3.2. Asetonda 3 gün bekletildikten sonra derisi soyulan, iç organları ve gözleri çıkarılan deney grubu yenidoğan ve 5 günlük yavru grubuna ait sıçan görüntüleri.

Tablo 3.1. İkili İskelet Sistemi Boyama Yöntemi

Teknik Aşamalar	Solüsyonlar	Süre
Tespit	% 70'lik etil alkol	4-7 gün
Yağdan arındırma	saf aseton	1-3 gün
Boyama	<u>Boyanın hazırlanışı</u> 1. solüsyon: 300mg Alcian Blue + 100ml %70'lik etil alkol 2. solüsyon: 100mg Alizarin Red S + 100ml %95'lik etil alkol 3. solüsyon: 1. solüsyon + 2. Solüsyon + 100ml Glacial asetik asit 4. solüsyon: Hazırlanan ilk üç solüsyonun içerisine 1700 ml %70'lik etil alkol ilave edilerek hazırlanır.	7 gün süreyle 38-40 °C de etüvde bekletildi
Şeffaflandırma	1) %1'lik KOH 2) %1'lik KOH (80 ml)+%20'lik gliserin (20 ml) 3) %1'lik KOH (50 ml)+%50'lik gliserin (50 ml) 4) %1'lik KOH (20 ml)+%80'lik gliserin (80 ml)	1-3 gün 5-7 gün 5-7 gün 5-7 gün
Saklama	%100'lük gliserin	

Boya solüsyonunun hazırlanması: Boya solüsyonu ayrı ayrı hazırlanan solüsyonların belirli yöntemlerle birleştirilmesi ile elde edilir.

Bu solüsyonların hazırlanması:

- 1. solüsyon:** 300 mg Alcian Blue'nun 100 ml %70'lik etil alkol içerisinde sürekli karıştırılarak eritilmesi ile elde edilir.
- 2. solüsyon:** 100 mg Alizarin Red-S'in 100 ml %95'lik etil alkol içerisinde sürekli karıştırılarak eritilmesi ile elde edilir.
- 3. solüsyon:** Daha önce hazırlanmış olan birinci solüsyonun içine azar azar ikinci solüsyonun katılması ile elde edilir. Bu iki solüsyonun tamamen karıştırılmasından sonra bu karışımın içine 100 ml Glacial Asetik Asit ilave edildi.
- 4. solüsyon:** Hazırlanan üçüncü solüsyonun içerisine 1700 ml %70'lik etil alkol ilave edilerek hazırlandı.

Boyama süreci: Fetuslar ve yavru sıçanlar yukarıda açıklanmış olan yöntemle göre hazırlanan boya solüsyonu içinde, etüvde 38-40 °C'de 7 gün süreyle bekletilerek dokuların boyanması sağlandı. Bu sürenin bitiminden sonra, fetuslar akan musluk suyu altında 2 saat süre ile yıkanarak su ile tepkimeye girmesi sağlandı. Sonrasında şeffaflaştırma aşamasına geçildi.

Şeffaflaştırma aşaması: Toplam 4 aşamadan oluşmaktadır.

- 1. aşama:** Boyanmış olan fetuslar 1 gün süreyle %1'lik KOH içerisinde bekletilir.
- 2. aşama:** 5 gün süreyle 80 ml %1'lik KOH ve 20 ml %20'lik gliserinden oluşan karışım içinde bekletilir.
- 3. aşama:** 5 gün süreyle 50 ml %1'lik KOH ve 50 ml %50'lik gliserinden oluşan karışımında bekletilir.
- 4. aşama:** 20cc %1'lik KOH ve 80 ml %80'lik gliserinden oluşan solüsyon içinde 5-7 gün süreyle bekletilir.

Yaklaşık 16 gün süre ile yukarıda yöntemi açıklanmış olan şeffaflaştırma aşamasından sonra iskelet sistemi tamamen görünür hale geldi. Bu aşamadan sonra tüm fetus ve yavruların ön ve arka ekstremitelerine ait humerus, ulna, radius, femur, tibia ve fibula stereomikroskopta incelenerek kayıt altına alındı ve fotoğrafları çekildi. Fotoğraf

çekimlerinde 18 günlük fetusların iskelet sisteminin tamamı görüntülenerek, doğum günü ve 5 günlük yavruların ekstremiteleri ise parça parça görüntülenerek çekildi. Bu işlemten sonra fetus ve yavrulara ait görüntüler JPEG formatında bilgisayara kaydedildi ve görüntüler üzerinde kemik uzunluğu ve kemikleşen alanlarının uzunluğu ölçüldü. Ölçüm yapabilmek için Image J programı kullanıldı. Bütün işlemler bitince boyanmış olan fetus ve yavru sıçanların uzun süreli saklanabilmesi için ayrı kaplarda saf gliserin içerisinde muhafazası sağlandı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. İşlemi biten fetus ve yavru sıçanlar ayrı kaplarda saf gliserinde saklanması.

3.5. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplara göre karşılaştırmaları iki yönlü varyans analizi (ANOVA-Analysis of Variance) ve çoklu karşılaştırmaları ise Tukey Testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. MORFOLOJİK BULGULAR

Çalışmamızda kontrol ve deney olmak üzere 2 grup oluşturuldu. Her bir grupta kendi içerisinde 3 alt gruba (doğum öncesi: 18. gün, doğum günü: 0. gün ve doğum sonrası: 5. gün) ayrıldı. Böylece toplamda 6 grup oluşturuldu. Her grupta 10 yavru veya fetus (toplam 60) bulunmaktadır. Tüm gruplarda boyama işlemine başlamadan önce fetusların ve yavruların boy uzunlukları ve ağırlıkları tespit edildi. Tüm gruplardan elde edilen boy (Baş-Kıç uzunlukları) verileri Tablo 4.1’de, ağırlık verileri ise Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Deney ve kontrol grubuna ait boy ve ağırlıklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Kontrol ve deney gruplarına ait fetusların ve yavruların ön ve arka ekstremitelerine ait 3’er kemik üzerinde inceleme yapıldı. Bunlar humerus, radius, ulna ile femur, tibia ve fibula’dır. Her fetus veya yavruya ait sağ ve sol iki taraflı inceleme yapıldığı için toplamda her kemikten 20 adet bulunmaktadır.

Tablo 4.1. Fetus gruplarına ait boy (baş-kıç uzunluğu) verileri.

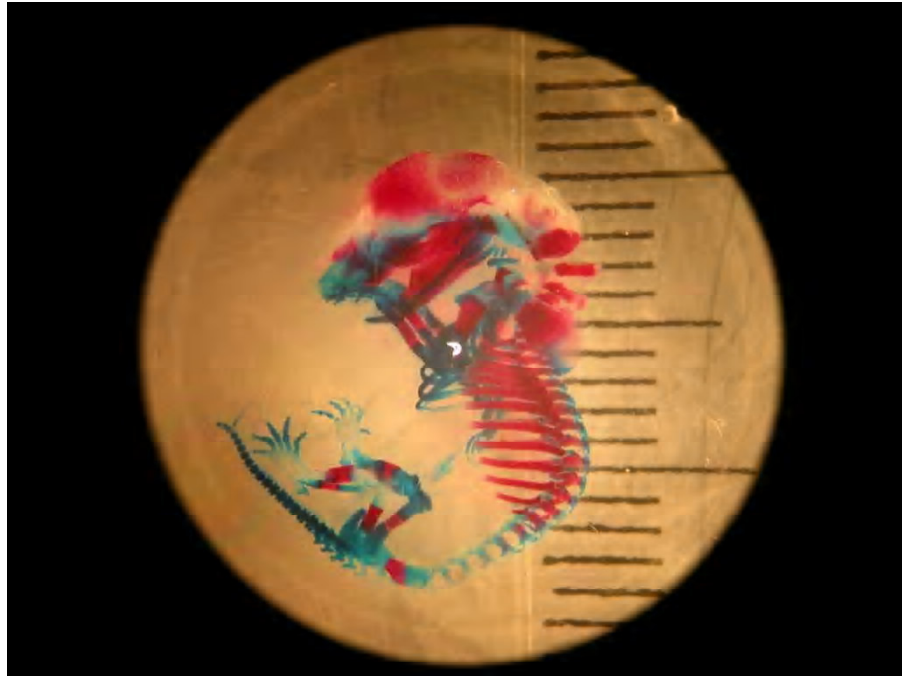
FETUS VE YAVRU SIÇAN NO	BOY (mm)					
	KONTROL GRUBU			DENEY GRUBU		
	18 günlük fetus	0. gün yavru	5 günlük yavru	18 günlük fetus	0. gün yavru	5 günlük yavru
1	20.4	40.3	50	20.3	40.5	50.6
2	20.6	41.5	50.1	19.8	40.6	49.6
3	19.8	40.3	49.5	20.3	41	50.7
4	19.3	41	49.8	19.7	42.2	49.5
5	19.2	39.7	50.2	20	40.5	49.4
6	20.6	41.5	50.4	20.1	41.6	49.3
7	20.3	40.4	49.5	19.5	40.4	49.4
8	20.4	40.2	47.5	20.2	42.4	50
9	19.4	41.4	48	20.4	40.4	50.5
10	20	40.3	50.3	20.3	41.6	50.7
ORT±SS	20±0.54	40.66±0.63	49.53±0.99	20.06±0.3	41.12±0.77	49.97±0.59

Tablo 4.2. Fetus gruplarına ait ağırlık (gr) verileri.

FETUS VE YAVRU SIÇAN NO	AĞIRLIK (gr)					
	KONTROL GRUBU			DENEY GRUBU		
	18 günlük fetus	0. gün yavru	5 günlük yavru	18 günlük fetus	0. gün yavru	5 günlük yavru
1	1.98	5.31	9.65	1.95	5.55	8.65
2	1.91	5.69	9.12	1.82	5.83	8.23
3	1.85	5.67	9.76	1.91	5.58	9.3
4	1.97	5.6	8.76	2.6	5.84	9.73
5	1.94	4.43	8.98	1.76	5.69	8.32
6	1.88	5.15	9.43	1.85	5.67	9.39
7	1.98	5.02	8.65	2.2	5.96	9.73
8	1.91	5.29	9.2	1.99	4.94	8.72
9	1.82	5.53	9.12	1.96	5.21	9.78
10	1.94	5.85	8.54	1.92	5.18	8.62
ORT±SS	1.91±0.05	5.35±0.41	9.12±0.4	1.99±0.24	5.54±0.33	9.04±0.6

Boy ve ağırlıkları tespit edilen fetuslar ve yavrular boyama işlemine tabi tutuldu. Ortalama 30-40 günlük bir boyama sürecinden sonra öncelikle fetusların ve yavru sıçanların stereomikroskop altında fotoğrafları alındı. İnceleyeceğimiz kemiklerin

boylarını tespit edebilmek için fotoğraf çekimi esnasında milimetrelilik cetvel, klavuz olarak kullanıldı (Şekil 4.1). Fotoğraflar JPEG formatında bilgisayara kaydedildi. Bilgisayarda Image J programı yardımıyla bu fotoğraflar açılarak kemiklerin (humerus, radius, ulna, femur, tibia ve fibula) boyları ölçüldü. Bu işlemleri takiben her kemik mikroskop altında tek tek incelenerek morfolojik bulgular ortaya kondu.



Şekil 4.1. Fotoğraf çekimlerinde klavuz cetvelin kullanımı ve boyama işlemi tamamlanmış kontrol grubuna ait 18 günlük fetusun görünümü.

18 günlük kontrol ve deney grubuna ait fetuslar: Kontrol grubuna ait fetusların boyları 19.2 mm ile 20.6 mm arasında değişmekte olup ortalama 20 ± 0.54 mm'dir. Ağırlıkları ise 1.82 gr ile 1.98 gr arasında değişmekte olup ortalama 1.91 ± 0.05 gr'dır.

Deney grubuna ait fetusların boyları 19.5 mm ile 20.4 mm arasında değişmekte olup 20.06 ± 0.3 mm ve ağırlıkları 1.76 gr ile 2.6 gr arasında olup ortalama 1.99 ± 0.24 gr'dır. Her iki gruba ait fetusların tamamı zarar görmeden boyanabildi.

Kontrol ve deney grubuna ait 10'ar fetusta ön ve arka extremitelere ait kemikler (humerus, ulna, radius ve femur, tibia, fibula) incelendi. Kontrol grubuna ait bütün fetuslarda ön ve arka ekstremiteye ait kemiklerde kemikleşmenin başladığı görüldü. Ancak deney grubunda 16 humerus'da, 8 ulna ve radius'da, 2 femur, 2 tibia ve 2

fibula'da kemikleşme görüldü. Diğer kemiklerde ise (4 humerus, 12 ulna, 12 radius, 18 femur, 18 tibia ve 18 fibula) kemikleşme henüz başlamamıştı.

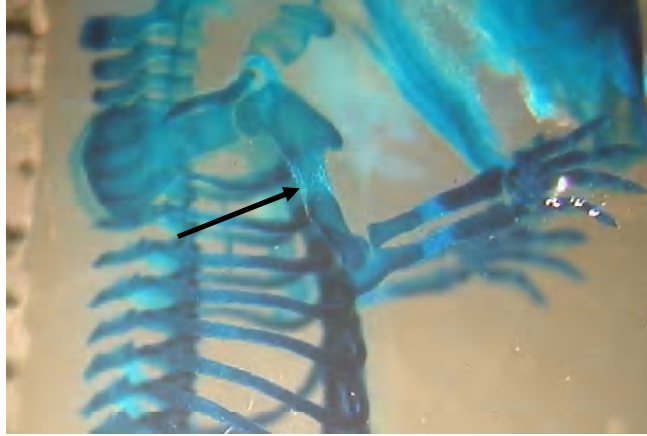
Kontrol ve deney grubuna ait kemik uzunlukları arasında fark görülmedi. Ancak kemikleşmenin başladığı alanın boyutları açısından baktığımızda deney grubunda anlamlı azalmalar ortaya çıktı ($p<0.05$).

18 günlük kontrol ve deney grubu humerus'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait tüm humerus'larda kemikleşme açık bir şekilde görülürken, deney grubuna ait 16 humerus'da kemikleşmenin kontrol grubuna benzer tarzda olduğu ve bu kısımların kırmızı renge boyandığı tespit edildi. Geriye kalan 4 humerus'ta ise kırmızı rengin hiç görülmediği ancak kemikleşmenin başlayacağı alanlarda kıkırdak yıkımına bağlı olarak süngerimsi yapının hâkim olduğu alanlar mevcuttu. Bu alanlar genellikle açık mavi renkte görülmektedir. Süngerimsi yapıda olan bu kısımda daha sonraki dönemde ilk kemik odakları ortaya çıkacaktır (Şekil 4.2).

Kontrol grubuna ait humerus'ların uzunluğu en küçük 2.95 mm en büyük 3.63 mm arasında değişmekte olup ortalama 2.95 ± 0.30 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 1.02 mm ile en büyük 1.45 mm arasında ortalama 1.21 ± 0.13 mm olarak ölçüldü.

Deney grubuna ait humerus'ların uzunluğu en küçük 2.20 mm en büyük 3.39 mm arasında değişmekte olup ortalama 2.90 ± 0.30 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0 mm ile en büyük 1.16 mm arasında olup ortalama 0.62 ± 0.13 mm olarak ölçüldü.

Kontrol ve deney grubuna ait humerus'ların stereomikroskop altında incelenmesi sonucunda, primer kemikleşme merkezinin corpus humeri'nin orta kısmında olduğu açıkça görülmektedir. Kemikleşmenin başladığı bu alan tuberositas deltoidea'nın hemen altında bulunmaktadır. Bu alanda kırmızı renk hâkim iken humerus'un proximal ve distal uçlarında mavi renk hakimdir (Şekil 4.3).



Şekil 4.2. 18 günlük deney grubuna ait humerus’da kıkırdak yıkımına bağlı süngerimsi görünüm.



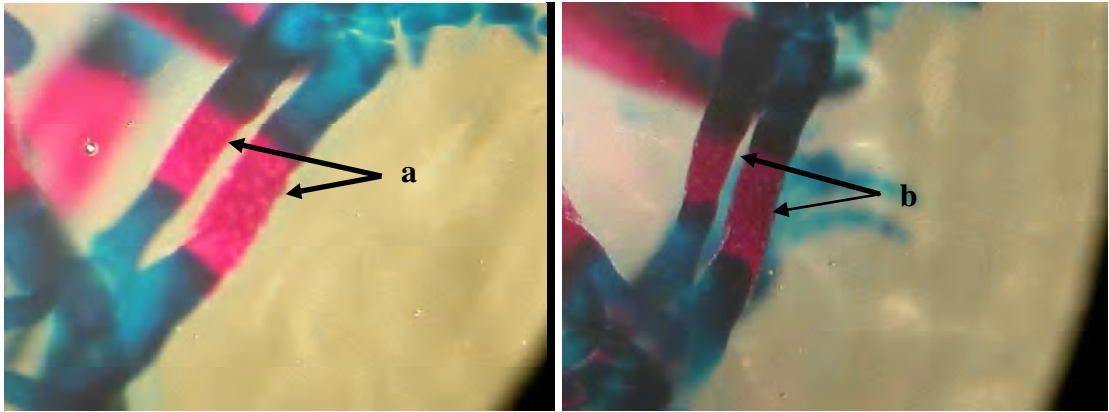
Şekil 4.3. 18 günlük fetus humerus’una ait primer kemikleşme merkezinin görünümü. **a:** 18 günlük kontrol grubu, **b:** 18 günlük deney grubu.

18 günlük kontrol ve deney grubu ulna’larına ait morfolojik bulgular: Bu grupta kontrol grubuna ait bütün kemiklerde ve deney grubuna ait 8 ulna’da primer kemikleşme merkezinin corpus ulnae’nin ortasında başladığı görüldü. Kemikleşmenin meydana geldiği bu kısımlarda kırmızı renk mevcutken, proximal ve distal uçlarda mavi renk mevcuttu (Şekil 4.4). Deney grubuna ait geriye kalan ulna’larda kemikleşmenin oluşmadığı kıkırdak yapının halen devam ettiği ve mavi rengin hâkim olduğu görüldü. Ancak corpus ulnae’nin ortasında mavi rengin açıldığı ve süngerimsi bir görünüm kazandığı dikkati çekmektedir (Şekil 4.5).

Kontrol grubuna ait ulna’ların uzunluğu en küçük 2.20 mm en büyük 3.49 mm arasında değişmekte olup ortalama 2.90 ± 0.31 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin

uzunluğu en küçük 0.65 mm ile en büyük 1.16 mm arasında ortalama 0.97 ± 0.12 mm olarak ölçüldü.

Deney grubuna ait ulna'ların uzunluğu en küçük 2.35 mm en büyük 3.61 mm arasında değişmekte olup ortalama 2.94 ± 0.32 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0 mm ile en büyük 0.96 mm arasında ortalama 0.24 ± 0.33 mm olarak ölçüldü.



Şekil 4.4. 18 günlük fetus ulna ve radius'a ait primer kemikleşme merkezinin görünümü. **a:** 18 günlük kontrol grubuna ait ulna ve radius, **b:** 18 günlük deney grubuna ait ulna ve radius.



Şekil 4.5. 18 günlük deney grubu fetusuna ait ulna ve radius'un görünümü.

18 günlük kontrol ve deney grubu radius'larına ait morfolojik bulgular: Bu grupta kontrol grubundan 20, deney grubundan 8 adet radius'ta kemikleşme açıkça görülmektedir. Primer kemikleşme merkezleri corpus radii'nin ortasında bulunduğundan bu alan kırmızı renktedir (Şekil 4.4). Deney grubundan geriye kalan 12

radius'da, humerus ve ulna'da olduğu gibi ilk kemik odaklarının ortaya çıkacağı alanlar açık mavi renktedir (Şekil 4.5).

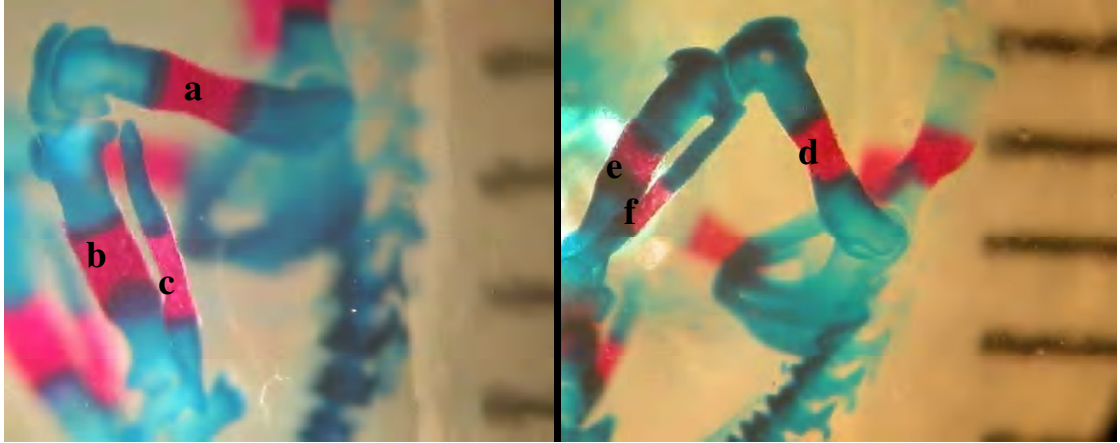
Kontrol grubuna ait radius'ların uzunluğu 1.88-2.91 mm arasında olup ortalama 2.35 ± 0.25 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0.50 mm ile en büyük 1.02 mm arasında ve ortalama 0.77 ± 0.11 mm'dir.

Deney grubuna ait radius'ların uzunluğu 1.89-3.09 mm arasında olup ortalama 2.30 ± 0.29 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0 mm ile en büyük 0.81 mm arasında ve ortalama 0.16 ± 0.25 mm'dir.

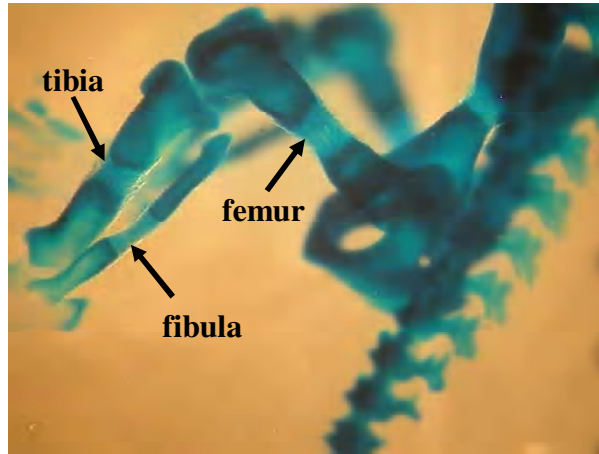
18 günlük kontrol ve deney grubu femur'larına ait morfolojik bulgular: Bu grupta incelenen 40 femur'un 22'sinde (20 kontrol grubu, 2 deney grubu) kemikleşme görüldü. Femur'larda kemikleşmenin başladığı alanın corpus femoris'de yer aldığı ve buranın kırmızı renkte olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 4.6). Kemikleşme görülmeyen ve ölçümü yapılmayan deney grubuna ait femur'ların kıkırdak yapısını koruduğu ve mavi renkte olduğu görüldü. Ancak corpus femoris'de kemikleşmenin başlangıcı olarak kıkırdağın burada daha açık mavi renge boyandığı tespit edildi (Şekil 4.7).

Kontrol grubuna ait femur'ların uzunluğu 1.86-2.96 mm arasında olup ortalama 2.00 ± 0.29 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 0.48-1.06 mm arasında ve ortalama 0.77 ± 0.16 mm'dir.

Deney grubuna ait femur'ların uzunluğu 1.81-2.82 arasında olup ortalama 2.32 ± 0.28 mm iken, kemikleşmenin başladığı 2 femur'un uzunluğu en küçük 0 mm ile en büyük 0.81 mm arasında ve ortalama 0.07 ± 0.22 mm'dir.



Şekil 4.6. Kontrol ve deney grubuna ait primer kemikleşme merkezinin görünümü. **a:** Kontrol grubuna ait femur, **b:** Kontrol grubuna ait tibia, **c:** Kontrol grubuna ait fibula, **d:** Deney grubuna ait femur, **e:** Deney grubuna ait tibia, **f:** Deney grubuna ait fibula.



Şekil 4.7. 18 günlük deney grubu fetusuna ait kemiklerde kıkırdak yıkımına bağlı süngerimsi görünüm.

18 günlük kontrol ve deney grubu tibia'ya ait morfolojik bulgular: Bu grupta kontrol grubuna ait bütün tibia'larda, deney grubuna ait sadece 2 tibia'da kemikleşme görülmektedir. Diğer kemiklerde de olduğu gibi kemikleşen alan kemiğin gövdesinin ortasında yer almaktadır. Bu nedenle kemiğin corpus tibiae'sı kırmızı renkte görülmektedir (Şekil 4.6). Kemikleşmenin henüz gerçekleşmediği deney grubuna ait diğer 18 tibia'da, corpus tibiae'nin ortasının daha açık mavi renkte olduğu gözlemlendi (Şekil 4.7).

Kontrol grubuna ait tibia'ların uzunluğu en küçük 1.68 mm ile en büyük 2.74 mm arasında değişmekte olup ortalama 2.37 ± 0.24 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0.42 mm ile en büyük 0.87 mm arasında olup, ortalama 0.64 ± 0.13 mm olarak ölçüldü.

Aynı şekilde ölçülen deney grubuna ait tibia'ların uzunluğu en küçük 1.80 mm ile en büyük 3.39 mm arasında değişmekte olup ortalama 2.26 ± 0.35 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı 2 tibia'nın uzunluğu en küçük 0 mm ile en büyük 0.66 mm arasında olup, ortalama 0.06 ± 0.19 mm olarak ölçüldü.

18 günlük kontrol ve deney grubu fibula'ya ait morfolojik bulgular: Bu grupta kontrol grubunun tamamında, deney grubundan da sadece 2 fibula'da kemikleşme tespit edildi. Kemikleşme görülen fibula'larda primer kemikleşme merkezinin gövdenin orta kısmında yer aldığı tespit edildi. Bu alan kırmızı renkte iken, proximal ve distal uçlar mavi renkte boyandığı görüldü (Şekil 4.6). Deney grubundan 18 adet fibula'da hala kıkırdak yapısının muhafaza edildiği görüldü. Ancak diğer tüm kemiklerde olduğu gibi burada da kemiğin ortasının kıkırdak yıkımına bağlı süngerimsi görünüm kazandığı dikkati çekti ve bu kısmında açık mavi renkte olduğu açıkça görüldü (Şekil 4.7).

Kontrol grubuna ait fibula'ların uzunluğu en küçük 1.83 mm ile en büyük 2.83 mm arasında olup, ortalama 2.21 ± 0.23 mm'dir. Bu gruba ait kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0.35 mm ile en büyük 0.83 mm arasında olup, ortalama 0.57 ± 0.13 mm olarak ölçüldü.

Deney grubuna ait fibula'ların uzunluğu en küçük 1.65 mm ile en büyük 3.47 mm arasında olup, ortalama 2.18 ± 0.40 mm'dir. Bu gruba ait kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 0 mm ile en büyük 0.58 mm arasında olup, ortalama 0.05 ± 0.17 mm olarak ölçüldü.

Doğum günü kontrol ve deney grubuna ait yavru sıçan grubu: Doğum günü grubunda toplam 20 adet yavru sıçanın, 10 tanesi kontrol grubuna, 10 tanesi de deney grubuna aittir. Her iki grupta yer alan bütün yavru sıçanların ön ve arka ekstremitelerinin kırmızı renge boyandığı görüldü ve çalışmaya bütün yavrular dahil edildi.

Kontrol grubuna ait yavruların boyları 39.7 mm ile 41.5 mm arasında değişmekte olup ortalama 40.66 ± 0.63 mm'dir. Ağırlıkları ise 4.43-5.85 gr arasında değişmekte olup ortalama 5.35 ± 0.41 gr'dır.

Deney grubuna ait yavruların boyları 40.4 mm ile 42.4 mm arasında değişmekte olup ortalama 41.12 ± 0.77 mm'dir. Ağırlıkları ise 4.94-5.96 gr arasında değişmekte olup ortalama 5.54 ± 0.33 gr'dır.

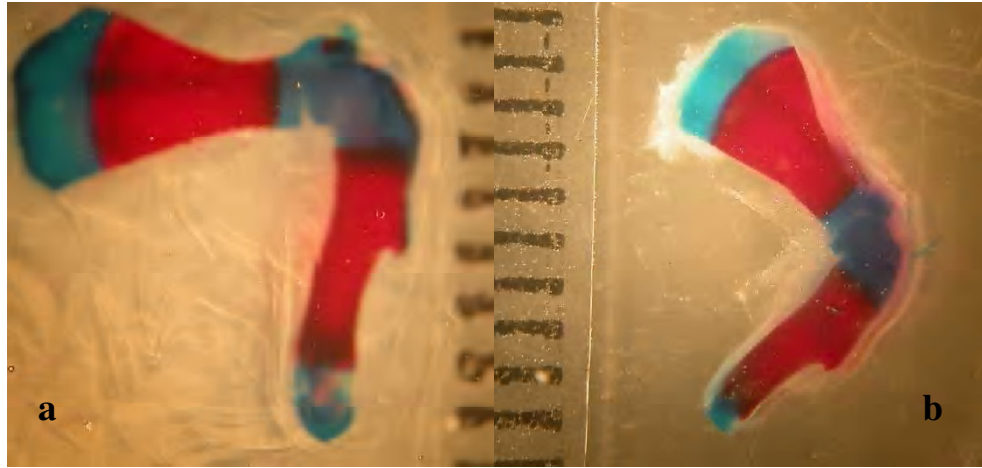
Deney grubuna ait yavru sıçanların ölçüme tabi tutulan tüm kemiklerinde (humerus, ulna, radius, femur, tibia ve fibula) uzunluklarının ve kemikleşen bölge uzunluklarının kontrol grubundan daha büyük olduğu tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.05$).

Doğum günü kontrol ve deney grubu humerus'larına ait morfolojik bulgular:

Kontrol grubuna ait humerus'ların uzunluğu en küçük 5.10 mm ile en büyük 6.88 mm arasında olup ortalama 6.09 ± 0.44 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 3.25 mm ile en büyük 4.16 mm arasında olup ortalama 3.85 ± 0.23 mm olarak hesaplandı.

Deney grubuna ait humerus'ların uzunluğu en küçük 6.13 mm ile en büyük 7.90 mm arasında olup ortalama 7.04 ± 0.55 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 3.92 mm ile en büyük 5.32 mm arasında olup ortalama 4.56 ± 0.33 mm olarak hesaplandı.

Her iki gruba ait humerus'lar incelendiğinde, kemiğin gövdesinde başlayan kemikleşme merkezinin proximal ve distal uçlara doğru yayıldığı ve proximalde tuberositas deltoidea'yı içine alacak şekilde genişlediği görüldü. Kemikleşmenin gerçekleştiği bu kısım kırmızı renkte iken uç kısımlar kıkırdak yapıda olduğundan mavi renktedir (Şekil 4.8).

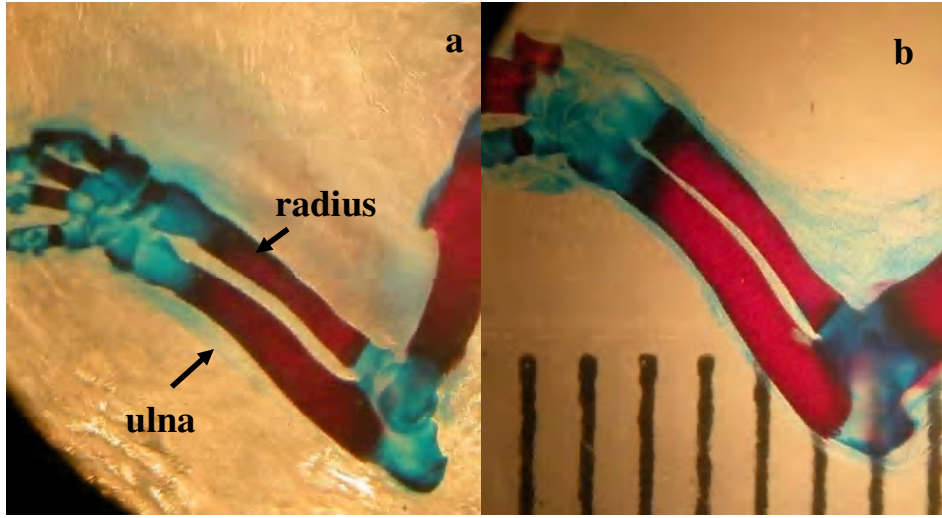


Şekil 4.8. Doğum günü yavrularına ait humerus'un görünümü. **a:** Kontrol grubu, **b:** Deney grubu.

Doğum günü kontrol ve deney grubu ulna'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait ulna'ların uzunluğu 5.62-7.03 mm arasında değişmekte olup, ortalama 6.30 ± 0.42 mm hesaplanırken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 3.32-4.53 mm arasında olup ortalama 4.08 ± 0.28 mm olarak hesaplandı.

Deney grubuna ait ulna'ların uzunluğu 5.70-7.56 mm arasında değişmekte olup, ortalama 6.80 ± 0.50 mm hesaplanırken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 4.27-5.80 mm arasında olup ortalama 4.94 ± 0.42 mm olarak hesaplandı.

Doğum günü kontrol ve deney grubu yavrularına ait ulna'larda, gövdenin ortasında başlayan kemikleşmenin proximal ve distale doğru yayıldığı ancak extremitas proximalis'deki olecranon, processus coronoideus ve incisura trochlearis'in kıkırdak özelliğini koruduğu görülmektedir. Her iki uçta da eşit olacak kadar bir alanın kıkırdak özelliğini koruduğu tespit edildi (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Doğum günü yavrularına ait ulna ve radius'un görünümü. **a:** Kontrol grubu, **b:** Deney grubu.

Doğum günü kontrol ve deney grubu radius'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait radius'ların uzunluğu 4.14-5.32 mm arasında değişmekte olup ortalama 4.88 ± 0.30 mm hesaplanırken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 2.94-3.47 mm arasında değişmekte olup ortalama 3.22 ± 0.14 mm olarak hesaplandı.

Deney grubuna ait radius'ların uzunluğu, 5.10 ile 6.17 mm arasında değişmekte olup ortalama 5.72 ± 0.38 mm hesaplanırken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 3.92-5.32 mm arasında değişmekte olup ortalama 4.56 ± 0.33 mm olarak hesaplandı.

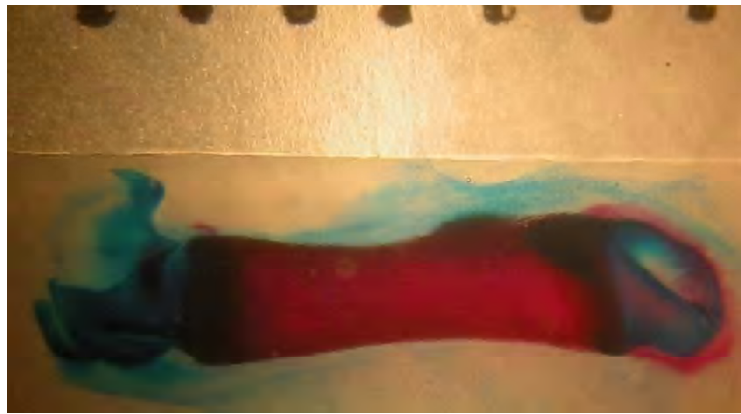
Bu gruptaki radius'ların gövde kısımlarında yoğun bir şekilde kemikleşmenin genişlediği ve uçlara kadar ulaşmadığı görüldü. Ancak bu grupta ki bütün fetusların radius'larında, distal uçtaki kıkırdak alan miktarının proximal uçtaki kıkırdak alan miktarından yaklaşık iki kadar uzun olduğu görüldü (Şekil 4.9).

Doğum günü kontrol ve deney grubu femur'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait femur'ların uzunluğu en küçük 4.34 mm ile en büyük 6.44 mm arasında değişmekte olup ortalama 5.59 ± 0.50 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 2.80 mm ile en büyük 3.76 mm arasında değişmekte ve ortalama 3.31 ± 0.22 mm'dir.

Deney grubuna ait femur'ların uzunluğu en küçük 5.00 mm ile en büyük 7.87 mm arasında değişmekte olup ortalama 6.64 ± 0.68 mm iken, kemikleşmenin başladığı

bölgenin uzunluğu en küçük 3.23 mm ile en büyük 5.42 mm arasında değişmekte ve ortalama 4.16 ± 0.60 mm'dir.

Doğum gününe ait her iki grubun yavrularının femur'larında, gövdenin ortasında başlayan kemikleşmenin extremitas proximalis'de trochanter major ve trochanter minor'e kadar uzandığı tespit edildi. Kemiğin distal ve proximal uçlarının ise kıkırdak yapısını muhafaza ettiği ve mavi renkte olduğu görüldü (Şekil 4.10).

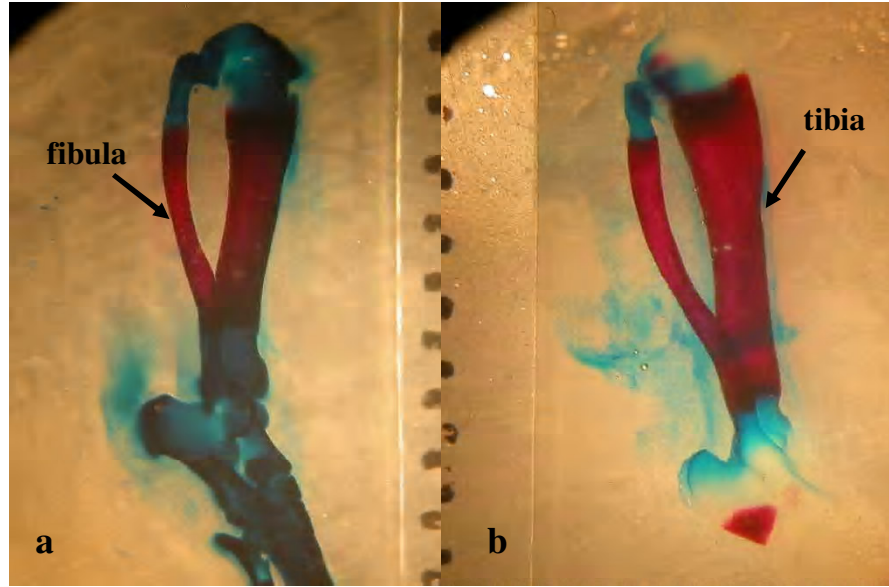


Şekil 4.10. Doğum günü deney grubu yavruya ait femur'un görünümü.

Doğum günü kontrol ve deney grubu tibia'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait tibia'ların uzunlukları 4.40-6.56 mm arasında ve ortalama 5.70 ± 0.61 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 3.05 mm ile 4.35 mm arasında ve ortalama 3.62 ± 0.26 mm'dir.

Deney grubuna ait tibia'ların uzunlukları 4.77-8.08 mm arasında ve ortalama 6.71 ± 0.72 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 3.65-5.87 mm arasında ve ortalama 4.68 ± 0.55 mm'dir.

Bu grupta incelenen tibia'lar 18 günlük fetus grubuyla kıyaslandığında kemiğin ortasında başlayan kemikleşmenin daha geniş bir alana yayıldığı görüldü. Ancak proximal ve distal uçlar halen kıkırdak yapıda olduğundan mavi renkte boyalıdır (Şekil 4.13).



Şekil 4.11. Doğum günü yavrularına ait tibia ve fibula'nın görünümü. **a:** Kontrol grubu, **b:** Deney grubu.

Doğum günü kontrol ve deney grubu fibula'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait fibula'ların uzunluğu en küçük 4.12 mm ile en büyük 6.23 mm arasında (ortalama 5.31 ± 0.54), kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 2.88 mm ile en büyük 4.39 mm arasında (ortalama 3.56 ± 0.28 mm) ölçüldü.

Deney grubuna ait fibula'ların uzunluğu en küçük 4.69 mm ile en büyük 7.36 mm arasında (ortalama 6.24 ± 0.63 mm), kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 4.20 mm ile en büyük 6.17 mm arasında (ortalama 5.06 ± 0.24 mm) ölçüldü.

Bu gruba ait fibula'lar stereomikroskop altında incelendiğinde, kemiğin gövdesindeki kemikleşmenin hemen hemen gövdenin tamamına yayıldığı görüldü. Ancak kemiğin proximal ve distal uçları hala kıkırdak yapıdadır (Şekil 4.13).

5 günlük kontrol ve deney grubuna ait yavru sıçan grubu: Bu grupta toplam 20 adet yavru sıçan ile çalışmaya başlandı ve yavru sıçanların tamamı zarar görmeden boyandı. Ancak deney grubuna ait yavrularda boyama işleminden sonrada mevcudiyetini devam ettiren yağ dokusu fazlalığı görüldü. Bu yağ dokusu vücudun her tarafında mevcut olmasına rağmen özellikle boyun ve sırt bölgesinde yoğun olarak izlendi. (Şekil 4.12). Bu yağ dokusunu uzaklaştırmak için deney grubuna ait 5 günlük bütün yavrular diseksiyona tabi tutuldu. Bu nedenle bu yavruların ölçümlerini daha sağlıklı yapabilmek

için yavrular tek tek disekte edildi. Daha sonra kontrol ve deney grubuna ait bütün yavruların kemikleşen extremité uzunlukları ölçüldü.

Kontrol grubuna ait 5 günlük yavruların boyları 47.50-50.4 mm arasında değişmekte olup ortalama 49.53 ± 0.99 mm'dir. Ağırlıkları ise 8.54-9.76 gr arasında değişmekte olup ortalama 9.12 ± 0.40 gr'dır.

Deney grubuna ait 5 günlük yavruların boyları 49.30-50.70 mm arasında değişmekte olup ortalama 49.97 ± 0.59 mm'dir. Ağırlıkları ise 8.23-9.78 gr arasında değişmekte olup ortalama 9.04 ± 0.60 gr'dır.

Kontrol ve deney grubuna ait yavru sıçanların kemik uzunlukları ile kemikleşen bölge uzunlukları arasında anlamlı fark görülmedi.

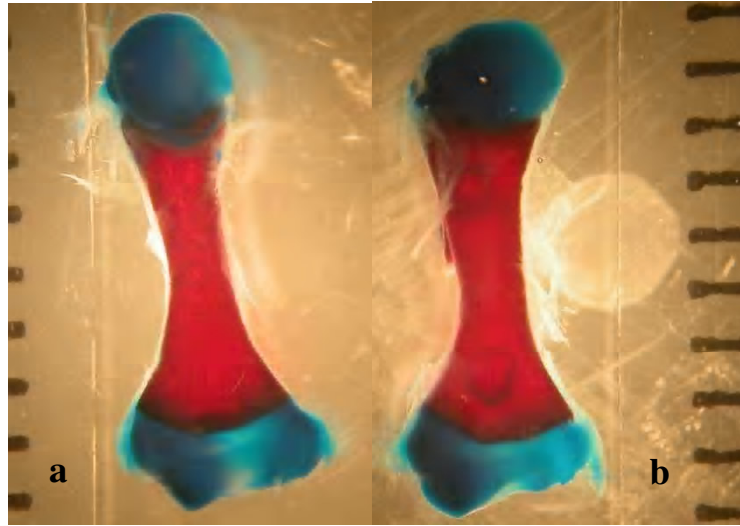


Şekil 4.12. 5 günlük deney grubuna ait boyanmış yavruya şeffaflaşmayan yağ dokusunun görünümü.

5 günlük kontrol ve deney grubu humerus'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait humerus'ların uzunluğu 6.01-8.72 mm arasında değişmek olup ortalama 7.71 ± 0.81 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 4.20-6.17 mm arasında değişmekte olup ortalama 5.06 ± 0.24 mm bulundu.

Deney grubuna ait humerus'ların uzunluğu 6.23-9.57 mm arasında değişmekte olup ortalama 8.03 ± 0.89 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 4.60-6.22 mm arasında değişmekte olup ortalama 5.32 ± 0.42 mm olarak bulundu.

Bu gruba ait incelenen humerus'larda, corpus humeri'nin tamamen kemikleşerek distalde epikondillere kadar, proksimalde ise caput humeri'ye kadar tüm alanların kırmızı renge boyandığı görüldü. Ancak proximal ve distal uçlardaki kıkırdak varlığının hala devam ettiği buraların mavi renkte olduğu görüldü (Şekil 4.13).

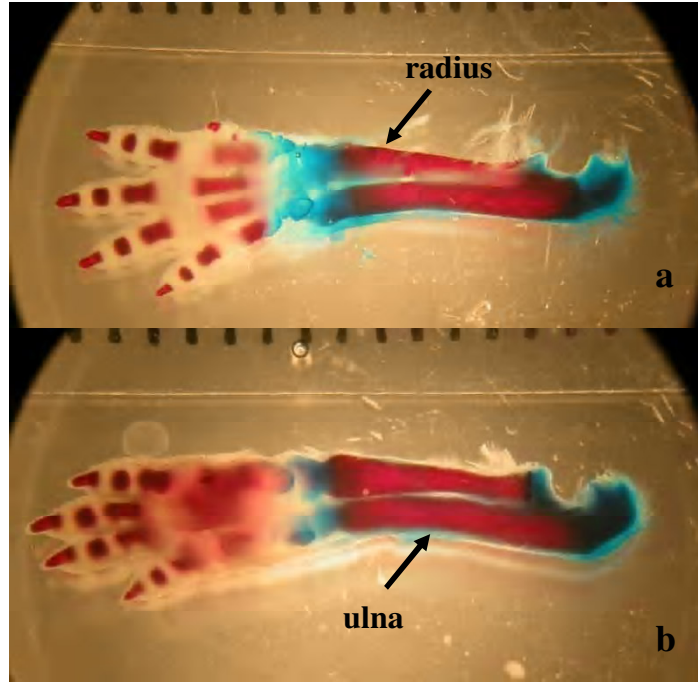


Şekil 4.13. 5 günlük yavrulara ait humerus'un görünümü. **a:** Kontrol grubu, **b:** Deney grubu.

5 günlük kontrol ve deney grubu ulna'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubunda incelenen ulna'ların uzunluğu 6.63-9.28 mm arasında ve ortalama 7.89 ± 0.77 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 5.17-6.92 mm arasında ve ortalama 5.90 ± 0.49 mm'dir.

Deney grubunda incelenen ulna'ların uzunluğu 7.03-8.73 mm arasında ve ortalama 7.90 ± 0.53 mm iken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu 5.59-7.32 mm arasında ve ortalama 6.37 ± 0.56 mm'dir.

Bu gruba ait ulna'ların gövdelerinde kemikleşmenin tamamlandığı kırmızı renkte olduğu görüldü. Kemiğin proximal ucundaki yapılarla; processus coronoideus, incisura trochlearis, olecranon ve distal ucunun hala kıkırdak yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. 5 günlük yavrulara ait ulna ve radius'un görünümü. **a:** Kontrol grubu, **b:** Deney grubu.

5 günlük kontrol ve deney grubu radius'larına ait morfolojik bulgular: Bu grupta kontrol grubunda incelenen radius'ların uzunluğu en küçük 5.38 mm ile en büyük 8.83 mm arasında olup ortalama 6.28 ± 0.79 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 4.15 mm ile en büyük 5.42 mm arasında ve ortalama 4.82 ± 0.38 mm olarak ölçüldü.

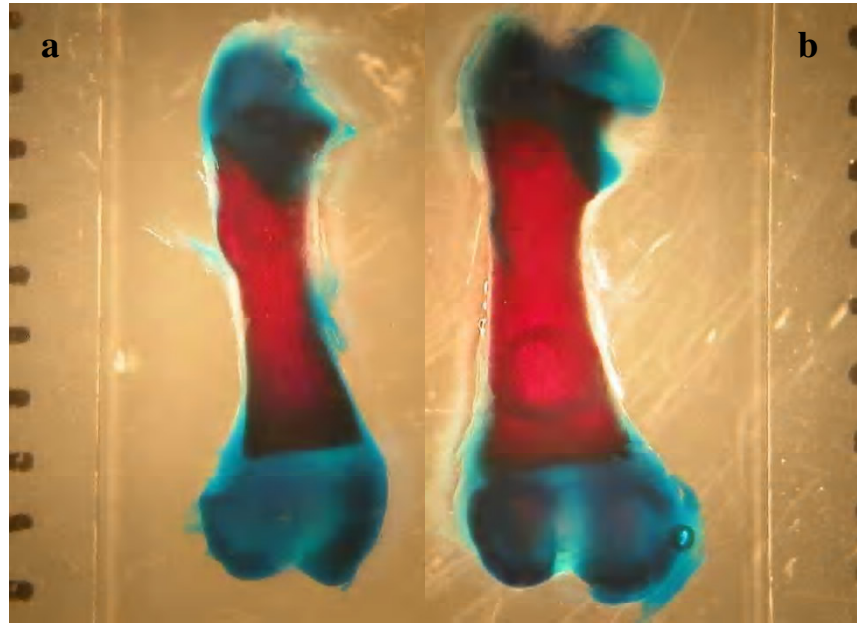
Deney grubunda incelenen radius'ların uzunluğu en küçük 5.50 mm ile en büyük 7.98 mm arasında değişmekte olup ortalama 6.47 ± 0.54 mm ölçülürken, kemikleşmenin başladığı bölgenin uzunluğu en küçük 4.50 mm ile en büyük 5.99 mm arasında ve ortalama 5.05 ± 0.46 mm olarak ölçüldü.

Bu gruba ait radius'ların proximal ve distal uçlarında kıkırdak yapının varlığını koruduğu, ancak doğum günü grubu yavrularıyla kıyaslandığında corpus radii'nin tamamen kemikleştiği görüldü (Şekil 4.14).

5 günlük kontrol ve deney grubu femur'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait femur'ların uzunluğu 5.84-8.85 mm arasında ve ortalama 7.43 ± 0.72 mm iken, kemikleşen femur uzunluğu 4.23-6.20 mm arasında ve ortalama 5.23 ± 0.56 mm'dir.

Deney grubuna ait femur'ların uzunluğu 6.26-9.18 mm arasında ve ortalama 7.59 ± 0.77 mm iken, kemikleşen femur uzunluğu 4.79-6.65 arasında ve ortalama 5.43 ± 0.44 mm'dir.

Kontrol ve deney grubu yavrularına ait femur'lar incelendiğinde, gövdenin tamamen kemikleştiği, kemikleşen alanın proximal uçtaki caput femoris'e kadar uzandığı ancak bu kısmın ve distal ucun hala kıkırdak yapıda olduğu görüldü (Şekil 4.15).

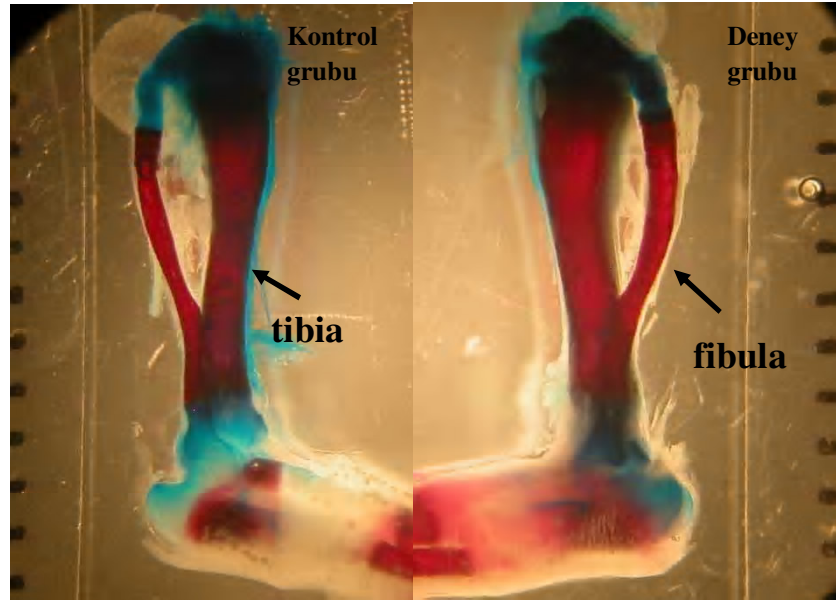


Şekil 4.15. 5 günlük yavrulara ait femur'un görünümü. **a:** Kontrol grubu, **b:** Deney grubu.

5 günlük kontrol ve deney grubu tibia'larına ait morfolojik bulgular: Kontrol grubuna ait tibia'ların uzunluğu 6.56-8.80 mm arasında olup, ortalama 7.76 ± 0.69 mm iken, kemikleşmenin olduğu bölgenin uzunluğu 4.90-6.87 mm arasında olup, ortalama 5.82 ± 0.28 mm'dir

Deney grubuna ait tibia'ların uzunluğu 6.52-9.43 mm arasında olup, ortalama 7.75 ± 0.80 mm iken, kemikleşmenin olduğu bölgenin uzunluğu 4.73-6.79 mm arasında olup, ortalama 6.00 ± 0.56 mm'dir.

Bu grupta incelenen tibia'ların gövdelerinin tamamen kemikleştiği ve Alizarin Red ile boyandıkları görüldü. Ancak proximal ve distal uçlar halen kıkırdak özelliğinde olup mavi renkte görülmektedir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. 5 günlük yavrulara ait tibia ve fibula'nın görünümü.

5 günlük kontrol ve deney grubu fibula'larına ait morfolojik bulgular: Bu grupta bulunan kontrol grubuna ait fibula'ların uzunluğu 5.46-8.53 mm arasında değişmekte olup ortalama 7.15 ± 0.77 mm hesaplanırken, kemikleşen fibula uzunluğu 4.46-6.40 mm arasında değişmekte ve ortalama 5.43 ± 0.27 mm olarak hesaplandı.

Deney grubuna ait fibula'ların uzunluğu 5.77-8.34 mm arasında değişmekte olup ortalama 6.76 ± 0.75 mm hesaplanırken, kemikleşen fibula uzunluğu 4.70-6.22 mm arasında değişmekte ve ortalama 5.46 ± 0.43 mm olarak hesaplandı.

Bu gruba ait fibula'larda, kemiğin proximal ve distal uçlarına kadar olan gövde kısmının tamamen kemikleştiği ve kırmızı renge boyandığı görüldü (Şekil 4.16).

Tablo 4.3. Kontrol ve Deneysel Grubuna Ait İstatistiksel Veriler.

	ÖLÇÜM YAPILAN KEMİKLER	KONTROL GRUBU		DENEY GRUBU		P DEĞERLERİ
		KEMİK UZUNLUĞU ORT±S.S.	KEMİKLEŞME UZUNLUĞU ORT±S.S.	KEMİK UZUNLUĞU ORT±S.S.	KEMİKLEŞME UZUNLUĞU ORT±S.S.	
18Günlük Fetus Grubu	Humerus	2,95±0,30	1,21±0,13**	2,90±0,30	0,62±0,36**	p>0,05* p<0,05**
	Ulna	2,90±0,31	0,97±0,12**	2,94±0,32	0,24±0,33**	
	Radius	2,35±0,25	0,77±0,11**	2,30±0,29	0,16±0,25**	
	Femur	2,54±0,29	0,77±0,16**	2,32±0,28	0,07±0,22**	
	Tibia	2,37±0,24	0,64±0,13**	2,26±0,35	0,06±0,19**	
	Fibula	2,21±0,23	0,57±0,13**	2,18±0,40	0,05±0,17**	
Doğum Günü Yavru Sıçan Grubu	Humerus	6,09±0,44*	3,85±0,23**	7,04±0,55*	4,56±0,33**	P<0,05* P<0,05**
	Ulna	6,30±0,42*	4,08±0,28**	6,79±0,50*	4,94±0,42**	
	Radius	4,88±0,30*	3,21±0,14**	5,72±0,38*	4,01±0,39**	
	Femur	5,59±0,50*	3,31±0,22**	6,64±0,68*	4,14±0,61**	
	Tibia	5,70±0,61*	3,62±0,26**	6,71±0,72*	4,68±0,55**	
	Fibula	5,31±0,54*	3,56±0,28**	6,24±0,63*	4,37±0,47**	
5Günlük Yavru Sıçan Grubu	Humerus	7,71±0,81	5,06±0,49	8,03±0,89	5,32±0,42	p>0,05* p>0,05**
	Ulna	7,89±0,77	6,06±0,50	7,90±0,53	6,37±0,56	
	Radius	6,28±0,79	4,82±0,38	6,47±0,54	5,05±0,46	
	Femur	7,43±0,72	5,23±0,56	7,59±0,77	5,43±0,44	
	Tibia	7,76±0,69	5,82±0,53	7,75±0,80	5,99±0,54	
	Fibula	7,15±0,77	5,43±0,52	6,76±0,75	5,45±0,44	

*Kemik uzunluğu, **Kemikleşme uzunluğu

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Bazı kimyasal maddeler ve ilaçlar gebe tarafından alındığında fetal dolaşıma geçerek doğumdan sonra varlığı tespit edilen anatomik ya da yapısal bozukluklara ve konjenital malformasyonlara neden olur. Bu duruma neden olan maddelere teratojen, bu etkiye de teratojenenezis adı verilir. Embriyonun teratojen maddeye duyarlılığı organların farklılaştığı embriyogenezis döneminde başlar. Ancak bir ilaç bir türde teratojenik etki gösterdiği halde diğerlerinde göstermeyebilir. Teratojenik etkinin oluşmamasına ilacın metabolizmasının türlere göre değişmesi, plasenta yapısının ve geçirgenliğinin farklı olması neden olur. Bunun sonucu olarak hayvan deneylerinde güvenilirliği kanıtlanmış ilaçların insanda teratojeniteye yol açmayacağı söylenemez. Bunun en güzel örneği talidomid faciasıdır (3,49).

İnsanlarda güçlü teratojenik etkiye sahip bazı ilaçlar; antineoplastik ilaçlar, talidomid, bazı antiepileptik ilaçlar, androjenik hormonlar, antitiroid ilaçlar, bazı antibiyotikler ve yüksek doz A vitaminidir (3,7).

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldesteron gibi kana salınan hormon yapısında ilaçlardır. Kortikosteroidler, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur. Bunun yanı sıra antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosüpresif etkilidir (32,50).

Kortikosteroidler, yüksek dozda veya uzun süreli kullanıldığında kemik gelişimini etkiler ve osteoporoza neden olur. Bu etkisini dolaylı yoldan D vitaminin aktivitesini bozarak ve kalsiyum emilimini baskılayarak yapar. Bunun sonucunda da sekonder hiperparatiroidizm gelişir ve kemik yapımı azalır. Direk etkisini ise osteoblastların sayı

ve fonksiyonlarını azaltarak kemik yapımını baskılayarak gösterir. Ancak yine de kemik üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (4,34,51).

Dex; glukokortikoid etkinliği yüksek, mineralokortikoid etkinliği düşük hidrokortizonun güçlü sentetik analogudur. Dokulara emilimi hızlı olan Dex, plasentadan da inaktive olarak kolayca geçer. Otoimmün hastalıklarda, inflamatuvar, astımda, adrenal yetmezlikte replasman tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Aynı zamanda sürfaktan sentezini ve salınımı arttıran Dex, erken doğum riski olan gebelerde akciğer matürasyonunu arttırmak için kullanılır. Bununla birlikte fetusta kardiyovasküler sistemin olgunlaşması hızlandırmak için de uygulanır. Doğum sonrası bebeklerde solunum zorluğunu önlemek ve tedavi etmede kullanılır. (38,52,53).

İskeleti oluşturan kemik ve kıkırdığın normal gelişimini veya kemik ve kıkırdaktaki malformasyonları daha iyi anlayabilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Günümüzde teratoloji çalışmalarında kemik boyaması, bilimsel çalışmalarda ise ikili iskelet boyaması sık kullanılan yöntemlerdendir (42,43). Bu yöntem 1700'li yıllardan başlayan günümüze kadar gelişerek gelen bir sürecin sonucudur ve günümüzde oldukça geçerli ve sık kullanılan ve tercih edilen bir yöntemdir.

Litaratür incelendiğinde Dex'in sıçanlara uygulama biçiminin 3 farklı yöntemle (intramuskuler, intraperitoneal ve subkutan) olabileceği görülmektedir (39,54,55). Uygulama kolaylığından ve gebelik döneminde intraperitoneal enjeksiyonun yavrulara zarar verme ihtimalini ortadan kaldırmak için çalışmamızda intramuskuler enjeksiyon tercih edildi.

Gebelik dönemindeki ilaç uygulamalarına dayalı deneysel çalışmalarda ilacın verilme zamanı çok fazla farklılık göstermektedir. Swolin-Eide ve arkadaşları (39) gebeliğin 9., 11. ve 13. günlerinde; Junior ve arkadaşları (54) gebeliğin ilk 5 gününde; Laborde ve arkadaşları (55) gebeliğin erken döneminde (9.-14. günler) ve geç döneminde (14.-19. günler) ve Zhang ve arkadaşları (56) da gebeliğin 9. gününden 20. gününe kadar gebe sıçanlara Dex uygulamışlar. Organogenezis döneminin sıçanlarda gebeliğin 6.-15. günleri arasında olması ve teratojenik etkenlerin bu dönemde fetusu daha çok etkilemesinden dolayı çalışmamızda Dex gebeliğin 9., 11. ve 13. günlerinde uygulandı.

Deneysel çalışmalara bakıldığında, ilacın uygulama şekli ve veriliş zamanının farklılığının yanı sıra gebe sıçanlara uygulanan ilaç dozu da farklılık göstermektedir. Dex'u, Swolin-Eide arkadaşları (39) $100\mu\text{g/kg}$; Junior ve arkadaşları (54) 0.8 mg/kg ; Laborde ve arkadaşları (55) hem 0.2 mg/kg 'dan hem de 0.4 mg/kg ; Zhang ve arkadaşları (56) ise 0.1 mg/kg 'dan uygulamışlar. Çalışmamızda Dex'un uygulama şekli, veriliş yolu ve dozu Swolin-Eide arkadaşlarının yaptığı çalışma ($100\mu\text{g/kg}$) ile benzerlik göstermektedir.

Dex'le yapılan deneysel çalışmalarda Dex'in ağırlık ve boy üzerine etkileri konusunda farklı görüşler mevcuttur. Swolin-Eide ve arkadaşları (39), doğum sonrası yavru sıçanları alarak incelemişler ve Dex uygulanan yavruların kontrol grubuna göre daha ufak olduğunu tespit etmişler (Deney grubu $8.6\pm 0.58\text{ mm}$ kontrol grubu $12.0\pm 0.58\text{ mm}$). Daha sonra yavruları 12 haftalık olana kadar her hafta ölçmeye devam etmişler ve 2. haftanın sonunda yavruları cinsiyetlerine göre ayırmışlar. Deney grubundaki yavruların 2.-5. haftalarda kontrol grubundan daha ağır olduğunu tespit etmişler. Ancak bu artışın 6.-12. haftalarda olmaması bu durumun geçici bir artış olduğunu göstermiş. Ayrıca Dex grubuna ait erkek yavruların femur ve tibia'larının 6. haftada diğer gruplardan (kontrol dişi-erkek grubu, deney dişi grubu) daha uzun olduğunu bulmuşlar. Bu sonuç ilacın cinsiyete özgü değiştiğini göstermiş.

Başka bir çalışma da Junior ve arkadaşları (54), Dex'a maruz kalan yavruları makroskopik ve mikroskopik olarak incelemişler. Deney grubuna ait yavruların ağırlık ve boylarının kontrol grubundan farklı olmadığını tespit etmişlerdir.

Laborde ve arkadaşları (55), gebeliğin erken döneminde (9.-14. günler) ve geç döneminde (14.-19. günler) Dex uygulanan fetusları 20. günde alarak, fetal vücut ve organ ağırlıklarını, kemik uzunluklarını (sağ humerus ve femur) ve iskelet anomalilerini değerlendirmişler. Gebeliğin erken döneminde ve geç döneminde verilen Dex'un aynı etkileri gösterdiğini tespit etmişler ve deney ve kontrol grupları arasında ve farklı zamanlarda Dex uygulanan deney grupları arasında boy ve ağırlık farkının olmadığını bildirmişlerdir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmaların dışında insanlar üzerinde yapılan çalışmalara baktığımızda; gebe annelere uygulanan Dex'un fetal ve yenidoğan vücut ağırlığını azalttığı yönünde bilgilere de rastlanmaktadır. Bloom ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışma da gebelik döneminde Dex'a maruz kalan annelerden erken doğan

bebeklerde düşük doğum ağırlığı olduğu tespit edilmiştir (24-26 hafta arasında doğan bebekler 12 gr; 27-29 hafta arasında doğan bebekler 63 gr; 30-32 hafta arasında doğan bebekler 161 gr ve 33-34 hafta arasında doğan bebekler 80 gr). Vücut ağırlığındaki bu azalma serum leptin düzeyinin artışı ile ilişkilendirilmektedir. İlaç kullanımının serum leptin düzeyini arttırarak kilo alınımını azalttığı yönünde bilgiler mevcuttur. (57,58,59).

Bizim çalışmamızda da Junior (54)'ın ve Laborde (55)'nin çalışmasına benzer şekilde kontrol ve deney grubuna ait yavruların boylarında ve ağırlıklarında herhangi bir fark tespit edilmedi.

Hamilelik döneminde uygulanan farklı ilaçların kemik gelişimi üzerine terotejenik etki gösterdiğine dair çeşitli çalışmalar (49,60,61) mevcuttur. Metwally ve arkadaşları (60), gebeliğin 8., 9. ve 10. günlerinde albino ratlara fenitoin uygulayarak 20 günlük 40 fetusu incelemişler. Sonuçların kemikleşmeyi olumsuz yönde etkilediğini ve geciktirdiğini tespit etmişlerdir.

Soysal (49), sıçan fetuslarında fenitoin, folik asit ve vitamin E'nin kemik gelişimine etkilerini incelediği çalışmada fenitoinin kemik gelişimini olumsuz etkilediğini, bu etkisini azaltmak için de tedavi sürecinde vitamin E ve folik asitle desteklenmesi gerektiği sonucuna ulaşmıştır.

Essa ve arkadaşları (61), Fenitoinin toksik etkilerine karşı vitamin E'nin koruyucu etkisini inceleyen çalışmasında ilaca maruz kalan fetusların ağırlıklarının ve boylarının diğer gruplardan daha düşük olduğunu bulmuşlar. Ancak fetusların ön ve arka ekstremitelerine ait kemikleşmenin hemen hemen kontrol grubuna benzer tarzda olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca fenitoinin toksik etkilerine karşı vitamin E alan deney grubu fetuslarına ait bulguların kontrol grubuna daha yakın değerlerde olduğunu görmüşlerdir.

Fenitoin'in kullanıldığı bir başka çalışmada Ata ve arkadaşları (62), gebe sıçanlara gebeliğin 7. ve 19. günleri arasında fenitoini 100 mg/kg'dan oral yolla uygulamışlar. Gebelikte uygulanan fenitoinin yavru sayısını ve fetal ağırlığı azalttığı, kulak kepçesinde ve dişlerde varyasyonlara neden olduğunu tespit etmişlerdir.

El-Aziz ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada (63), civanın appendiküler iskelet üzerinde toksik etkileri incelenmiş ve E vitaminin koruyucu etkisine bakılmış. Gebe

Sprague-Dawley cinsi ratlara uygulanan yüksek doz civanın, fetuslarda boy kısalığına ve ağırlık azalmasına yol açtığını tespit etmişlerdir.

Yapılan literatür taraması sonucunda, Dex'un kemik gelişimine etkilerini ikili boyama yöntemi ile ortaya koyan çok fazla çalışmaya rastlanmadı. Bu ilaç gebelik döneminde daha çok erken doğumu önlemek, fetal akciğer gelişimini hızlandırarak yeni doğan bebeklerde respiratuvar distres sıklığını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır.

Zhang ve arkadaşlarının (56) yaptığı bir çalışmada gebe sıçanlara gebeliklerinin 9. gününden 20. gününe kadar Dex verilmiş. Gebe sıçanlardan 20. günde alınan fetuslarda ve doğum sonrası 12 haftalık yavrularda femur ve tibia'lar incelenmiş ve Dex'un epifizyal kıkırdığın gelişimini etkilediği, primer kemikleşme merkezini kısalttığı ve kondrositlerde hipertrofiye neden olduğunu tespit etmişlerdir.

İn vitro bir çalışmada; gebe farelere damağın gelişimi sırasında yüksek dozda Dex uygulanmış. Aynı zamanda bu çalışma da Dex'un teratojenik etkisine karşı B12 vitaminin koruyucu etkisine de bakılmış. Gruplardan elde edilen örnekler 24, 48,72 ve 96 saat kültüre edilmiş. Morfolojik incelemelerde damağın, 72 saatin altındaki kültürlerde Dex alan gruplarda damak gelişiminde gerileme olduğu bulunmuş. Ancak Dex+B12 vitamini uygulanan grupta sonuçların kontrol grubuna benzer olduğu görülmüş. Bu çalışmada, damağın gelişimi sırasında Dex'un teratojenik etki gösterdiği buna rağmen Dex ile birlikte B12 vitamini alındığında bu etkinin azaldığı tespit edilmiştir (64).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, glukokortikoidlerin osteoklastlar üzerinde etkilerine bakılmış. Bu amaçla erkek farelere Dex ve asparaginaz 8 hafta boyunca uygulanmış. Dex'un ve asparaginazın neden olduğu morfolojik değişiklikler hemotoksilin-eosin boyama kullanılarak gözlemlenmiş. 8. haftanın sonunda fareler tartılmış ve glukokortikoid alan farelerin kontrol grubundan daha düşük ağırlığa sahip olduğu tespit edilmiş. Ayrıca farelerin sol femur'larından doku örnekleri alınarak incelenmiş ve glukokortikoidlerin osteoklast farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir (65).

Nyirenda ve arkadaşlarının (66) sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada gebeliklerinin ilk haftasında Dex'u 100 µg/kg'dan uygulamışlar. Gebeliğin 19. gününde kuyruktan kan alınarak plazma glikoz düzeylerine bakılmış ve Dex'un anne glikoz düzeylerini

etkilemediği görülmüş. Gebe sıçanların doğum yapması beklenmiş ve doğum sonrası yavruların ağırlıklarının düşük olduğu tespit edilmiştir.

Dex'un üreme sistemine etkilerini inceleyen Dolatabadi ve arkadaşı (67), Wistar-albino türü erkek sıçanlarda LH, FSH ve testosteron düzeylerini incelemişler ve yüksek doz Dex uygulanan grupta (1mg/kg) LH ve FSH düzeylerinde yükselişe yol açtığını tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada, gebelik döneminde kullanılan dexametazon ve betametazonun etkilerini araştırmak için yenidoğan sıçan hipokampusüne ve akciğer dokusuna bakılmış. Gebe sıçanlar, doğum yapınca yavruları alınmış ve ilaçların hipokampüste apoptozisi nasıl etkilediği incelenmiştir. Dex alan deney grubunda birim alana düşen apoptik hücre sayısının diğer gruplardan yüksek olduğu görülmüş. Bu çalışmaya göre Dex, hipokampal bölgede apoptozisi artırırken betametazonun apoptozisi koruyucu olduğu tespit edilmiş (68).

Yapılan bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre uzun süreli yüksek dozda glukokortikoid kullanımı kırık oluşmasını hızlandırdığı, glukokortikoid kullanımına bağlı olarak kemik kaybının arttığı, ayrıca glukokortikoid kullanımında en sık rastlanan komplikasyonlardan birinin femur proximal ve distal uçlarında ve humerus başında avasküler nekroz gelişimi olduğu iddia edilmektedir (69,70). Bütün bu etkileri en aza indirmek ve kemik kaybını önlenmek için tedaviye kalsiyum ve D ve E vitamini eklenmesinin faydalı olduğu iddia edilmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada Dex uyguladığımız ratlardan elde edilen, fetusların ve yavruların vücut ağırlıklarında ve boylarında olumsuz bir etkinin ortaya çıkmadığı görüldü. Bununla birlikte Dex uygulanan annelerden alınan 18 günlük fetuslarda kemikleşmenin geciktiği, doğum günü yavrularında baş-kıç uzunluğunda bir fark yaratmadığı halde extremitte kemiklerinde hem kemik uzunluğunu arttırdığı ve hemde kemikleşmeyi arttırdığı tespit edildi. Ancak bu etki doğumu takip eden 5. günde incelenen yavrularda görülmedi. Bununla birlikte 5 günlük deney grubu yavruların boyun ve sırt bölgelerinde yağlanmanın olduğu ve bu yağlanmanın boyamayı olumsuz yönde etkilediği tespit edildi.

Bu etkilerin sebepleri olarak; gebeliğin 9., 11. ve 13. günlerinde verilen Dex'un 18. güne kadar geçen süre içerisindeki kemikleşme sürecine olumsuz etkisinin Zhang ve arkadaşlarının (56) ileri sürdüğü primer kemikleşme merkezini kısalttığı ve

kondrositlerdeki aktiviteyi arttırmasına baėlı olarak kıkırdak yapının varlıėını korumasına baėlamaktayız. Bu dűşűncemiz; invitro bir çalıřmada (64) ortaya konduėu gibi, ilacın akut etkisinin, kemik gelişimini olumsuz yűnde etkilediėi ancak yarılanma űmrűne baėlı olarak etkisinin ortadan kalkmasıyla ilacın uzun sűreli uygulamalarda olumsuz etkisinin ortadan kalktıėı yorumuyla doėru orantılıdır. Doėum gűnű kemik uzunluklarındaki ve kemikleřme alanındaki artışıın sebebi olarak ta űnceki dűnemde ortaya çıkan kıkırdak aktivitenin artmasına baėlı olarak uzun kemiklerde ortaya çıkan boy artışıına baėlamaktayız.

Doėumdan sonraki 5. gűnde deney grubunda ortaya çıkan yaėlanmanın sebebi olarak kemikleřmenin tamamlanması ve ilacın yarılanma sűresi (36-72 saat) uzun olması etkilidir. İlacın yarılanma űmrű uzun olduėu için vűcuttan tamamen elimine edilmesi uzun sűrmektedir. Ayrıca yavruların anneleriyle birlikte kalması ilacın hem annenin ve hemde yavrunun lipit ve karbonhidrat metabolizmasındaki etkisinin devam etmesine baėlıdır. İlacı baėlı olarak insilűn dűzeyinin yűkselmesi, iřtahı ve lipojenik etkinliėi arttırarak yaėlanmaya yol açmaktadır. Ayrıca yaė daėılımında orantısız olarak ortaya çıkmasına (extremitelerde azalmaya ve gűvdede birikmesine) sebep olmaktadır.

Sonuç olarak; sıçanlarda gebelik sırasında kullandığımız Dex'un etkisinin ilkűnce kıkırdak aktivitesinde bir artışıı aıttığı ve bunun sonucu olarak kemikleşmede gerileme gűrűldűėű ancak bunun daha sonra ortadan kalktığı ve doğumdan sonra devam eden etkisinin yağlanmaya yol aıttığı kanatindeyiz. Bu bulgularımızın ileride yapılacak daha ayrıntılı çalışmalara katkıda bulunacağını űmit etmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Soy K. Gebelikte kullanılan ilaçların teratojenik etkileri. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1987; 19: 397-400
2. Süzer Ö. Süzer Farmakoloji. 3. Baskı, Kelebek Matbacılık, İstanbul 2005: ss295-303
3. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. Baskı, Pelikan Yayıncılık Ankara 2009: ss113-114
4. Berkit IK, Turan Y, Şendur ÖF. Steroide bağlı Osteoporoz. Türk Osteoporoz Dergisi 2009; 15: 83-88
5. Whitaker J, Kathleen M. Double staining technique for rat foetus skeletons in teratological studies. Laboratory Animals 1979; 13: 309-310
6. Randle AD. Automation of Skeletal Staining in The Evaluation of Teratogenicity. Laboratory Animals 1969; 3: 197-205
7. Soysal H. Sıçan fetuslarında fenitoin, folik asit ve vitamin E'nin kemik gelişimi üzerine etkileri. Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kayseri 2010: 4-20
8. Trevor AJ, Katzung BG, Masters SB. Katzung & Trevor's Farmakoloji. 6. Baskı, Akkan G, Özyazgan S, Özgön GÖ, Kutluata N, Afşar S (Editörler), Nobel Matbaacılık İstanbul 2005: ss343-346
9. Girgin A, Liman N, Özfiliz N, ve ark. Temel Histoloji. 1. Baskı, Özer Y (Editör), Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic Ltd Şti, Ankara 2011: ss225-262.

10. Öber A, İzzetoğlu GT. Histoloji. 2. Baskı, Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic Ltd Şti, Ankara 2010: ss79-102
11. Özdamar S, Yakan B, Kutlubay R. Genel Histoloji. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri 2000: ss47-74
12. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. 7. Baskı, Aytekin Y (Editör), Barış Kitabevi, İstanbul 1993: ss158-195
13. Seçkin İ, Ertürkoğlu AŞ, Taşyürekli M, ve ark. Genel Histoloji. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 2007: ss66-87
14. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji text & atlas. 7. Baskı, Solakoğlu S, Aytekin Y (Editörler), Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic Ltd Şti, İstanbul 2009: pp128-152
15. Eroschenko VP. Victor PE. Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. 10. Baskı, Demir R (Editör), Lippincott Williams & Wilkins, 2011: pp65-89
16. Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. Demir R (Editör), Palme Yayıncılık, Ankara 2006: ss113-145
17. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Histology A Text and Atlas. 3. Baskı, Coryell PA (Editör), Lippincott Williams & Wilkins, 1995: pp132-186
18. Kerr JB. Atlas of Functional Histology. Crowe L (Editör), Mosby International Limited 1999: pp163-169
19. Ulrich W. Histoloji: Renkli Mikroskopik Anatomi Atlası (Sobotta; hammersen). 4. Baskı, Tekelioğlu M (Editör), Beta Basım AŞ, İstanbul 1994: ss73-79
20. Aktaş S. İkincil Kemikleşme Merkezinin Oluşumunda Etkili Faktörlerin İmmunohistokimyasal Yöntemle İncelenmesi. Uzmanlık tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Mersin 2007: 10-28
21. (07.09.2011)
http://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Rat_Development_Stages (Erişim 03.04.2016)
22. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat. BioMed Verlag Wörthsee, 1986: pp9-24, 231-257

23. Özkan ZE. Macro-Anatomical Investigations on the Forelimb Skeleton of Mole-Rat (*Spalax leucodon* Nordmann) III Skeleton axiale. *Veterinarski Arhiv* 2007; 77: 281-289
24. Özkan ZE. Macro-Anatomical Investigations on the Forelimb Skeleton of Mole-Rat (*Spalax leucodon* Nordmann). *Veterinarski Arhiv* 2002; 72: 91-99
25. Olude MA, Olopade JO, Akinloye AK, et al. Macro-anatomical investigations of the skeletons of the African giant rat (*Cricetomys gambianus* Waterhouse 1840) II: fore limb. *European Journal of Anatomy* 2010; 14: 19-23
26. Olude MA, Olopade JO, Mustapha OA. Macro-anatomical investigations of the skeletons of the African giant rat (*Cricetomys gambianus* Waterhouse): Pelvic limb. *European Journal of Anatomy* 2009; 13: 127-131
27. Salami SO, Onwuama KT, Byanet O, et al. Morphological studies of the appendicular skeleton of the African giant pouched rat (*Cricetomys gambianus*) part (ii) pelvic limb. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health* 2011; 3:88-93
28. Söylemezoğlu T. İlaçların ve Kimyasal Maddelerin Teratojen Etkileri. *Diyarbakır Eczacı Odası Bülteni* 1986; 2: 31-33
29. Ruedy J. Teratogenic risk of drugs used in early pregnancy. *Can. Fam. Physician* 1984; 30: 2133-2136
30. İbrahimioğlu L. Gebelikte İlaç Kullanımı. *Eczacı odası Yayınları* 1992; 22: ss14-29
31. Kaplan YC, Can H, Demir Ö, ve ark. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişimde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türk Aile Hekimleri Dergisi* 2014; 18: 195-198
32. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı, 2. Cilt, Feryal Matbacılık San ve Tic Ltd Şti, Ankara 2005: ss1079-1107
33. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli. Süzer Ö (Editör), Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2009: ss1587-1612
34. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glukokortikoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 144-149

35. Cohen D, Adachi JD. The treatment of glukokortikoid-induced osteoporosis. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004; 88: 337–349
36. Kayaalp O. Tik-5 Türkiye İlaç Klavuzu 2007 Formüleri, Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ 2007: 359-364
37. Abacıoğlu N, Onursal E, Hatunoğlu K, ve ark. Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi Güncel Farmalist. 14. Baskı, Palme Yayın Dağıtım Pazarlama İç ve Dış Tic Ltd Şti, 2008: 926
38. Cheng X, Wang G, Lee KKH, et al. Dexamethasone use during pregnancy: Potential adverse effects on embryonic skeletogenesis. *Current Pharmacuetical Design* 2014; 20: 1-8
39. Swolin-E D, Dahlgren J, Nilsson C, et al. Affected skeletal growth but normal bone mineralization in rat offspring after prenatal dexamethasone exposure. *Journal of Endocrinology* 2002; 174: 411-418
40. Antalyalı M, Sezik M. Antenatal kortokosteroit uygulamalarındaki güncel gelişmeler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 18: 144-149
41. Menegola E, Broccia ML, Giavini E. Atlas of rat fetal skeleton double stained for bone and cartilage. *Teratology* 2001; 64: 125-133
42. Sunay BF. İkili İskelet Boyamaları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 31: 119-126
43. Sunay FB, Ersoy S, Kahveci Z. İkili iskelet boyamasında mikrodalga ışınının kullanılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 35: 113-118
44. Green Margaret C. A rapid method for Clearing and staining Specimens for the demonstration of bone. *Ohio Journal of Science* 1952; 52: 31-33
45. Ilgaz C, Kocabıyık H, Erdoğan E, ve ark. Application of Microwave Beam Radiation in Double Skeleton Staining Method. *Gazi Medical Journal* 1997; 8: 151-155
46. Taylor WR, Van Dyke GC. Revised procedures for staining and clearing small fishes and other vertabrates for bone and cartilage study. *International Journal of Ichthyology* 1985; 9: 107-119

47. Inouye M. Differential of cartilage bone in fetal mouse skeleton by Alcian Blue and Alizarin Red S. *Cong. Anom.* 1976; 16: 171-173
48. Young AD, Phipps DE, Astroff AB. Large-scale double-staining of rat fetal skeletons using alizarin red S and alcian blue. *Teratology* 2000; 61: 273–276
49. Soysal H, Unur E, Düzler A, ve ark. Effects of intraperitoneal administration of the phenytoin on the skeletal system of rat fetus. *Seizure* 2011; 20: 187–193
50. Abu EO, Horner A, Kusec V, et al. The Localization of the Functional Glucocorticoid Receptor α in Human Bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 883-889
51. International Myeloma Foundation. Understanding Dexamethasone and Other Steroids. IMF, XII0, California 2010: 5-34
52. Wells R. Dexamethasone. Australian Government Analytical Laboratory Pymble, Australia 1995; 13-31
53. Ortiz LA, Quan A, Weinberg A, et al. Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney International* 2001; 59: 1663–1669
54. Vilaça Junior PEA, Teixeira AAC, Wanderley Teixeira V, et al. Morphological Analysis of neonates of rats treated with dexamethasone in the initial phase of pregnancy. *Int J Morphol* 2008; 26: 523-527
55. Laborde JB, Hansen DK, Young JF, et al. Prenatal dexamethasone exposure in rats: Effects of dose age at exposure, and drug-induced hypophagia on malformations and fetal organ weights. *Fundamental and Applied Toxicology* 1992; 19: 545-554
56. Zhang X, Shang-Guan Y, Ma J, et al. Mitogen-inducible gene-6 partly mediates the inhibitory effects of prenatal dexamethasone exposure on endochondral ossification in long bones of fetal rats. *British Journal of Pharmacology* 2016; 173: 2250-2262
57. Bloom SL, Sheffield JS, McIntire DD, et al. Antenatal dexamethasone and decreased weight. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97: 485-490
58. Sarıcı SÜ, Ünal Ş, Yurdakök M. Antenatal kortikosteroid uygulamalarının fetal ve neonatal etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45: 275-283

59. Ogueh O, Sooranna S, Nicoladides KH, et al. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 1997-1999
60. Mansoor MA, Sewelam AS, Abdul Rahman MM, et al. A Model for the Study of Induced Skeletal Anomalies in Albino Rat Fetuses. *Journal of American Science* 2014; 10: 181-190
61. Essa TM, Gabr AM, Mohamed AEE, et al. Protective effect of maternal vitamin E supplementation on phenytoin-induced teratogenicity in rat pups. *An International Journal of Experimental and Clinical Anatomy* 2015; 9: 1-12
62. Ata MM, Sullivan FM. Effect of prenatal phenytoin treatment on postnatal development. *British Journal of Pharmacology* 1977; 59: 494
63. El-Aziz GSA, El-Fark MMO, Saleh HAM. The prenatal toxic effects of methylmercury on the development of appendicular skeleton of rat fetuses and the protective role of vitamin E. *The Anatomical Record* 2012; 295: 935-939
64. Lu SJ, He W, Shi B, et al. A preliminary study on the teratogenesis of dexamethasone and the preventive effect of vitamin B12 on murine embryonic palatal shelf fusion in vitro. *Journal of Zhejiang University Science B* 2008; 9: 306-312
65. He M, Wang J, Wang G, et al. Effect of glucocorticoids on osteoclast function in a mouse model of bone necrosis. *Molecular Medicine* 2016; 14: 1054-1060
66. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, et al. Glucocorticoid Exposure in Late Gestation Permanently Programs Rat Hepatic Phosphoenolpyruvate Carboxykinase and Glucocorticoid Receptor Expression and Causes Glucose Intolerance in Adult Offspring. *The American Society for Clinical Investigation* 1998; 101: 2174-2181
67. Dolatabadi AA, Zarchii SR. The effect of prescription of different dexamethasone doses on reproductive system. *Biomedical Research* 2015; 26: 656-660
68. Dağdeviren E. Prenatal dönemde kullanılan betametazon ve deksametazonun hipoksik yenidoğan rat hipokampusünde apoptozise ve akciğer dokusunda serbest oksijen radikalleri üzerine etkileri. *Tıpta Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli* 2006: 23-28

69. Sargın H, Bulut G. Steroid kullanımı ve osteoporoz. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2002; 2: 147-149
70. Sabaz E, Karaca G, Yıldırım A, ve ark. Pemfigus vulgaris hastasında glukokortikoid kullanımına bağlı oluşan kompresyon fraktürleri. Fırat Tıp Dergisi 2007; 12: 297-299

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ
YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
KAYSERİ-TÜRKİYE**

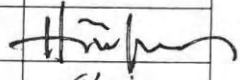
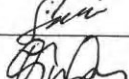
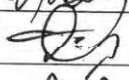
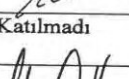
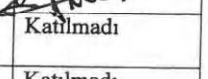
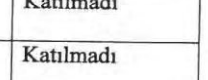
ETİK KURULUN ADI :Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

ETİK KURULUN ADRESİ :Erciyes Üniversitesi

Tarih : 12.06.2013 **Toplantı Sayısı :** 06 **Karar No :** 13/86

Etik Kurul Toplantısı 12.06.2013 tarihinde Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel

Etik Kurul **Prof.Dr. Harun ÜLGER** Başkanlığında gerçekleştirilmiştir.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Harun Ülger	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Abdullah İnci	Prof. Dr.	Vet. Fakültesi	
Özlem Canöz	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun Tez	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Fusun Ferda Erdoğan	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Ahmet Öztürk	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül Aycan	Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	Katılmadı
Gökçen Yuvalı Çelik	Doç. Dr.	Ecz. Fakültesi	
Servet Kesim	Yard. Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Aydın Alan	Yard. Doç. Dr.	DEKAM	Katılmadı
Serap A. Eroğlu	Avukat	Kurumla ilişkisi olmayan üye	Katılmadı
Asiye Gökbelen	Yar.Sevenler Der. Bşk.	Sivil Top. Kuruluşu Temsilcisi	Katılmadı

Üniversitemiz Tıp Fakültesinden Prof.Dr.Erdoğan UNUR tarafından sunulan "Siçan Fetuslarında ve Yenidoğanlarında Dekametazonun Kemik Gelişimi Üzerine Etkileri" adlı araştırma projesi incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih :12.06.2013

Etik Kurul Başkanı İmzası

Etik Kurul Başkanı : Prof. Dr. Harun ÜLGER

ASLI GİBİDİR
Prof. Dr. Harun ÜLGER
Erciyes Üniversitesi
Hayvan Deneyleri
Yerel Etik Kurul Başkanı

ASLI GİBİDİR
Mehmet TEKİN
Fakülte Sekreteri

ÖZ GEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Fatma YILMAZ ÜNLÜ

Uyruğu: Türkiye (TC)

Doğum Tarihi ve Yeri: 15 Şubat 1987, Tomarza\KAYSERİ

Medeni Durumu: Evli

Tel: +90 532 054 34 98

email: fatma-1502@hotmail.com

Yazışma Adresi: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı -
KAYSERİ

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	EÜ Tıp Fakültesi Anatomi AD	2016
Lisans	Niğde Üniv. Zübeyde Hanım Sağlık Yüksekokulu	2009
Lise	Behice Yazgan Yabancı Dil Ağırlıklı Kız Lisesi	2005

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2010-Halen	Erciyes Üniv. Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Pediatri İntaniye Servisi	Hemşire
2009–2010	Özel Avrupa Hastanesi-Kayseri	Hemşire

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

Susar H, Ömerli A, **Yılmaz F**, Polat T, Ertekin T. Anket Çalışması: Tıp Fakültesi
Dönem 3 Öğrencilerinin Sosyo-Demografik Özellikleri ve Anatomi Eğitimi Hakkındaki
Düşünceleri. Anatomi Günleri 2013, 18-20 Ocak, Kayseri-2013 (Poster Bildiri).