

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

99523

ORNİDAZOLE'ÜN FARE FETUS İSKELETİ ÜZERİNDEKİ  
TERATOJENİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

DR. GÜVEN ERBİL

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

Prof. Dr. ZİŞAN BULDAN

İZMİR

1999

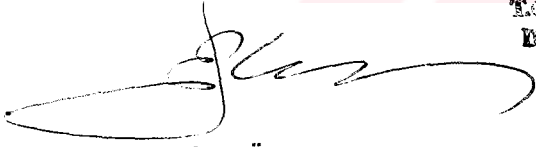
" Ornidazole'ün fare fetus iskeleti üzerindeki teratojenik etkilerinin incelenmesi" isimli bu tez 17.06.1999 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.



Jüri Başkanı

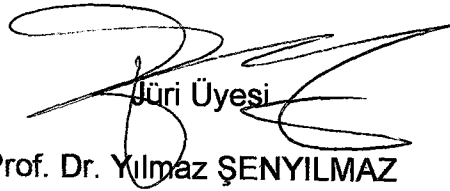
Prof.Dr. Zişan BULDAN

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**



Jüri Üyesi

Prof.Dr. Esin KORMAN



Jüri Üyesi

Prof. Dr. Yılmaz ŞENYILMAZ

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
1. TABLO VE RESİMLER LİSTESİ -----	1
2. ÖZET -----	2
3. SUMMARY -----	3
4. GİRİŞ VE AMAÇ -----	4
5. GENEL BİLGİLER -----	6
5.1. İSKELET SİSTEMİNİN GELİŞMESİ -----	6
5.2. İNSANDA DOĞUMSAL DEFEKTLER -----	11
5.3. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI -----	16
5.4. ANTİANAEROB VE ANTİPROTOZOAL OLARAK 5-NİTROİMİDAZOLLER -----	18
5.5. FAREDE GEBELİK DÖNEMİ -----	22
6. GEREÇ VE YÖNTEM -----	24
7. BULGULAR -----	27
7.1. DİSEKSİYON ANINDAKİ GENEL ÖLÇÜMLERE AİT BULGULAR ----	27
7.2. ALİZERİN-RED S BOYASI SONRASI DEĞERLENDİRMELERİ -----	27
7.3. HİSTOLOJİK KESİTLERE AİT BULGULAR -----	28
8. TARTIŞMA -----	29
9. SONUÇ -----	33
10. RESİMLER -----	35
11. KAYNAKLAR -----	45
12. EKLER -----	47

## 1. TABLO VE RESİMLER LİSTESİ

	SAYFA
<b>Tablo 1</b> : Deney grupları ve elde edilen fetus adedi -----	26
<b>Tablo 2</b> : Kemik Gelişiminde Anomali Kriterleri -----	34
<b>Resim 1-8</b> : Disseksiyon sonrası ve Alizarin Red S boyası sonrasında makroobjektifli fotoğraf makinasıyla yapılan görüntülemeler. -----	35-37
<b>Resim 9-18</b> : Alizarin Red S kemik boyası ile boyanmış fetusların stereomikroskopik fotoğrafları. -----	38-41
<b>Resim 19-24:</b> Hematoxilene-Eosin ile boyanmış yarı ince kesitlerde ışık mikroskopik fotoğraflar..-----	42-44
<b>Ek 1</b> :Çalışma formu örneği. -----	47

## 2. ÖZET

Çalışmamızda 5-Nitroimidozoller grubundan antimikrobiyal bir ajan olan Ornidazole'ün farede gebelik dönemindeki teratojenik etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bunun için 40-80-160 mg/kg saf Ornidazole verilen 3 gurup ve bunların serum fizyolojik verilen kontrol gurupları süperovulasyonla aynı günde gebe bırakıldı. Gebe kalan farelere gebeliklerinin 6-16. günleri arasında günde bir kez intraperitoneal olarak Ornidazole verildi. Gebeliğin 18. gününde yavrular sezeryanla alınıp Alizarin Red S ile gövde boyası yapılarak beklenen kemik gelişim görüntülerine uygun olup olmadığı araştırıldı. Tüm aşamalarda gerek dış bakı gerekse kemiklerin durumu için yapılan stereomikroskopik taramalarda büyük bir konjenital anomali veya kemik gelişim anomalisine rastlanmadı. Sadece gözlemlenen ölü doğum ve gelişme geriliği olan yavrularda da teratojenik bir etkiye rastlanmaması bize Ornidazole'ün gebelik döneminde I. trimesterden sonra güvenle kullanılabilecek bir antimikrobiyal olarak düşünülebileceğini gösterdi.

Bugüne kadar gebelik döneminde kullanılması konusunda üzerinde deneysel çalışma yapılmamış olan Ornidazole, ancak literatürde kimyasal yapısına çok benzeyen metronidazol ile açıklanıyordu. Bulgularımız Ornidazole'ün bağımsız olarak teratojenitesi konusunda güvenilirliğini göstermektedir. Bu da Ornidazole'ün gebelikte II. trimesterden itibaren kullanılmasının zararsız olduğu yönünde görüş bildiren üretici firma kanaati ve bu konuda az sayıda olan literatürle uyumludur.

**Anahtar Sözcükler:** Ornidazole, Teratojenite, Fare.

### 3. SUMMARY

Within this study, the teratogenic effects of the antimicrobial agent Ornidazole from the 5-Nitroimidazole group was assessed. For this purpose, 3 groups that were injected with 40-80-160 mg/kg of pure Ornidazole and the control group that were injected with physiological drips were left pregnant. For mice that were left pregnant, on the 6<sup>th</sup> to 16<sup>th</sup> day of their pregnancy, the siblings were brought to life through a Caesarean operation and were dyed with Alizarin Red S on the 18<sup>th</sup> day so as to observe whether or not they were conducted, whether in terms of observation or stereomicroscopic scans for the skeletal development, no significant congenital abnormality or bone development abnormality was found. It was only assessed through the fact that no teratogenic effect was met with siblings born dead or with skeletal development flaws that Ornidazole could be used as an antimicrobial with safety through out the pregnancy period after the 1<sup>st</sup> trimester.

Until recently, Ornidazole was theoretically assumed to be structurally similar to Metronidazole since it was not assessed in experimental studies. Our research has exhibited that Ornidazole is safe as an independent teratogenite. And this in terms is accord with the firm's statement and the limited literature stating that Ornidazole is not defective when used starting of the 2<sup>nd</sup> trimester. Our study is capable of being the first text to be carried out in this respect.

**Key Words:** Ornidazole, Teratogenite, Mice.

#### 4. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir nitroimidazol türevi olan Ornidazole, antianaerobik ve antiprotozoal olarak kullanılan dar spektrumlu bir ilaçtır. Diğer nitroimidazol türevleri olan Metronidazole ve Tinidazole gibi Ornidazole'de 1959'da Casar ve Julau tarafından trichomoniyazis tedavisinde kullanılmıştır (1). Ayrıca diğer protozoon enfeksiyonları olan giardiozis ve ame

biazis tedavisinde kullanılmaktadır. Nitroimidazol türevlerinin ve özellikle Ornidazole'ün diğer bir kullanım alanı da gram-negatif zorunlu anaerob enfeksiyonlardır. Nitroimidazol türevi bu ilaçlar ufak moleküllü iyonize olmayan fazla lipofilik bileşiklerden oluşur. Bütün bakteri ve diğer mikroorganizmalarda pasif diffüzyonla hücreye kolayca girer ve plasma proteinlerine bağlanarak vücut sıvılarında çabuk dağılırlar. Santral Sinir Sistemi, Beyin Omurilik Sıvısı, abse içi, safra, kemik, orta kulak, süt ve en önemlisi plasentaya kolay geçerler. (1-2).

Günümüzde, ülkemizde protozoon enfeksiyonları ve anaerob enfeksiyonlar tüm hekimlerin ortak sorunudur. Özellikle gebelik döneminde bu tür enfeksiyonlarla bulaşan hastalarda ilaç kullanımını daha büyük bir dikkat ve özen gerektirmektedir.

Nitroimidazollerin ilk türevi olan Metranidazole üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda bakterilerde mutasyon, farelerde akciğer tümörü, yüksek doz alımıyla sıçanlarda karaciğer ve meme tümörünün büyümesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu etkileri insanda görülmemiş olmasına karşın, yine de hamilelerde kullanılmasının sakıncalı olduğu bildirilmektedir. Bir önemli nokta da, nitroimidazol türevi olan Metronidazole Ornidazole ve Tinidazole arasında antianaerobik olarak en az incelenmiş olanı Ornidazole'dür (2).

Az sayıda gebe kadın üzerinde yapılan incelemeler, gebelikte Metronidazole kullanımının bebekte deformite oluşturmadığını göstermiştir.

Ancak bakteriler üzerinde mutajenik etkisi olması nedeniyle gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınılması ve ilk üç ayda hiç kullanılmaması önerilmektedir. Bu çalışma deneysel olarak farelerde Ornidazole'ün gebelikte kullanılması durumunda taşıdığı riskleri gözleyebilmek amacıyla düzenlenmiştir.

Gebelik döneminde kullanmak gerekirse uygulama kolaylığı ve hekimlerin alışkanlıkları nedeniyle gruptan en çok tercih edilen ilaçlardan biri Ornidazole'dür. Kimyasal yapı benzerliği nedeniyle Ornidazole de Metranidazole ile aynı riskleri taşımaktadır. Bu nedenlerle çalışmamızda gebelikte kullanılmasının deneysel olarak daha önce incelenmemesi nedeniyle Ornidazole gebe farelere uygulandı ve fetuslar alınarak dış bakıyla konjenital anomali taraması yapıldı ve özel olarak kemik boyasıyla Ornidazole'ün iskelet gelişimi üzerine etkileri incelendi.



## 5. GENEL BİLGİLER

### 5.1. İSKELET SİSTEMİNİN GELİŞMESİ

Embriyonun orta çizgisinin iki yanında gevşek bir doku kitlesi oluşturan mezoderma germ yaprağı, 17. gün dolaylarında çoğalarak kalınlaşır ve paraksiyel mezoderm adı verilen bir doku plağı oluşturur. Embriyonun yan bölgelerindeki mezoderm yaprağı ise kalınlaşmayıp ince kalır ve lateral mezoderm olarak adlandırılır. Paraksiyel mezoderm ile lateral mezodermi birleştiren doku parçasına da intermedyer mezoderm adı verilir.

3. haftanın sonunda paraksiyel mezoderm, somit denilen çift kübik cisimlere ayrılır. Somitler gövde iskeletinin önemli bir bölümünü, onlarla ilgili iskelet kasları ve derinin dermisini meydana getirirler. İlk somit çifti gelişmenin 20. gününde embriyonun servikal bölgesinde dikkati çeker. Buradan başlayarak kranyokaudal yönde hergün, üç çift olmak üzere 5. hafta sonuna kadar çoğalarak 42-44 çifte ulaşır.

4. haftanın başlarında somitler, ortalarında miyosel denilen bir boşluğun oluşması ile lümen kazanırlar. Her somitin ventral ve medyal duvarlarındaki epitel benzeri hücreler, bu şekillerini kaybederler ve polimorf olurlar. Sklerotom hücreleri adını alan bu hücreler, gevşek yapıda mezenşimal bağ dokusunu meydana getirirler. Omurilik ve notokordu saran sklerotom dokusundan omurlar oluşur.

Mezenşimal hücrelerin özelliği migrasyon göstermeleri ve değişik yönlerde farkanabilmeleridir. Bu hücreler fibroblast, kondroblast veya osteoblast haline dönüşebilirler.

Mezenşimal hücrelerin kemik oluşturma yeteneği sadece sklerotom hücreleriyle sınırlı değildir. Mezodermin lateral plağı da pelvis, omuz ve uzun ekstremiteler kemiklerinin oluşmasına katkıda bulunur.

Baş bölgesinde ise ektoderm kökenli krista nöralis hücrelerinin mezenşimal farkanma göstererek bazı yüz kemiklerinin oluşumuna katıldıkları gösterilmiştir (3,4,6).

### **5.1.1. KEMİKLERİN GELİŞMESİ**

Kafatasının yassı kemikleri gibi bazı kemiklerde, mezenşim direkt olarak kemik yapıya farklılaşır ki buna intramembranöz kemikleşme adı verilir. Kemik yapının büyük bir kısmın da mezenşimal hücrelerin önce hiyalin kıkırdak modelleri oluşturması ve bunların da daha sonra endokondral ossifikasyon yoluyla kemikleşmesi ile şekillenir (4,5).

#### **5.1.1.1. İNTRAMEMBRANÖZ OSSİFİKASYON**

Kafatasının bazı kemikleri, kemiğin gelişeceği yerdeki mezenşim hücrelerinin çoğalması ve bu alandaki damarların artmasıyla oluşurlar. Ossifikasyon merkezi denilen bu bölgede hücreler arasında amorf aramade ve ince kollagen fibriller bulunur. Hücrelerin bir kısmı osteoprogenitör hücrelere farklanır, bunlar da poligonal biçimli osteoblastlara dönüşür. Osteoblastların aktivitesiyle ara madde ve kollagen sentezi başlar salgılanan kollagen fibriller düzensiz olduğu için bu dönemde lameller görülmez ve lamelsiz kemik, örgü kemik, primer spongioz kemik adı verilir. Sonra aramadeye Ca çökmesiyle oluşan kalsifiye matriksteki lakuna adı verilen küçük boşluklar içinde kalan osteoblastlara osteosit adı verilir. Kendisine özgü yapı özelliklerini kazanan osteositler ve görülmeye başlanan trabekulalar ile spongioz kemiğin karakteristik bir ossifikasyon merkezi meydana gelmiş olur. Böyle birçok ossifikasyon merkezinin birleşmesiyle de spongioz kemik oluşur. Bunun da kompakt kemiğe dönüşümü sırasında trabekulalar yeni yapılarla giderek kalınlaşır. Arada damarlar ve damarları çevreleyen bağ dokusu sıkışır kalır. Bunlar Havers kanallarıdır ama çevredeki trabekulalar düzensizdir. Bu yüzden de bu kanallara atipik Havers kanalları denir. Bunların yıkılıp yerine tipik Havers sisteminin gelişmesine de kemiğin yeniden şekil alışı denmektedir.

Doğumda kafatası kemiklerinde içte ve dışta kompakt kemiğe dönüşüm ön plandadır orta kısım ise spongioz evrede kalır (8,9).

### 5.1.1.2. ENDOKONDRAL OSSİFİKASYON

Kafatası tabanı, vertebralar, pelvis ve ekstremiteler kemikleri ilk önce hiyalin kıkırdak model halindedir. Sonradan haraplanan kıkırdak doku yerini mezenşimden gelişen kemik doku almaktadır. Burada dikkat çekici özellik kemik yapımından çok kıkırdak dokunun rezorpsiyonudur.

Kıkırdak modelde uzun kemiklerde dikkati çeken ilk olay, modelin diafizindeki kıkırdak hücrelerinin büyümesi ve sitoplazmalarının vakuollenmesidir. Bu alana primer ossifikasyon merkezi denir. Bu bölgedeki kondrositler giderek dejenere olur ve ölür. Bu hücrelerin dış kısımlarına kalsiyum çökmeye başlar ve ölü kıkırdak hücreleri arasında kalsifiye matiks seçilmeye başlanır.

İkinci aşamada diyafizi kuşatan bağ dokusu içinde intramembranöz tipte kemik oluşumu gözlenir. Diyafiz çevresindeki bu kemik banta periostal yakalık adı verilir. Bunun dışındaki bağ dokusuna da periost denilecektir. Periostal yakalıkta osteoklastlar tarafından delikler açılır ve buradan damardan zengin periost dokusu, harap olan kıkırdak hücreleri çevresine ulaşır. Bu arada mezenşimal hücreler osteoblast, osteoklast ve kan elemanlarına farklıdır. Primer ossifikasyon merkezi de büyüyerek diyafizi kaplar.

Epifizlerde ise sonradan gelişen kemikleşme alanlarına da sekonder ossifikasyon merkezleri denir. Yanlış burada gelişen merkezin büyümesi longitudinal yönde değil radyal tarzdadır. Ayrıca periostal yakalık da gelişmez. Bu yüzden eklem yüzüne denk gelen bu bölgedeki kıkırdak doku sağlam olarak kalır ve ileride eklem yüzündeki kıkırdağı oluşturur.

Bu kıkırdak modelde kemikleşme tamamlanınca iki ana bölgede kıkırdak kalır ki bunun ilki eklem kıkırdağıdır yaşam boyu devam eder, ikincisi ise epifiz kıkırdağıdır. Bu bölge diyafiz ile epifiz arasında disk şeklinde kalan kıkırdak bölümdür.

Kişinin uzaması devam ederken sabit kalınlıkta kalır yalnız uzama durunca kıkırdak hücrelerinin de artması durur ve bu bölgede de kemikleşme olur. İnsanda büyüme döneminde bu bölgede devamlı bir yapım-yıkım işlemi vardır. Ayrıca kemiğin iç yapısında da kemik son şeklini alıncaya kadar

devamlı bir yapım-yıkım çalışması olur. Kemiğin korteks ve medullasının son şeklini almasında çok çeşitli faktörlerin etkin olduğu söylenmektedir (Mekanik stres, genetik yapı, yer çekimi vb.) (8,9).

### **5.1.2. KAFATASI KEMİKLERİNİN GELİŞMESİ**

Kafatası gelişen beyinin etrafındaki mezenşimden meydana gelir. Beyin çevresinde ki koruyucu zırh oluşturan nörokranium ve crista nöralisten kayaklanıp yüz iskeletini oluşturan visserokraniumdan oluşmuştur.

Nörokranium iki farklı bölüme ayrılır.

- a. Kondrokranium ,
- b. Membranöz nörokranium,

Yenidoğanda kafatası biraz yuvarlak ve kemikleri incedir. Kemikler birbirinden sutura denen dar bağ dokusu alanlar ile ayrılır. İkidenden fazla kemiğin birleştiği bölgeler fontikulus adını alır. Bu bölgelerde kafa kemikleri doğum sırasında birbiri üzerine kayabilirler. Doğumdan sonra kemikler eski durumlarına döner.

Doğumdan sonra da fibröz suturalar çocukluk döneminde de beyinin büyümesine olanak sağlar. Ama kalvanyanın büyüme hızı en fazla doğumdan sonraki ilk iki yıldadır (4,5,6).

### **5.1.3. COLUMNA VERTEBRALIS'İN GELİŞMESİ**

Gelişmenin 4. haftasında, somitlerin sklerotom hücreleri çevre yapıların büyümelerinden etkilenerek medulla spinalis ve notokordu çevrelemek üzere konum değiştirirler. Bu hücreler başlıca 3 bölgede bulunurlar.

**A. Notokord Çevresi:** Sklerotomdan göç eden mezenşim hücreleri notokortun çevresinde çift yoğunlaşmalar yaparlar. Bunlar kranyalde gevşek, kaudalde sıkı düzenlenmiştir. Sıkı düzenli hücrelerden bir kısmı kranial olarak myotom merkezi karşı tarafına göç ederler ve diskus intervertebralisleri oluştururlar. Geriye kalan sıkı düzenli hücreler sklerotomun hemen kaudalindeki gevşek düzenlenmiş hücrelerle birleşerek korpus vertebraların

taslağı olan mezenşimal merkezi yaparlar. Böylece her bir merkez iki komşu sklerotomdan gelişir ve bir segmentler arası yapıyı meydana getirir.

Notokord gelişen vertebra cisminin iç kısmında geriler dejenere olur ve intervertebral diskin nucleus pulposus olarak kalır.

**B. Nöral Tüp Çevresi :** Buradaki mezenşim hücreleri arkus vertebralisi oluşturur.

**C. Vücut duvarındaki mezenşim hücreleri :** Torakal yöredeki kaburgaları yapan uzantılarını oluşturur.

Gelişimin 6. haftasında her bir mezenşimal vertebra da kırıkdağlaşma merkezleri görölmeye başlar. Bu kırıkdağlaşma da bir kırıkdağ vertebral kolon oluşuncaya kadar devam eder.

Kemikleşme süreci, embriyonal dönemde başlayıp 25 yaşlarına kadar devam eder. Doğumda her bir vertebra, kırıkdağ ile bağlantılı 3 adet kemiksi kısımdan oluşmuştur (4,5,6).

#### **5.1.4. KABURGALARIN GELİŞMESİ**

Kaburgalar torakal vertebraların mezenşimal kosta uzantılarından meydana gelirler. Embriyonal dönemde kırıkdağlaşır, fetal dönemde kemikleşirler. 7 çifti kendi kırıkdağları ile 5 çifti ise birleşik kırıkdağ yapısıyla sternuma bağlanırlar (4,5).

### **5.1.5. STERNUMUN GELİŞMESİ**

Sternal bar adı verilen bir çift dik mezenşimal bant vücut duvarlarının ventro-medyalinde oluşur. Sternal barlarda kıkırdaklaşma, medyale yönlenme sürecinde olur. Barlar, medyan planda kranyokaudal olarak kaynaşırlar. Manubrium, sternobralar, prosesus ksifoideusun kıkırdak modelleri oluşur. (4,5).

### **5.1.6. EKSTREMİTELERİN GELİŞMESİ**

Ekstremiteler genel olarak embriyonik gelişimin 5. haftasında embriyonun vücut duvarının venterolateralinde birer küçük kabartı olarak belirmeye başlar. Başlangıçta bu kabartının içerisi ileride ekstremitenin kemik ve bağ dokusunu oluşturacak mezenşimal yoğunlaşma ve bunun üzerini dıştan saran bir küboid ekto derm tabakasından oluşmuştur. Ekstremitte tomurcuklarının uç bölgelerinde ekto derm tabakası kalınlaşarak apikal ekto dermal kabarıklık denilen bölümü oluşturur. Bu bölge altındaki mezenşimal dokuyu indükliyerek farklı yönlerde çoğalmaya iter. Bu şekilde ekstremitelerin gelişimi proksimalden distale doğru bir gelişim seyri izler.

Altı haftalık bir embriyoda ekstremitte tomurcuklarının en uç bölümleri yassılaşılarak el ve ayak plaklarını oluştururlar. Bu plaklar daha proksimaldeki segmentlerden birer sirküler darlık bölgesiyle ayırılabilirler. Sonra ortaya çıkan ikinci bir darlık bölgesiyle ekstremitelerin iki ana bölümü belirginleşir.

Apikal ekto dermal kabarıklık bölgesinde meydana gelen hücre ölümü süreciyle bu bölge uzunlamasına beş bölüme ayrılır ve böylelikle parmakların oluşumunda ilk adım atılmış olur. Parmakların daha sonraki gelişimi ekto derm etkisi altında uç bölümlere doğru ilerleyerek büyümeleri ve mezenkim yoğunlaşmasıyla parmak çatısının oluşması, bu çatının arasındaki dokunun nekroze olarak parmakların ayrılması ile son bulur.

Üst ve alt ekstremitede gelişim süreçleri birbirine çok benzer fakat alt ekstremitte gelişimi üst ekstremiteden 1-2 günlük geçikmeyle oluşur. Bu farklılığın yanısıra 7. haftada alt ve üst ekstremiteler birbirlerine ters yönde rotasyona uğrarlar ve son şekillerini bu şekilde alırlar (4,5,6).

## **5.2. İNSANDA DOĞUMSAL DEFEKTLER**

Doğumsal defektler yapısal, fonksiyonel, metabolik kalıtsal ve davranışsal olabilir. Teratoloji de doğumsal defektlerin sebep ve patogenezisini araştıran anormal prenatal gelişimi inceleyen bir bilim dalı olmuştur.

1940 yılına kadar insan embriyosunun çevresel ajanlardan annenin karın duvarı, uterus ve ekstraembriyonik membranlar tarafından korunduğuna inanılırdı. 1941 yılında Gregg ilk olarak çevresel etkenlerden biri olan Rubella virusunun doğumsal katarakta yol açtığını gösterdi. 1961 yılında Lenz ve Mc Bride embriyonik gelişimde ilaçların etkisine dikkat çektiler ve bu konuda bir çok çalışma yaptılar.

Doğumsal anomalilerin sebepleri çoğunlukla ikiye ayrılır. Birincisi genetik nedenler ikincisi çevresel nedenler (ilaç kullanımı gibi). Bu nedenler tek başına olduğu gibi ikisi bir arada da olabilir. Anomaliler de tek yada kompleks veya basit ya da büyük klinik bulgu verir şekilde görülebilir. Örneğin tek, basit anomali yeni doğanların %14'ünde görülür. Buna karşın büyük gelişim hataları olan erken dönemde teratojen ajanla karşılaşan embriyoların oranı %10-15 den fazla olsa da bunların çoğu kendi kendine düşükle sonlandığı için dikkatlerden kaçmaktadır. Bunu destekleyen bir bulgu da kendi kendine oluşan düşüklerin %50-60'ında ağır kromozomal anomaliler bulunmasıdır (5,6).

### **5.2.1. ÇEVRESEL FAKTÖRLERİN NEDEN OLDUĞU ANOMALİLER**

Çevresel etkenler doğumsal anomalilerin %7-10 una neden olurlar. Teratojen faktörlerin etkinliği hücresele farklılaşma başlamadan pek görülmez. Buna rağmen teratojenler erken dönemde embriyoya ulaşırsa ya çok ağır zararlara ya da embriyonun ölümüne yol açarlar. Bu alandaki çalışmaları Moleküler Biyoloji'deki ilerlemeler çok hızlandırılmıştır. Buna bağlı olarak gelişme kusurlarının ciddiyeti, genetik aktivitenin kritik bir dönemde zarar görmesiyle bağdaştırılabilmektedir.

Son zamanda fare ve amfibien embriyolarında yapılan çalışmalarda teratojen etkinlikleri gösterilmeye başlanmıştır. Araştırmacılar anormal gelişimin moleküler mekanizmalarını aydınlatmaya çalışmaktadırlar.

## **5.2.2. TERATOJENİTE ÇALIŞMALARININ TEMEL PRENSİPLERİ**

İlaç veya kimyasal ajanların teratojenitesini araştırırken üç önemli kriter dikkate alınmalıdır (5).

1. Gelişimin kritik dönemleri
2. Teratojen ajanın dozu
3. Embriyonun genotipi

### **5.2.2.1. İNSAN GELİŞİMİNDE KRİTİK DÖNEMLER**

İnsan gelişiminde en kritik dönemler hücre göçü, hücre farklılaşması ve morfogenezin olduğu süreçtir. En kritik dönemde santral sinir sisteminin farklı olduğu 3 ila 16. haftalar arasındadır. Fakat beyin dokusunun gelişimi bu dönemlerden sonra da zarar görebilir. Çünkü beyinin hızla büyümesi ve farklılaşması doğumdan sonraki iki yıl boyunca da devam eder. Bunun gibi dişlerin gelişimi de doğumdan sonra uzun yıllar devam eder.

İskelet sistemi de farklılaşmasını ve gelişimini kritik prenatal dönemden çocukluk çağına kadar devam ettirir. Bu yüzden gelişimini sürdüren iskelet dokusu embriyonun genel gelişimini belirlemek için çok iyi bir ölçüdür.

İnsan embriyosunda ilk iki haftada çevresel nedenlerle oluşan hasarın sonuçta düşüğe sebebiyet verdiği, ağır doğumsal hasarlara neden olmadığı bilinmektedir.

Embriyo doku ve organların şekillendiği organogenezis döneminde çok kolay etkilenir. Bu dönemde teratojen etkenler büyük konjenital anomalilere neden olabilir. Bunlara örnek olarak fizyolojik problemler, dış kulak anomalileri gibi basit morfolojik anomaliler ve zeka geriliği gibi fonksiyonel gelişim problemleri verilebilir.



Kritik dönemde organların herbir bölümü gelişirken tehdit altındadır. Buna bağlı olarak hasarlı organ ya da sisteme bakarak embriyonun hangi dönemde teratojen ajanla karşılaştığını belirlemek mümkündür. Birçok farklı sistem gelişimini aynı zamanlarda sürdürmektedir. Bu da thalidomid gibi ekstremiteleri etkileyen bir teratojen ajanın dış kulakta da anomali oluşturmasını açıklamaktadır (5).

#### **5.2.2.2. İLAÇ VE KİMYASALLARIN DOZU**

Deneysel hayvan çalışmaları teratojenlerin etkinliğinin doza bağlı olduğunu göstermiştir. Yanlış burada bir nokta önemlidir. O da deney hayvanlarına uygulanan dozlar insanlara verileden fazladır. Bu yüzden de deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları rahatlıkla insan gebeliğinde uygulanamaz. İlaçların doz bağımlı teratojenik ilişkisi araştırılmalıdır. Çünkü ilaçların en büyük etkinliği gebelik döneminde ortaya çıkmaktadır (5).

#### **5.2.2.3. EMBRİYONUN GENOTİPİ**

Birçok deneysel hayvan çalışması ve yüzlerce kuşkulu insan çalışması sonuçları teratojeniteyle genetik farklılığın ilişkisini gözler önüne sermiştir. Örneğin embriyonun gelişimi sırasında kullanılan Fenitoin isimli antikonvülsan maddenin, Fenitoin Sendromuna %5-10 oranında neden olduğu bildirilmiştir. Fakat bunlardan üçte birinde birkaç konjenital anomali görülürken yarısından fazlasının hiç etkilenmemesi anlamlıdır. Bu da embriyo gelişirken zarar görmesinin genotipik yapısına bağlı olduğunu göstermiştir (5)

#### **5.2.3. TERATOJEN OLARAK İLAÇLAR**

İlaçların teratojeniteleri şartlara bağlı olarak değişkendir. Bazıları örneğin thalidomid gibi organogenetik dönemde kullanılırsa birçok gelişimsel yıkıma yol açarken bazıları da alkol gibi gelişim boyunca aşırı kullanılırsa zeka ve gelişim geriliğine neden olurlar.

Gebelikte reçeteli ya da reçetesiz ilaç kullanımı tahmin edilenden çok fazladır. Gebe kadınların %40-90'ı gebelikleri sırasında en az bir ilaç kullanmıştır, ki bir çok çalışma gebelerin ortalama 4 defa ilaç kullandığını göstermiştir. Bunlarında ortalama yarısı, bu ilaçları gebeliğın ilk trimesterlerinde kullanmışlardır. Zararlılıkları dozla çok ilgili olsa da konjenital anomalilerin %2 sinden biraz azına kimyasal teratojen ajanlar ve ilaçlar neden olmaktadır (5).



### 5.3. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Gebelik döneminde kullanılan ilaçların taşıdığı tehlikeler ve bunların oluşturduğu zararlar ortaya çıktıkça, yapılan çalışmalar sonucu günümüzde hemen hemen tüm ilaçların doğacak çocuga zararları ve doğum sonrası anne sütüne geçmesi konusu önem kazanmıştır. Bu nedenle de ilaçların prospektüslerinde ayrı bir başlıkta gebelikte kullanımları ve anne sütüne geçtiği açıklanmaktadır. Bu çalışmalar ışığında günümüz Kadın-Doğum Hekimlerinin elinde birçok çalışma ve referans kitaplar vardır.

Böylelikle ilaçların gebelikte bir teratojenik risk faktörü olduğu kabul edilmiş ve bu risk faktörü de derecelendirilmiştir. Fakat deneysel hayvan çalışmalarıyla hatırı sayılır bilgiler elde edilse de, türden türe farklar nedeniyle insanlar için birebir sonuç çıkarmak mümkün olmamaktadır. Bu konuda araştırmacılar etken madde ve sonuçtaki zararlılık konusunda etik nedenlerle insanda kesin sonuçları vermekte zorlanmaktadır. Özellikle de ilaçların teratojenite mekanizması günümüzde bile daha tam açıklanmamışken bu konuda kesin bir şey söylemek çok zordur. Çünkü fetus ilaçlardan indirekt olarak etkilenir. Bir başka deyişle anne dokusunda etkinliği olan ilaç fetusu dolaylı etkiler ya da embriyonik hücreler spesifik olarak ilaçtan etkilenir ve yine spesifik olarak anomaliler oluşur.

Süt emzirmede de anne sütüyle yeni doğan bebeğe geçiş teratojenik değilse de ilaçların taşıdığı bazı risklerle çocuğu karşı karşıya bırakmaktadır. Bu risk faktörleri ilaç üreticilerini de hareketlendirmiş yeni ürünlerde profillerini bu konuya dikkat ederek düzenlemeye başlamışlardır. Bunun nedeni son 30 yılda gebelik döneminde ilaç kullanımının hızla azalmasıdır.

Hekimlerin bu konuda daha dikkatli olmaya başlaması ve gebelerin bilinçlenmesi dışında hangi ilacın ne yapabileceği de önem kazanmış ve FDA (Food and Drug Association) nın yayınladığı bir listeye gebelikte kullanılan ilaçların risk düzeyleri belirlenmiştir.

Bu tabloya göre sınıflama şöyledir;

**A.** İlk trimester da gebe kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda fetal risk gösterilmemiştir ve fetal hasar olasılığı çok zayıftır.

**B.** Hayvan deneylerinde fetal risk gösterilmemiştir. İnsanda çalışılmamıştır. Yada hayvan çalışmalarında fetusta zıt etkiler görülmüştür ama kontrollü insan çalışmalarında fetal hasar gözlenmemiştir.

**C.** Hayvan çalışmalarında fetusta teratojenite saptamıştır fakat insanda kontrollü çalışma yapılmamıştır. Veya hayvan ve insanda uygun çalışma yapılmamıştır.

**D.** İnsanda fetal risk taşıdığı kanıtlanmıştır. Fakat çok gerekli olduğu durumda risk faktörü göze alınarak kullanılabilir (Örn: Yaşamsal bir durumda diğer eşdeğer ilaçlar kullanılmıyorsa)

**X.** Hayvan veya insan çalışmalarında fetal anomali riski kanıtlanmıştır. Ve risk faktörü açıkça ağır basmaktadır (10).

**5.4. ANTİANAEROB VE ANTİPROTOZAL OLARAK  
5-NİTROİMİDAZOLLER:  
(METRONİDAZOLE, TİNİDAZOLE, ORNİDAZOLE, NİRİDAZOLE,  
SECNİDAZOLE)**

5-Nitroimidazol gurubu ilaçlardan ilk olarak üretilen ve kullanıma sunulan kemoterapötik ajan metranidazoledir. Bu yüzden gruptaki diğer ilaçların yapısı, farmokokinetiği, etki mekanizması, endikasyonları ve kontrendikasyonları en iyi bilinen ve üzerinde en çok çalışma yapılmış olan Metronidazole'le aynı yöndedir. Bu ilaç grubuna ait bilgilenmeler de Metronidazole üzerinden olmaktadır (2).

**5.4.1. METRONİDAZOLE**

İlk olarak 1959 yılında Trichomonas vaginiti için çıkarılmış olan ve belirli protozoonlar üzerinde güçlü öldürücü etkisi olan bir 5-Nitroimidazol türevidir. Sonradan 1962 yılında da Vincent anjinine karşı etkinliği tesadüfen bulunmuş ve daha sonra yapılan incelemeler, bu hastalığın etkeni olan anaerob bakteriler üzerinde bu ilacın güçlü bir bakterisid etkisinin olduğu ortaya konulmuştur. Daha sonra Tinidazol ve Ornidazol gibi yeterli derecede antibakteriyel ve antiprotozoal etkinlik gösteren 5-Nitroimidazol türevleri bulunmuştur. İlk zamanlar sadece oral kullanılan ilaçların günümüzde intravenöz uygulamaya uygun formları üretilmiştir.

Bu üç ilaç farmakokinetik ve farmakolojik nitelikleri bakımından birbirlerine çok benzerler. Aynı endikasyonda kullanıldığında bunlardan birine rezistans gösteren bakteri diğerlerine de çapraz rezistans gösterir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar Metronidazole ile saptanan özelliklerin çoğunun Tinidazole ve Ornidazole için de genellikle geçerli olduğunu göstermiştir (2).

#### **5.4.1.1. ETKİ MEKANİZMASI VE ANTİBAKTERİEL SPEKTRUM**

Metronidazole ve diğer 5-Nitroimidazol türevleri nisbeten ufak molekülü ve iyonize olmayan fazla lipofilik bileşiklerdir. Bütün bakteri ve diğer mikroorganizma hücrelerine pasif diffüzyonla kolayca girebilirler. Duyarlı bakteri veya protazoon hücrelerinin DNA'sına bağlanarak DNA sentezini ve kopyalanmasını durdurur, mevcut DNA'yı parçalar, DNA'nın çift sarmal yapısını düzelmeyecek şekilde bozar hücrelerin ölümüne neden olurlar. Ağızdan alınanlar ince barsaktan tamamen absorbe edilir.

Metronidazole ve diğer nitroimidazoller plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar, dokulara ve vücut sıvılarına çabuk dağılırlar. SSS, BOS, abse içi, safra, kemik, orta kulak ve bizim için önemlisi anne sütü ve PLASENTA'yı kolay geçerler. Metronidazole karaciğerde asidik ve hidroksilik metabolitlere ayrılarak metabolize edilir. Karaciğer hastalıklarında kan konsantasyonu yükselir. Safrada konsantrasyonu çok yüksektir %70 böbrek %14'ü değişmeden dışkıyla atılır (2).

Zorunlu anaerob olan gram negatif basillerden başta Bacteroidesler ve Clostridiumlar Nitroimidazollere karşı çok duyarlıdır. Yapılan incelemelerde bu basillere karşı Ornidazole'ün minimum bakterisid konsantrasyonunun metronidazolünkine yakın olduğu ve tinidazolünkinden en az iki kez daha düşük olduğu saptanmıştır.

Nitroimidazoller, Trichomonas Vaginalis, Entamoeba Histolytica, Giardia Lambia ve Balantidium Coli gibi anaerobik protozoonlara karşı güçlü öldürücü etkinlik gösterirler.

Anaerob olmayan bakterilere ve diğer mikroorganizmalara karşı etkisizdirler (2,10).

#### **5.4.1.2. NİTROİMİDAZOLLERİN KULLANILIŞI**

Metronidazole erişkinlerde ağızdan genellikle 1-2 gr. olarak kullanılır. Bu doz 12 saat arayla 500-1000 mg olarak ayarlanır.

ORNİDAZOLE ağızdan başlangıç dozu olarak 1000 mg daha sonra 500 mg 12 saat arayla verilir. İ.V infüzyonla günde bir kez 1.5 gr veya 8 saat arayla 500 mg olarak verilir. Çocuk dozu 20-30 mg/kg dır.

Üç nitroimidazol içinde antianaerobik ilaç olarak en az incelenmiş olan ORNİDAZOL'dür.

#### **5.4.1.3. NİTROİMİDAZOLLERİN BAŞLICA KULLANIM ALANLARI**

1. Genellikle anaerob bakterilerin de katıldığı karma patojen floranın neden olduğu karın içi ve pelvis içi enfeksiyonların tedavisi
2. Elektif kolon ameliyatlarında veya apendektomilerde postoperatif peritonit ve yara enfeksiyonlarının proflaksisi.
3. Beyin abseleri ve B. Fragilis menenjitinin tedavisi
4. Anaerob bakterilerin neden olduğu osteomyelit, septik artrit ve endokardit tedavisi.
5. Dental ve oral enfeksiyonların tedavisi
6. Non-spesifik vaginitin tedavisi
7. Meme, koltukaltı, perirektal ve diğer ciltaltı abseleri
8. Trikomonyazis, Amibiazis, Giardiazis gibi protozoon enfeksiyonların tedavisi.

#### **5.4.1.4. NİTROİMİDAZOLLERİN YAN ETKİLERİ**

Nitroimidazoller genelde düşük oranda ve hafif yan etkiler oluştururlar. En sık görülen yan etki bulantı, kusma, metalik bir tat, uzun süre kullanımda candida enfeksiyonu gelişmesi intravenöz uygulamada flebit yapabilmesidir. Kısıtlı sayıda gebe kadın üzerinde yapılan incelemeler gebelikte metronidazol kullanımının bebekte deformite oluşturmadığını göstermiştir. Ancak bakteriler üzerinde mutajenik etkisi nedeniyle gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınmak ve ilk üç ayda hiç kullanmaması tavsiye edilir. Emziren kadınların sütüne geçer; fakat bunun bebekte bir reaksiyon yaptığı görülmemiştir (2). Ayrıca Tridazole, Ornidazole Niridazole'ün 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaması öğütlenmektedir (1).

#### **5.4.1.5. ORNİDAZOL'ÜN GEBELİKTE KULLANIMI**

Gebelik döneminde gerektiği takdirde Ornidazole'ün tek başına kullanımı ve sonuçları ile ilgili yapılmış bir özel çalışmaya rastlanmamıştır. Bütün klasik bilgiler ve çalışmalar Metronidazole ile yapılmış ya da diğer nitroimidazole ile yapılmış veya diğer nitroimidazolelerle karşılaştırma yaparak yürütülmüş çalışmalarda gebelik dönemiyle ilgili bulgu verilmemiştir.

Yine Metronidazol'ye dönersek, bu madde gebelik ve emzirmede ilaç kullanımı rehberinde B klasa girmektedir. Bunu da şu anda FDA kabul etmiştir.

Ornidazole'ünde gebelikte yaşanan karma enfeksiyonların tedavisi sırasında kullanıldığını bildiren sınırlı sayıda gebe üzerinde yapılmış ve bebeklerin de sağlıklı olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Fakat burada üzerinde düşünülmesi gereken; deneysel çalışmaları tam olarak yapıp bildirilmeyen, üstelik çocuklarda bile kullanılmasına dikkat edilen bu terapötik ajanın yurt dışında da ülkemizde de korkusuzca kullanılmasıdır (2,10).



## **5.5. FAREDE GEBELİK DÖNEMİ**

### **5.5.1. FAREDE GENEL EMBRİYOLOJİK GELİŞİM**

Fare laboratuvar koşullarında ırk ve ortam koşullarına göre 18-21 gün arasında bir gebelik dönemi geçirmektedir.

Tüm memelilerde intrauterin gelişim süreci üç ana dönemde incelenmektedir. Bunların birincisinde fertilizasyondan primer germ yapraklarının farklılaşmasına kadar geçen süre anlaşılır, ikincisinde organların farklılaşması incelenir, üçüncüsü ve son dönemde dokuların farklılaşması, organların ileri farklılaşması ve fetusun son şeklinin olmasına kadar geçen süreç anlaşılır.

Fare gebeliğinde bu dönemlere karşılık gelen günler; ilk dönem yaklaşık 6 gün, ikinci dönem yine altı gün veya biraz daha fazla bir süre, son dönem de doğuma kadar geçen süredir.

Yavrular bir defada 1-19 adet arasında olabilir. Fakat genelde ortalama 8-11 adet yavru içeren ürün verir. Bu yavruların multipar annelerde normalde %2.52 si gelişim gerisi olarak %0.12 si anomalili olarak, %1.07 si ölü doğar. %12.57'si de uterus içinde rezorbe olarak doğuma canlı olarak ulaşamaz.

Doğumda yavrular tüysüz, gözleri ve kulakları kapalı olarak görülür. Hareketlidirler ama yaşamlarını tek başlarına sürdüremezler (11,12).

### **5.5.2. FAREDE İSKELET SİSTEMİ GELİŞİMİ**

Çok hızlı gelişen, fare embriyosunda ilk somit 7.5 günde görülür 8. günde 8 somit oluşur. Bu somitler giderek artarak gebeliğin 13. gününde 60 adedin üzerine çıkarlar. Burada önemli olan, somitler oluşmadan yani 7,5 günden önce annenin karşılaştığı bir travma veya teratojen ajanın mezenşime yaptığı hasar nedeniyle iskelet sisteminde ciddi deformitelerin oluşmasıdır.

Somitlerden farklılanan skleretom dermatom ve miyotomlar ise 8. günden itibaren görülmeye başlar. 14-15. günler arası kas fibrilleri farklanmalarını bitirmiş olup kolayca gözlenebilmektedir.

İskelet gelişiminde ise ilk kırıldaklaşma merkezleri 11-12. gün arası görülür. 12.5'uncu günde scapula, humerus, radius ve ulnanın kırıldak modelleri belirir. Bu modellerin kemikleşmesi 16. güne kadar diğer kemiklerle beraber hızla sürer.

Belli başlı diğer kemiklerde durum şöyledir;

12. günde, kaburgaların kırıldak modelleri oluşur.

13. günde, kaburgalarda kemikleşme başlar.

14. günde, occipital kemiğin bazisi kırıldaklaşır, frontal kemikte kemikleşme merkezi görülür.

15. günde, sternum kemikleşmeye başlar.

16. günde, omuz ve kalça bölgesinde kırıldaklaşma başlar.

17. günde, sternum ve kafa tabanı kemikleri son şeklini alır, timpanik halka gözlenebilir hale gelir, çene eklemi ile zigomatik kemiğin arkusu son şeklini alır.

18. günde kemikler eğilip bükülebilir bir sağlamlığa sahiptir ve içleri kemik iliği ile dolmuştur. Bu sırada fare fetusunda en büyük kemik scapuladır (11,12,13).

## 6. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında üretilen  $35\pm 5$  gr ağırlığında Balb-c türü 32 adet gebe fare ile standart laboratuvar koşullarında gerçekleştirildi. Oda sıcaklığı  $20\pm 2$  °C, nem %55-60, aydınlatma 12 saat gece 12 saat gündüz olacak şekilde düzenlendi. Hayvanların beslenmesi ise standart pelet yem ve dinlendirilmiş su ile yapıldı.

Çalışmamızda 40 – 80 – 160 mg/kg. Ornidazole verilen doza bağımlı üç grup ve her grubun serum fizyolojik verilen kontrol grupları ile toplam altı grup ile deney başlatıldı (Tablo 1).

Teratojenite çalışmalarında uygulanan sistem gereği hayvanlara gebeliklerinin 6-16. günleri arasında ilaç firmasından elde edilen toz halindeki saf ORNIDAZOLE steril şartlarda uygun dilusyona getirilerek verildi. Deneklere intraperitoneal olarak PPD enjektörü ile hergün aynı saatte 5 ml.lik günlük doz bir kerede verildi. Deney boyunca enjeksiyon yerinde ve sistemik olarak geç veya erken bir reaksiyon gözlenmedi.

Uygulamada kullanılan hayvan sayısının ve grup sayısının çok olması, ayrıca gebeliklerinin 6. ile 16. günleri arasında deneklere enjeksiyon yapılması ve 18. gebelik gününde fetusların alınarak dış bakılarının yapıp tespit ve boya takibine alınması nedeniyle yapılan ön çalışmada çok karışık ve erişilmesi güç bir takvim yığılmasıyla karşı karşıya kalındı. Buradan hareketle deney guruplarına süperovulasyon tekniği uygulanarak tüm grup hayvanlarının aynı günde gebe kalması sağlandı. Bu işlem içinde dişi farelere östrusta olup olmadığına bakmadan Gebe Kısarak Serum Gonadotropinin (P.M.S.G)'den 5 İ.Ü intraperitoneyal olarak verildi. Bu işlemden 48 saat sonra İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG)'den 5 İÜ yine aynı yolla verilerek 3 dişi fareye 2 erkek fare olacak şekilde aynı kafeslere katım yapıldı. Katım yapılmasından 24 saat sonra erkek fareler ayrılarak ertesi günü gebeliğin birinci günü sayıldı (12). Gruplar arasında gebe kalma oranında farklılık olsa da ortalama %32-42 arası gebelik başarısı ile çalışma dönemleri sonlandırıldı.

Gebelikleri oluşmayan hayvanlar ayrıldı. Gebe olan denekler 18. gebelik gününde cam fanus içerisinde ether anestezisi ile cerrahi prensiplere göre karın ön duvarı açılıp disseksiyona başlandı. Her iki uterus boynuzu görülür hale getirildi. Bu aşamadan sonra ameliyat mikroskopu ile sol uterusun üst ucundan başlayarak her bir fetus mikrodisseksiyon ile koruyucu zarlarından serbestleştirildi ve yaşayıp yaşamadığı kontrol edildikten sonra göbek kordonu bağlanarak uterustan ayrıldı. Uterusdan alınan her fetusta çeneye ve gövdeye dokunmayla hareket reaksiyonu gözlemlendi. Kurutma kağıdı üzerine alınıp fazla sıvılardan arındırıldı. Bu koşullarda laboratuvar terazisiyle tartımı yapılarak dış görünüşü, özellikle tekrar teratojenite çalışma prensiplerine uygun olarak kontrol edildi ve formuna kendine ait bilgileri işlenerek (Ek 1) annesinin ait olduğu grup ve kendisinin uterusu yerleşim lokalizasyonunu tanımlayan etiketli şişelere alındı ve alkolle tespit işlemi başlatıldı (14,15).

Tespitten sonra fetuslar Alizarin Red S boyasının işlem basamaklarına uygun olarak takibe alındı ve boyama işlemi tamamlandığında her fetusun iskeletini oluşturan kemikler çıplak gözle rahatça görülebilir hale getirildi (14,15). Kırmızı-mor renge boyanan kemik yapılar laboratuvarında Euromax DC 160 tipi disseksiyon mikroskopunda x10-x20 büyütmelemlerde incelendi. Kemikleşme merkezi sayıları, düzenleri ve anormal görüntüleri araştırıldı (Tablo 2). Fotoğraflama işlemleri de üç ayrı teknikle yapıldı. Birincisinde tüm gövdeyi içeren görüntüler normal fotoğraf makinasına makroobjektif takılarak gerçekleştirildi (Resim 1-8). Detaylı kemik boyası görüntüleri için fotoğraf makinası ilave edilebilen stereomikroskop kullanıldı (Resim 9-18). Son olarak histolojik preparatlar için fotomikroskopta çekimler yapıldı (Resim 19-24).

Bu işlemler tamamlandıktan sonra fare fetusları önce %50 gliserin-su sonra %100 gliserin solüsyonuna alınarak stoklandı.

Deney gruplarındaki her anneden rastlantısal olarak alınan 1'er fetus, kemik gelişimini görmek üzere embriyonal dokularda daha iyi sonuç verdiği için Bouin solüsyonuna kondu.

Klasik parafin takibine başlandı ve ekstremitelerle omurgaları görebileceğimiz yönlerde 5 µ'luk kesitler alındı. Hematoxyline-eosin (H+E) boyası uygulanarak kemikleşme süreçlerinin gelişim günlerine uygun olup olmadığı kontrol edildi (15,16,17,18).

Tablo 1: Deney Gruplar

	Denek Adedi	Gebe kalan denek adedi	Elde edilen fetus adedi
<b>Grup I</b> (40 mg/kg Ornidazole verilen)	10	5	66
<b>Kontrol I</b>	7	2	24
<b>Grup II</b> (80 mg/kg Ornidazole verilen)	20	10	134
<b>Kontrol II</b>	6	3	40
<b>Grup III</b> (160 mg/kg Ornidazole verilen)	20	8	97
<b>Kontrol III</b>	7	4	56
<b>Toplam</b>	<b>70</b>	<b>32</b>	<b>417</b>

## 7. BULGULAR

Çalışma başında 70 tane gebe olmayan dişi fareye yapılan süperovulasyon işlemi sonunda gebe kalan 32 dişi fareden elde edilen 417 fare fetusunun disseksiyon sonrası dış bakı ve genel ölçüm sonuçları şöyledir:

### 7.1. DİSSEKSİYON ANINDAKİ GENEL ÖLÇÜMLERE ve GÖZLEME AİT BULGULAR

1. Bir gebeden elde edilen en fazla fetus sayısı	: 23
2. Bir gebeden elde edilen en az fetus sayısı	: 8
3. Bir gebeden elde edilen ortalama yavru sayısı	: 14.1
4. Bir gebeden elde edilen ortalama canlı yavru sayısı	: 12.2
5. Yaşayan yavru ağırlığı alt sınırı	: 0.44 gr.
6. Yaşayan yavru ağırlığı üst sınırı	: 1.21 gr.
7. Disseksiyon anında dış bakıyla anomali gözlenen yavru sayısı	: 0

### 7.2. ALİZARİN RED S BOYASI SONRASI DEĞERLENDİRMELERİ

1. 160 mg/kg Ornidazole verilen Gurup III'te 18. gebelik gününde yapılan disseksiyonda %6.6 ölü fetus bulundu. Bunların %5.5'i gebeliğin erken bir döneminde, %0.9'u disseksiyona yakın bir zamanda öldüğü saptanmıştır (Resim 1,2). %6.6 yavru canlı doğmasına karşın Alizerin Red S ile boyandığında kemik gelişiminin diğer kardeşlerinden 1-4 gün geri olduğu gözlenmiştir (Resim 3,4).

Bu deney gurubunun kontrol gurubunda da %5.2 erken dönem ölü fetus, %7.8'de 1-3 gün kemik gelişim geriliği gözlenmiştir.

2. 80 mg/kg Ornidazole verilen Gurup II deneklerinde %16.3 ölü fetus ile karşılaşıldı. Bunların %3.2'si erken dönemde, %13.4 ü disseksiyona yakın bir dönemde ölmüş fetustu. %5.4 canlı fetustada boyama sonrası kemik gelişim geriliği gözlenmiştir.

Kontrol gurubunda ise %7.6 erken dönem ölü fetus, canlı doğarlarda %2.5 kemik gelişim geriliği gözlenmiştir.

3. 40 mg/kg Ornidazole verilen Gurup I deneklerinde %10 erken dönemde ölmüş fetus gözlenmiştir. Ayrıca canlı doğan fetuslarda %3.3'ünde kemik gelişim geriliği tespit edilmiştir.

Kontrol gurubunda %6.9 ölü fetus bulundu. Bunların %2.5'u erken dönem ölü fetus ve %4.6'sı da geç dönem ölü fetustu, %9.3 oranında kemik gelişim geriliği olan fetus gözlenmiştir.

4. 80 mg/kg'a Ornidazole verilen Grup II deneklerinden 3 numaralı farenin uterusunun sağ tarafındaki yukardan aşağıya 6. yani (F) yavrusunda; sağ taraf 7-8 kaburga arası uzaklığın normalden fazla olduğu gözlendi. Diğer kemik yapılarında bir düzensizlik ya da anormallik yoktu. Fakat kaburgaların genel yapısal simetrisine ve düzenine uymayan bu görüntünün değerlendirme kriterlerine göre (15,16) (Tablo 2), ÖNEMSİZ DEĞİŞİKLİK sınıfına girdiği gözlendi (Resim 12,13).

### **7.3. HİSTOLOJİK KESİTLERE AİT BULGULAR**

Her gruptaki gebelerden rastlantısal olarak alınan ve dış bakısında herhangi bir anomali gözlenmeyen birer fetustan ekstremite kemiklerini, columna vertebralis , kaburgaları ve sternumu gösterebilecek seri parafin kesitleri alındı. Karşılaştırma kontrol grubundan elde edilen günlük kemik gelişimi preparatları ile yapıldı. Sonuçta bir anomali görülmedi.

İlaç verilen gruplardan alınan fetusların kemik gelişimleri doğal seyrine uygun bulunmuştur (Resim 19-24).

## 8. TARTIŞMA

Gebelik döneminde Ornidazole kullanımıyla ilgili literatürde yeterli çalışma yoktur (19). Bir başka deyişle Ornidazole'ün teratojenik etkisinin olup olmadığı deneysel olarak kanıtlanmamıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu Nitroimidazollerin ilk jenerasyonundan olan Metranidazole ile ilgilidir. Bu ilaç grubunun en çok incelenen ve hakkında literatür biriken üyesidir. Biz de tartışmamızda Nitroimidazollerin mutajenik ve teratojenik çalışmalarını dikkate aldık. Şöyle ki, Vood C.E ve arkadaşları 1977 yılında Nitroimidazol'den Tinidozole, İpranidozole, Panidazole ve Ornidazole'ün artan konsantrasyonlarda streptomisine dirençli suşlarda K. Pneumonia, E. Coli ve C. Frenudii'de mutasyonu arttırdığını bildirmişlerdir. Bu deneysel çalışmada kullanılan 4 antimikrobiyal içerisinde mutasyon oluşturma sıklığı sıralamasında Ornidazole ikinci sıradadır (20). Morgan I. 1978 yılında vaginal trikomoniasis nedeniyle gebelik döneminde Metranidazole ile tedavi edilen 597 kadın ile aynı nedenle hasta olup Metranidazole almayan 283 kadının çocuklarını incelemiş ve iki grup arasında düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, konjenital anomali açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat bu çalışmada ölü doğum %1.7, gelişme gerisi çocuk %9.6 olarak bildirilmiştir (21). Bu çalışma, geriye dönük bir tarama olması ve tedavi amacıyla Metranidazole verilmesi nedeni ile bizim deneysel hayvan çalışmamızdan farklıdır. Bununla birlikte bizim bulduğumuz %6.6'lık kemik gelişim geriliği ile yakın bir değerdedir.

Roe F.J.C. ve arkadaşları bir önceki çalışmadan yola çıkarak farede deneysel olarak Metronidozole'ün karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etkilerini araştırmışlar ve sonuçta bu risklerin tedavi gereken durumlarda göz ardı edilebileceğini, sadece I. Trimesterde tedaviden kaçınmanın uygun olacağını bildirmişlerdir (22).



Roe daha sonraki bir çalışmasında Nitroimidazollerin güvenilirliği başlıklı makalesinde artan 3 ayrı dozda Metranidazole verdiği gebe sıçan ve farelerde teratojenik etki görmediğini bildirmiştir. Bu yüzden anaerob bir enfeksiyonda diğer antimikrobyal ajanlardan çok daha zararsız olan Metronidazole ve Ornidazole'ün dikkatle de olsa kullanılmasının daha uygun olacağını altını çizmiştir (23).

Rosenblatt E. ve arkadaşları Metranidazole'ün mutajenitesi hakkındaki bilgiler nedeniyle gebeliğin I. trimesterinde kullanılmamasını önermiştir (24).

Lossick ve arkadaşları gebelikte kesin gerekmedikçe Metronidazole tedavisini önermemişlerdir (25).

Briggs ve arkadaşları tarafından yazılmış gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili klasik bir başvuru kitabında da buraya kadar ele aldığımız yayınlar desteklenmiş hatta dikkatli kullanımla ilgili bölüm özellikle vurgulanmıştır (10). Bu kaynak günümüzde de Ornidazole'ün gebelikte kullanımını aynı prensiplerle açıklamaktadır. Bu konudaki 1999 Mart ayında çıkan bir klasik kitapta da gebelikte Ornidazole kullanımı için Metranidazole'ye başvurulması önerilmiştir (19).

Ornidazole ile ilgili deneysel çalışmalar sınırlı olduğu için klinik çalışmaları bir kere daha gözden geçirmek uygun olur. Bunlardan ilki Mc Clain RM ve arkadaşlarınca yapılan ve Ornidazole'ün yüksek dozlarda, spermatogenezisi inhibe ettiğini bildiren yayındır (26). Spermatogenezisin etkilenmesi ilacın hücreler arası sıvıya geçişi ve direkt metabolitlerin etkinliğinin ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir. Bu ilacın teratojenitesinin incelenmesinin ne kadar kaçınılmaz olduğunun bir kanıtıdır. Plasentadan rahat geçişi ve süte geçmesi nedeniyle de tüm dokulara yayılımı taşıdığı teratojenik riski hayli arttırmaktadır. 1995 yılında çıkan Bourget ve arkadaşlarının çalışmasında 25 ila 37 haftalık gebeliği olan beş kadına koryoamniyonitis veya piyelonefrit nedeniyle Ceftriaxone 2 gr, Tobramycin 3 mg/kg, Ornidazole 1 gr günde bir kere verildikten sonra iyileşme sağlanmış ve çocuklarda herhangi bir yan etki saptanmadığı bildirilmiştir (27).

Tabii ki bu çalışma gebeliğin geç döneminde olması, deneysel olmaması ve kontrol gurubu olmadan yapılması nedeniyle bizim çalışmamıza bir gönderme yapamamaktadır.

Bone ve arkadaşları bir çalışmada sıçan epididimisinde in vitro ve in vivo olarak spermatozoon motilitesini detaylı parametrelerle araştırılmış sonuçta da Ornidazole'ün sperma motilitesini olumsuz yönde etkilediği ortaya konmuştur. Bu sonuç Mc Clain ve arkadaşlarınca yapılan çalışmayla uyumludur (28). Spermatozoon da bu etkiyi meydana getiren bir ajanın olağanüstü bölünme geçiren embriyonel dokuda bir harabiyet oluşturması beklenebilir, fakat bizim sonuçlarımızda böyle bir etki görülmemektedir.

Ogino ve arkadaşlarının yaptığı deneysel teratojenik çalışmada bizim çalışmamızın teknik yönden doğruluğunu desteklemektedir. Onlar çalışmalarında radius ve ulna gibi uzun kemiklerle parmak kemiklerinin gelişimi ayrıca yapışık parmak oluşmasını incelemişlerdir. Bu amaçla farelere gebeliğin 9 - 9.5 ve 10. günlerinde değişik gruplarda Myleran vermişler ve kemik defektli fetuslar elde etmişlerdir. Bu sistematik ve teknik olarak bizim çalışmamızı destekleyen bir araştırmadır (29).

Ornidazole dönersek özellikle deneysel olarak iskelet sisteminin teratojenitesiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Günümüzde birçok yayın, Ornidazole'ün Giardiazis ve Trikomonyazis tedavisinde tek dozunun bile başarılı olduğunu bildirmektedir (30). Bu yönüyle gerekliliği ve diğer antimikrobiyallere göre üstünlüğü göz önüne alınırsa, çalışmamızın sonuçları da kullanımının uygun olacağını göstermektedir. Yine de gebeliğin I. trimesterinde mecbur kalmadıkça kullanılmaması bizim de görüşümüzdür.

Bulgularımızdaki ölü doğum ve gelişim geriliği yüzdeleri çoklu gebeliği olan hayvanlarda görülen yüzdelerle uyumludur. Ayrıca gebelik dönemleri gibi yaşam süreleri de kısa olan fare vb. deney hayvanları her ne kadar saf ırklardan seçilse de normal gelişimleri dışında sağlıklı bir konjenital anomalili yavru yüzdesi çıkarmak olası değildir (11,12).

Ölü ve sakat doğan yavruları anne yediği için bulguların sağlıklılığı ancak doğum öncesi sezeryanla tüm yavruların alınmasına bağlıdır. Bizim çalışmamız da bu teknikle yürütüldüğü için teknik ve sonuç açısından literatürle uyumludur.



## 9. SONUÇ

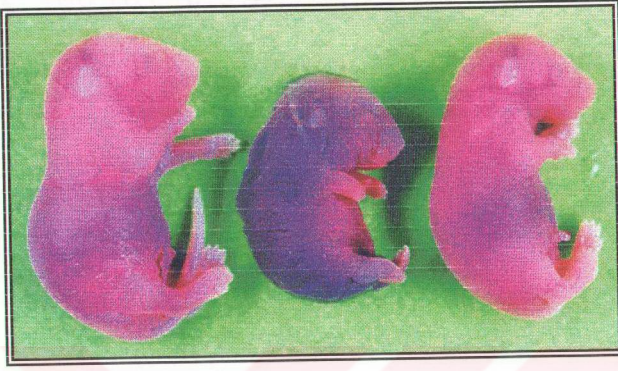
Çalışmamızda en yüksek doz olan 160 mg/kg ornidazole verilen gebe farelerde bulunan %5.5 ölü doğum ve %6.6 kemik gelişim geriliği oranı kendi kontrol grubunda sırasıyla %5.2 ve %7.8 dir. Bu grup dışında daha düşük Ornidazole uygulanan deney gruplarındaki yüzdeler kendi kontrol gruplarıyla uyumlu bulunmuştur. Kemik boyası ile yapılan ince taramada sadece 80 mg/kg Ornidazole verilen gruptan üç numaralı gebenin yavrusunun kostalarında bir tarafında 7.-8. kaburgalar arası uzaklık artmış ve simetrizasyon bozulmuş olarak görülmüştür. Bu da "Önemsiz kemik değişimi" kategorisine girdiği için, Ornidazole'ün kemik gelişimi ve dolayısıyla genel gelişim üzerine teratojenik etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Bu bulguyu mikroskopik, seri kesitler de desteklemektedir.

Sonuç olarak; gebelik döneminde kullanımı FDA tarafından B kategorisine alınan Ornidazole, gerekiyorsa 1. trimesterden sonra uygun dozda tedavi edici bir antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilir. Teratojenite riskini araştırmak için yaptığımız geniş deyen sel çalışma konjenital malformasyonlu yavru veya yavruları göstermemiştir.

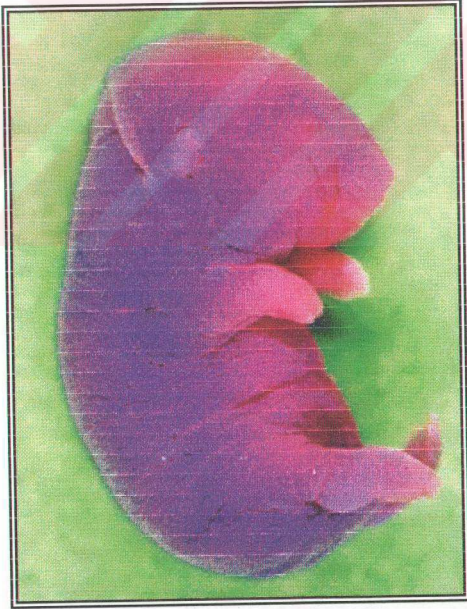
**Tablo 2: KEMİK GELİŞİMİNDE ANOMALİ KRİTERLERİ**

	<b>NORMAL VE ÖNEMSİZ DEĞİŞİKLİK</b>	<b>GELİŞİM GERİLİĞİ BELİRTİSİ</b>	<b>MALFORMASYON</b>
<b>STERNUM</b>	-Ossifikasyon merkezinde düzensizlik	-Bir veya daha fazla ossifikasyon merkezinin olmaması	
<b>VERTEBRALAR</b>	-Vertebra cisminin ossifikasyon merkezi bir diğerine göre bir dereceye kadar değişmiş	-Ventral ossifikasyon merkezi DUMBL'a benzemiş -Ventral ossifikasyon merkezi orta hattın iki yanında birer taneye ayrılmış	-Asimetrik ve düzensiz ossifikasyon merkezi -Değişik seviyelerden sonra vertebraların yokluğu -Anormal kaynaşmalar
<b>KABURGALAR</b>	-13 kaburganın önemsiz kısalıkları -Simetrizasyon değişiklikleri	-13 kaburganın çok kısa olması veya tamamen yokluğu	-Kaburganın kaynaşıp çatallanması -Eklemle kaynaşmaması -14. kaburga
<b>PELVİS</b>	-Küçülmüş kemikleşme merkezleri	-Ossifikasyon merkezi yokluğu	-Asimetrik veya kaynaşmış ossifikasyon merkezleri
<b>EKSTREMİTELER</b>	-Bulunan en az 3 metatarsal ossifikasyon merkezinden başka değişik sayıda falanks ossifikasyon merkezi olması	-3 den az metatarsal ossifikasyon merkezi	-Uzun kemiklerin yokluğu veya kısalığı
<b>KAFATASI KEMİKLERİ</b>	-Fontonellerin önemsiz büyüklüğü -Hiyoid kemik küçüklüğü	-Büyük fontanel ve suturaların genişliği -Kafa kemiklerinin tamamlanmamış gelişimi -Hiyoid kemikte ossifikasyon merkezi olmaması -Hiyoid kemikte iki tarafta ayrı ossifikasyon merkezi olması	-Yarık damak -Yarık çene

# 10 . RESİMLER



**Resim 1:** 18 günlük iki canlı doğan yavru arasında bir ölü doğan yavru. (Disseksiyon sonrası).



**Resim 2:** Yukarıdaki ölü doğan 18 günlük yavrunun yakından görüntüsü (Disseksiyon sonrası).



**Resim 3:** Gebeliğin 18. gününde 18. gün kemik gelişim kriterlerine uygun yavrunun görünümü (Boya: Alizarin Red S).



**Resim 4:** Gebeliğin 18. gününde 17. gün kemik gelişimi kriterlerine uygun yavrunun görünümü (Boya : Alizarin Red S).

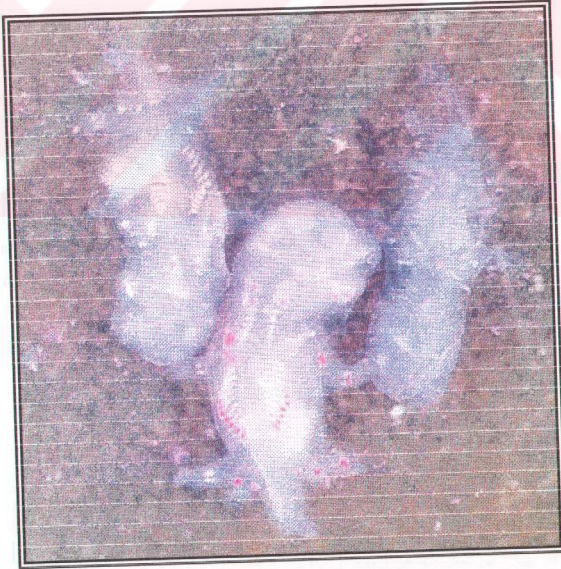


**Resim 5:** Gebeliğin 18. Gününde 16. Gün kemik gelişimi kriterlerine uygun yavrunun görünümü (Boya: Alizarin Red S)





**Resim 6:** Gebeliğin 18. Gününde 15. Gün kemik gelişimi kriterlerine uygun yavrunun görünümü (Boya: Alizarin Red S).



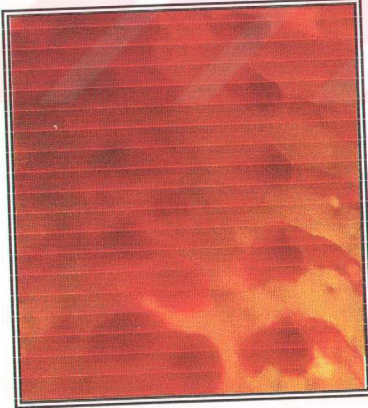
**Resim 7:** Gebeliğin 18. Gününde 14. Gün kemik gelişimi kriterlerine uyan yavruların görünümü (Boya: Alizarin Red S).



**Resim 8:** Gebeliğin 18. Gününde normal yavrunun sırttan panoramik görünümü (Boya: Alizarin Red S).



**Resim 9:** Gebeliğin 18. Gününde aynı yavrunun ense ve kafa arkasının detaylı stereomikroskopik görünümü (Boya: Alizarin Red Sx20)



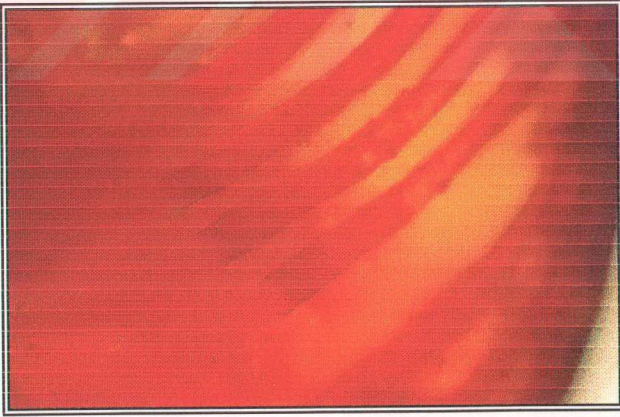
**Resim 10:** Aynı yavrunun sırttan vertebra kemikleşme merkezleri ve bağlı olarak kaburgaları (Boya Alizarin Red Sx20).



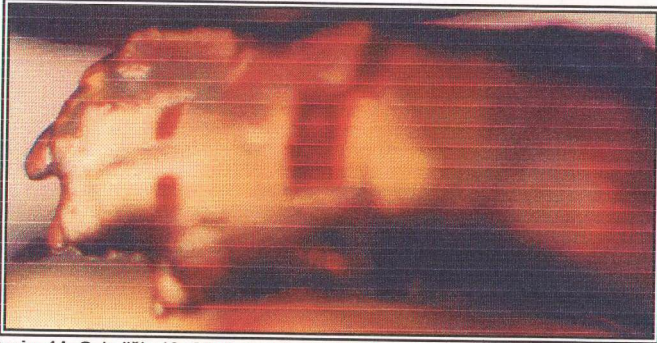
**Resim 11:** Aynı yavrunun kaburgaları arasının eşit uzaklığı ve düzeni görülüyor (Boya: Alizarin Red Sx20).



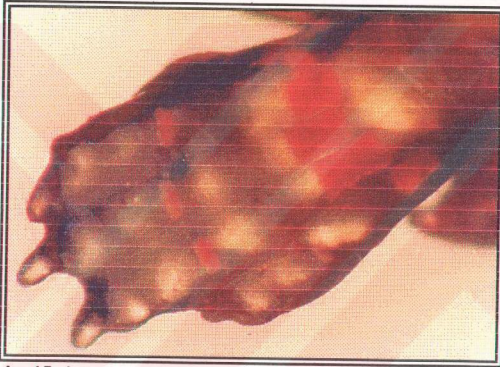
**Resim 12:** Gebeliğin 18. Gününde Gurup II'de 3 nolu deneğin yavrusu.  
\*7-8. Kaburgalar arası ayrılığa dikkat (Boya: Alizarin Red S).



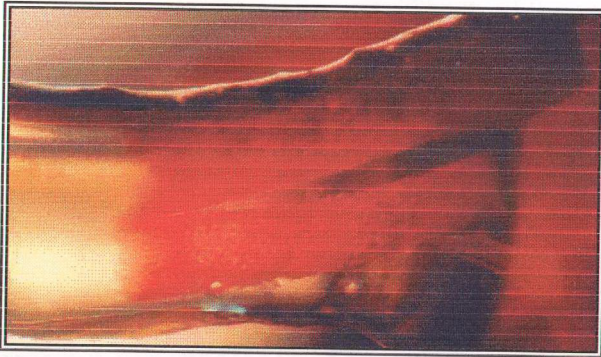
**Resim 13:** Yukarıdaki yavrunun kaburgalarının stereomikroskopik görünümü.  
\*Ayrılığa dikkat (Boya: Alizarin Red Sx20).



**Resim 14:** Gebeliğin 18. Gününde 18. Gün kemik gelişimi gösteren bir yavrunun sol eli (Boya: Alizarin Red Sx40).



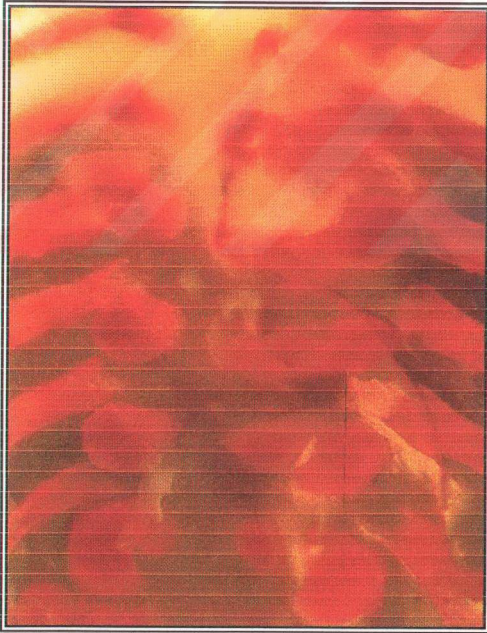
**Resim 15:** Aynı yavrunun sol ayağı (Boya: Alizarin Red S x 40).



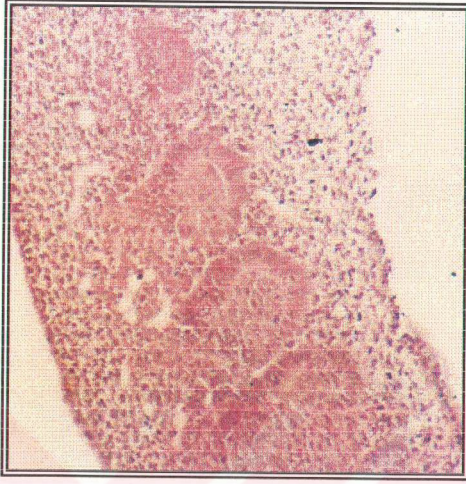
**Resim 16:** Aynı yavrunun sol önkol kemikleri (Boya: Alizarin Red Sx40).



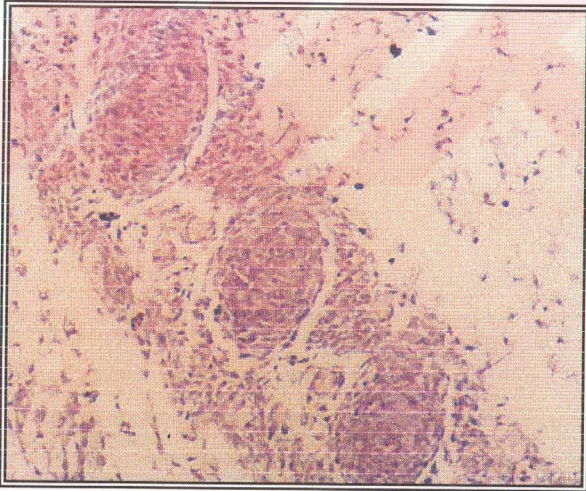
**Resim 17:** Gebeliğin 18. Gününde 16. Gün kemik gelişimi gösteren bir yavrunun sol eli ve önkol kemikleri (Boya: Alizarin Red S x 40).



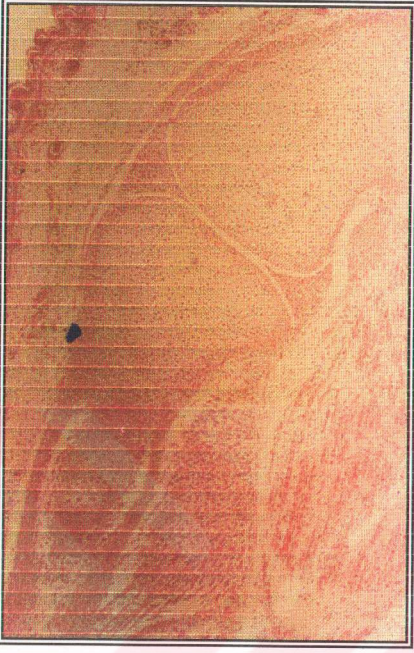
**Resim 18:** Gebeliğin 18. Gününde 16. Gün kemik gelişimi gösteren aynı yavrunun sırttan vertebra kemikleşme merkezleri ve kaburgalarının görünümü (Boya: Alizarin Red S x 20).



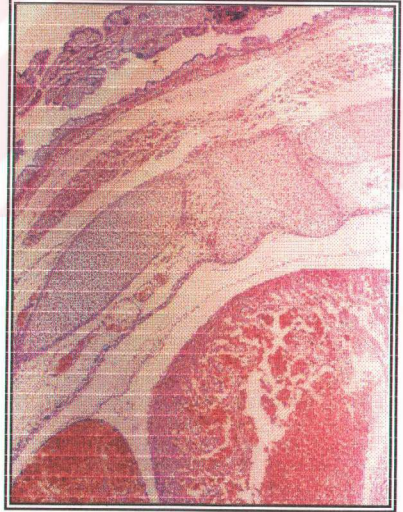
**Resim 19:** Gebeliğin 11. Gününde somitler (Boya: Hematoksilene + Eosin x 400)



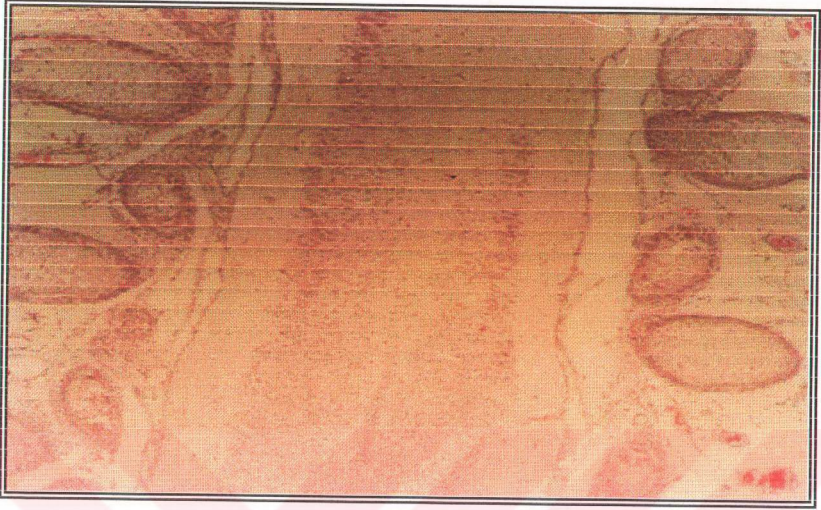
**Resim 20:** Gebeliğin 13. Gününde somitler (Boya: Hematoksilene + Eosin x 400).



**Resim 21:** Gebeliğin 18. Gününde fare fetusunda diz eklemi (Boya Hematoksilen + Eosin x 40).



**Resim 22:** Gebeliğin 18. Gününde fare fetusunda gövdeden alınan transvers kesitte sternebra, kostalar, kalp, akciğer görülmekte (Boya: Hematoksilene + Eosin x 200)



**Resim 23:** 17. Gün fare fetusunda sırttan alınan kesit medulla spinalis yanlarda kemikleşme merkezleri görülmekte (Boya: Hematoksilene + Eosin x 100).



**Resim 24:** Yukarıdaki resmin büyütülmüş görüntüsü (Boya: Hematoksilene + Eosin x 400).



## 11. KAYNAKLAR

- 1- Kuman H.A. Giardiozis, Türk Parazitoloji Derneği Yayınları N:14 : 117-129
- 2- Kayaalp S.O. 1987 Tıbbi Farmakoloji Cilt:1 :734-743, 852-854
- 3- Şeftalioğlu A. 1991 Genel İnsan Embriyoloji :91-94
- 4- Şeftalioğlu A. 1998 Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi:452-467, 477-496
- 5- Moore and Persaud 1993 The Developing Human :144-168, 354-367, 375-378
- 6- Sadler T.W. Langman's Medikal Embriyolojisi 1993 : 64-68, 109-125, 134-149
- 7- Tekelioğlu M. İnsan Üremesi ve Gelişmesi 1995 :91-94,157-169
- 8- Parker Ş. 1990 Histoloji :156-163
- 9- Junqueira L.L. , Carneiro J. , Kelly R. O. Basic Histology 1998, 8<sup>th</sup> Edition :139-144
- 10- Briggs G.G. , Freeman R.K. , Sumner J.Y. Drugs in Pregnancy and Lactation 1994 Areferance Guide to and Fetal Neonatal Risk :xi-xvii, 585-588
- 11- Rugh R. The Mouse 1967(Its reproduction and development) 3, 154-156, 216-226
- 12- Hogan B. , Costatini F. , Lacy E. , 1986 Manipulating the Mouse Embryo 92-94
- 13- Gürsoy E. Embriyoloji Atlası 1997 :91, 196-203
- 14- Wilson J.G. , Warkany J. Teratology-Principles and Techniques University of Chicaco 1964 : 262-277
- 15-N.N. Regulatory Guidelines, No.2, Inverek Research International 1984:8.
- 16-Dawson A.B. Staining Technology, 1926;1: 123-124 The Technique used is a personal modification (E. Cekan)
- 17- Drury R.A.B. Carleton's Histological Technique, 1967 :151-152
- 18- Smith A. , Bruton J. A Colour Atlas of Histological Staining Techniques 1978 2<sup>nd</sup> Edition :113
- 19- Ceylan M.A. Gebelikte İlaçların Etkileşimleri Mart 1999 1.Basım : 329-331,384
- 20- Vood C.E. , Van Der Stel J.J. , Jacobs J.J.J.A.A. The Mutogenic Action of nitroimidazoles . III. Tinidazole; Pronidazole , Panidazole and Ornidazole m. Research , 48.1977:155-162
- 21- Morgan I. Metronidazole treatment in Pregnancy ;Int. J. Gyaecol Obstet 15; 1978:501 – 502

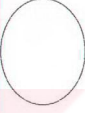
- 22- Roe F.J.C. Toxicologic evolution of metronidazole with a particular reference to carcinogenic, mutagenic and teratogenic potential *Surgery* 93 January 1983 :158-164
- 23- Roe F.J.C. Safety of Nitroimidazoles *Scand. J Infect Dis Suppl* 46:1985:72-81
- 24- Rosenblatt J.E., Edson R.S. Symposium on antimicrobial agents. Metronidazole *Mayo Clin proc.* 1987 Nov. 62 :11, 1013-7
- 25- Lossick J.G.; Kent H.L. Trichomoniasis; trends in diagnosis management *Am.J.Obstet Gynecol.* 1991 Oct 165 : 2, 1217-22
- 26- McClain R.M. Downing J.C. Reproduction studies in rats treated with Ornidazole *Toxicol Appl Pharmacol* 1988 March 15,92 :3,480-7
- 27- Bourget P; Dechette N; Fernandes H; Desmoris V.Q. Disposition of Ornidazole and its metabolites during pregnancy *J.Antimicrob Chemother* 1995 May 35:5 691-6
- 28- Bone W; Yeung CH; Skupin R; Haufe G; Cooper TG; Toxicity of Ornidazole and its analogues to rat spermatozoa as reflected in motility parameters. *Int J. Androl.* 1997 Dec 20:6 347-55
- 29- Ogino T; Kato H Clinical and Experimental Studies on Teratogenic Mechanisms of Congenital Absence of Digits in Longitudinal Deficiencies *Cong. Anom* 33:1993: 187-196
- 30- Chungue GN.; Kangethe S.; Pamba HD.; Treatment of Symptomatic trichomoniasis among adult women using oral nitroimidazoles *East-Afr-Med. J.* 1992 Jul; 69(7): 398-401

**EK -1**

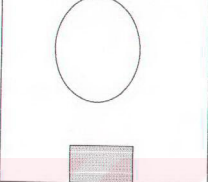
İmplantasyon No:	Tarih:
Yaşayan:	Ağırlığı:
Rezorbe:	
NOTE	Boyama Sonrası Bulgular:


GURUP :	
FARE NO :	
A	A
B	B
C	C
D	D
E	E
F	F
G	G
H	H
I	I
J	J

**TOTAL FETUS**



Right





Left

No	Ağırlık	Dış Bakı	ISKELET				DİĞER MALF.
			KOSTA	VERTEBRA	STERNUM	EXTREMITE	