

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**GEBELİK DÖNEMİNDE KULLANILAN SERTRALİN,
FLUOKSETİN VE ESCİTALOPRAM'IN NÖRAL SİSTEM
GELİŞİM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

TUĞÇE ALADAĞ

**HİSTOLOJİ-EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. MURAT TOSUN**

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 17.SAĞ.BİL.30 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2019-016

2019-AFYONKARAHİSAR

KABUL ve ONAY

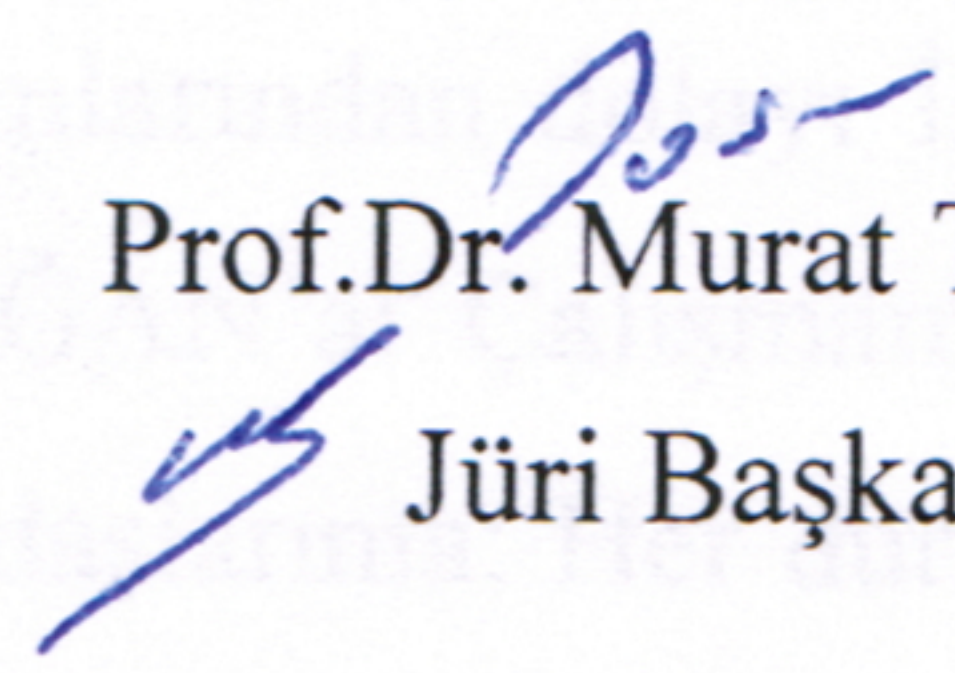
Afyonkarahisar Sağlık Bilimlerin Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

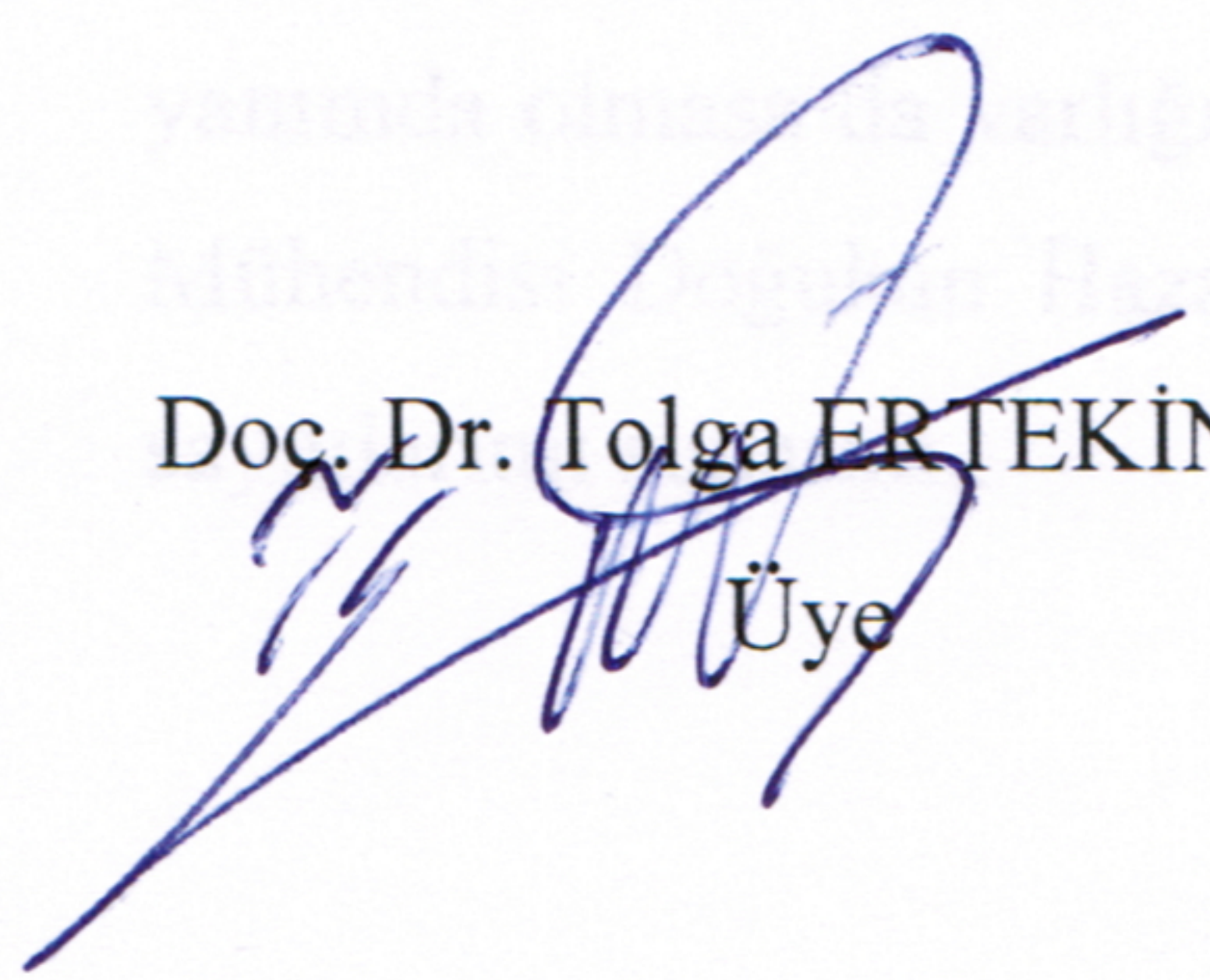
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri üyeleri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : ... / ... /

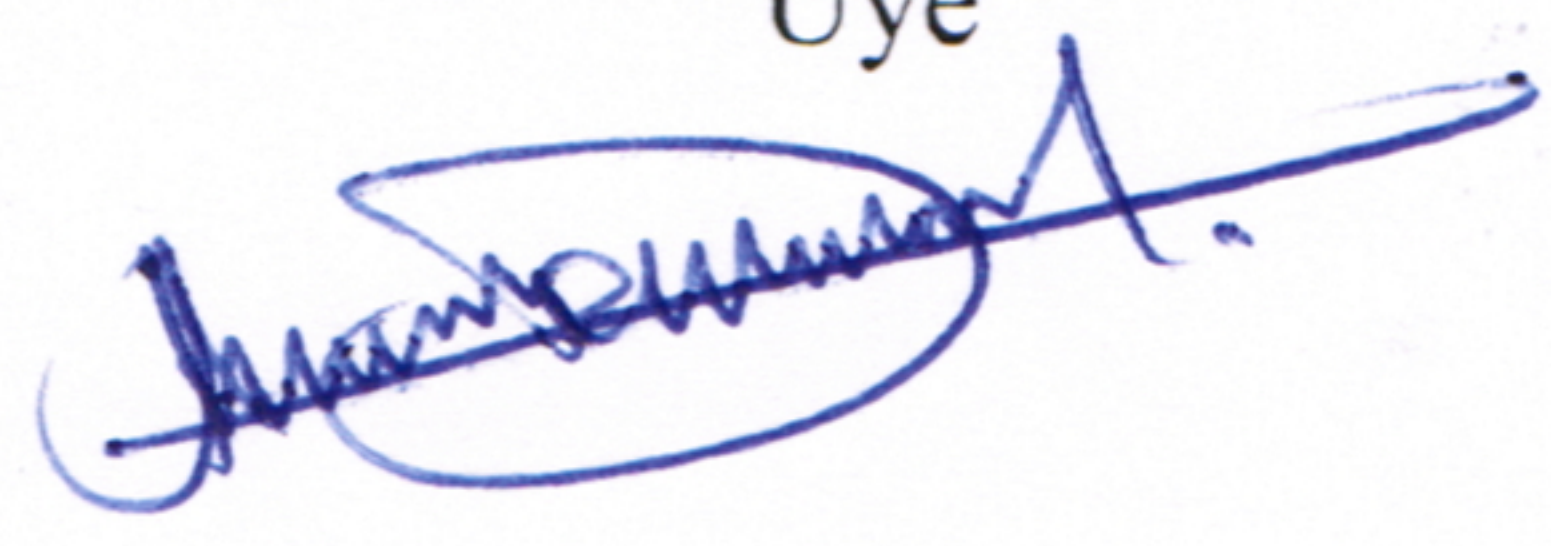

Prof. Dr. Murat TOSUN

Jüri Başkanı


Doc. Dr. Tolga ERTEKİN

Üye

Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin Demirel


Üye

Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuğçe ALADAĞ'ın "Gebelik Döneminde Kullanılan Fluoksetin, Sertralin, Escitalopram İlaçlarının Nöral Sistem Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması" başlıklı tezi .../.../..... günü saat 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Özal ÖZCAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve tez konumun seçilmesi, yürütülmesi ve tamamlanmasında yardımlarını esirgemeyen Danışman Hocam Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat TOSUN'a; Tez sürecimde Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki çalışmalarına katkıda bulunan Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin DEMİREL'e; Yüksek lisans eğitimim ve tez sürecinde karşılaştığım sorunların çözümleri için elinden gelen desteği gösteren, Eğitimime ve laboratuvar uygulamalarım katkılarından dolayı Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Dr. Esra ASLAN'a; çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesinde yardımlarından dolayı İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. İsmet DOĞAN'a; Çalışmam boyunca yanımda olan destekleriyle yardımcı olan çalışma arkadaşlarıma; Her durumda her zaman yanımda olan Annem Nihal ALADAĞ ve Babam Hasan ALADAĞ'a; Benim ilk yol göstericim olan yanımda olmasa da varlığını her zaman hissettiğim Merhum Ağabeyim Hidrojeoloji Mühendisi Doğukan Hazar ALADAĞ'A en içten duygularıyla teşekkür eder ve saygılarımı sunarım..

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
RESİMLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Sinir Sistemi Anatomisi	3
1.2. Sinir Sistemi Histolojisi	6
1.2.1. Sinir Dokunun Genel Histolojik Yapısı	6
1.2.2. Periferik Sinir Sistemi	19
1.2.3 Somatik Sinir Sistemi	23
1.2.4. Otonomik Sinir Sistemi	23
1.3 Sinir Sistemi Embriyolojisi	24
1.3.1. Omurilik gelişimi	25
1.3.2. Beyin gelişimi	26
1.4. Sinir Sistemi Fizyolojisi	28
1.5. SSRI Tipi Antidepresan İlaçlar	30
1.6. Hamilelikte ilaç kullanımı ve Teratojenite	32
1.5.1. Teratojen Etkiyi Değiştiren Faktörler	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Etik Kurul	37
2.2. Kimyasal Maddeler	37
2.3. Deney Hayvanları	38
2.4. Deney Grupları	38
2.4.1. Deneyin Yapılışı:	39
2.5. Histolojik Değerlendirme	40
2.5.1. Histolojik Takip	40
2.5.2. Hematoksilen-Eozin Boyama	41
2.5.3. Toluidin Boyama	41
2.5.4. İmmunohistokimyasal Boyama	42
2.5.5. Preparatların Değerlendirilmesi ve Görüntü Analizi	43
2.5.6. İstatistiksel Analiz	44
3. BULGULAR	45

4. TARTIŞMA.....	50
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
ÖZET	58
SUMMARY	59
KAYNAKLAR	60
ÖZGEÇMİŞ	66



SİMGELER VE KISALTMALAR

°C	Santigrat derece
AEC	3-amino-9-etilkarbozol
BOS	Beyin omurilik sıvısı
FDA	Food and drug administration
GABA	Gama amino bütirik asit
GİS	Gastrointestinal sistem
gr	Gram
kg	Kilogram
MSS	Merkesi sinir sistemi
MAOI	Monoamino oksidaz inhibitörleri
mm	Millimetre
NaCl	Sodyum klorür
nNOS	Nöronal nitrik asit sentaz
pH	Power of hydrogen
PSS	Periferik sinir sistemi
PBS	Phosphate tampon çözelti
PPPH	Perinatal persistan pulmoner hipertansiyon
PAMS	Perinatal antidepresan maruziyet sendromu
SGİ	Serotonin geri alım inhibitörü
SSRI	Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SF	Serum fizyolojik
SPSS	Statistical package for the social sciences
TSA	Trisiklik antidepresan
TBS	Tris tampon çözeltisi
5-HT	5-hidroksitriptamin(serotonin)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1 Beyinin anatomik yapısı	5
Şekil 1.2 Sinir sisteminde bulunan nöron tipleri.....	7
Şekil 1.3 Schwann hücrelerinin aksonu myelinize etme süreci	8
Şekil 1.4 Protoplasmik astrositleri şematik görünümü).....	8
Şekil 1.5 Meninksler	10
Şekil 1.6 Beyin korteks tabakalanması	14
Şekil 1.7 Nörol tüp gelişimi	25
Şekil 1.8 Sinir Sistemi Fizyolojisi	30
Şekil 1.9 FDA ilaç risk sınıflandırması.....	33
Şekil 3.1 Deneyde Kullanılan Antidepresanların nNOS ve p73 ekspresyonlarına, embriyonun boy uzunluğuna ve korteks kalınlığına olan etkileri grafiği	49

RESİMLER

Resim 1.1 Astrositlerin beyin dokusunda görünümü.....	8
Resim 1.2 Beyincik.....	17
Resim 1.3 Omurilik.....	19
Resim 1.4 Periferik sinir sistemi	22
Resim 2.1 Proöstrus dönemi	39
Resim 2.2 Fetüslerin anne karnından alınması	40
Resim 2.3 Fetüslerin 16 günlük görünümü.....	40
Resim 3.1 Korteks kalınlığı genel görünümü	46
Resim 3.2 Gruplar arası nNOSs ekspresyonu.....	47
Resim 3.3 Gruplar arası p73 ekspresyonu.....	48

TABLÖLAR

Tablo 3.1 Grupların istatistiksel değeriendirilmesi (a,b,e,f: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir, c,d: Fluoxetin, sertralin ve escitalopram gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir.)	49
---	----



1. GİRİŞ

Gebelik dönemi, hormonal ve psikososyal yaşam tarzı değişikliklerinin olduğu çalkantılı bir dönemdir. Bu nedenle gebelik döneminde depresyon, anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklar başlayabildiği gibi; psikotrop ilaç kullanımındaki aşırı kısıtlılıklardan dolayı da mevcut ciddi psikiyatrik bozuklukların alevlenmeleri sıklıkla görülebilmektedir (Çetin, 2011). Psikotrop ilaçların güvenliği ve gebelikte psikiyatrik bozuklukların tedavisinde kullanılmaları ile ilgili çelişkili bulgular vardır. Gebelere ilaç verildiğinde, bu ilaçların bazıları anne ve plasenta kanı arasında yer alan bariyerden geçebilecek kadar küçük oldukları için kolayca fetüs'a ulaşabilirler (Akdeniz, 2010). Bazen kullanılan ilacın özelliklerine bağlı olarak fetüs serumunda annenin serumunda tespit edilen ilaç düzeylerinden daha yüksek oranda psikotrop ilaç düzeyleri oluşabileceği için gebelikte ilaç kullanımına karar verilirken neonatal toksisite, prematüre ve ölü doğum ile morfolojik ve davranışsal teratojenite risklerinin dikkate alınması gerekmektedir. Buradaki zorluk, anne adayının sağlığı yanında fetüsün de sağlığını düşünmek gibi bir denge içerisinde hassas ve hayati kararlar verilmesidir (Güz, 1998; Rubin, 1995).

Gebelikte kullanılabilecek psikotropolar için FDA tarafından tanımlanmış A,B,C, D ve X risk kategorileri yer almaktadır. Bu gruplar içinde gebelikte en güvenilir şekilde kullanılabilen ilaçlar A kategorisinde yer alırken, B kategorisi ilaçları insanda gebelikte yan etkisi görülmemiş ama deney hayvanlarında bazı çalışmalarda ortaya konmuş riskleri olan ilaçlar olup zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır. C grubu ilaçlar ise gebelikte sorunlar oluşturduğu bilinen ama henüz haklarında yeterli sayıda çalışma olmayan, geniş kontrollü serilerde incelenmesi gereken ve çok önemli bir durum olmadıkça gebelikte kullanılmaması veya düşük dozlarda çok dikkatli takip ile kullanılması gereken ilaçlardır. D grubu ilaçlar ise gebelik sürecinde toksik etkileri net olarak bilinen ancak gebelik sürecinde acil bir durum, hayati risk gibi önemli olan durumlarda bir süreliğine kullanılabilen ancak sonrasında embriyonun veya fetüsün dikkatle takibini gerektiren ilaçlardır. X grubu ilaçlar ise gebelik döneminde kullanımı her türlü şekilde sakıncalı ve yasak olan ilaçlardır. Bunlara göre antidepresanlardan

maprotilin ve bupropion B kategorisinde, Serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ) ve diğer trisiklik antidepresanlar ile tüm antipsikotikler C kategorisinde, mizaç dengeleyicisi ilaçlardan lityum ve antikonvülsanlardan karbamezapin, valproat ve lamotrijin ise D kategorisinde yer almaktadır. Projemiz sürecinde kullandığımız antidepresan ilaçlar olan fluoksetin, citalopram ve sertralin C grubu içinde yer alır ve yaygın olarak kullanılan bu ilaçlardan fluoksetin, sertralin ve citalopramın kullanıldığı 38 gebenin değerlendirildiği bir çalışmada; en düşük plasental geçiş oranının sertraline, en yüksek oranın ise sitaloprama ait olduğu ve annelerin kullandığı sertralin ve fluoksetin dozları ile göbek kordonu ilaç düzeylerinin ilişkili olduğu bulunmuştur (Hendrick et al., 2003). Yine FDA, kanıtlara dayanarak, 19 Temmuz 2006 tarihinde ikinci bir genelge daha yayınlamaya karar vererek gebelikte SGİ antidepresanların kullanımının yenidoğanın potansiyel olarak yaşamını tehdit eden bir durum olan perinatal persistan pulmoner hipertansiyon (PPPH) oluşumu için risk oluşturabileceğine dikkati çekmişlerdir. Bu son ilişki tartışmalı olmasına rağmen, toksik veya çekilme olayları nedeniyle çok geniş bir yelpazede solunum, nörolojik, gastrointestinal, kardiyak ve metabolik vb. gibi belirtilerle ortaya çıkan neonatal komplikasyonlar, son zamanlarda, prenatal antidepresan maruziyet sendromu (PAMS) ile gebeliğin son dönemlerinde SGİ maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir (FDA, 2006). Buna karşılık en azından şu an için belki de diğer SGİ'lerinden daha sonraki yıllarda piyasaya sürülmesinden dolayı escitalopram ile ilgili ilk veriler, daha güvenli görülmektedir. Yine de çoğu SGİ için yayınlanmış çalışmaların metodolojisi, sınırlamaları, tutarsızlığı göz önüne alındığında, gelişmekte olan fetüs üzerinde zararlı etkileri en azından oldukça belirsizdir (Gentile, 2010). Günümüzde FDA tarafından hazırlanmış teratojenik ilaç listesi ve kategorileri yapılan değişik çalışmalarla sürekli güncellenmekte ve bazı ilaçlar kategori değiştirebilmektedir. Bu değişiklikler internet üzerinden yakından takip edilebilmektedir (<https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>). Yaptığımız bu tez çalışmamızda bu verilere katkıda bulunma adına gebelik döneminde kullanılan antidepresanlardan sertralin, fluoksetin ve escitalopram'ın fetal beyin gelişimi üzerinde oluşturabildiği bazı moleküler değişiklikleri ve olası toksisite risk ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

1.1. Sinir Sistemi Anatomisi

Sinir sistemi, endokrin sistem ile birlikte vücudun sinyal sistemini ve regülasyonunu sistemli bir şekilde yerine getirmektir. Bu sayede vücudun bir bütün olarak hareketinin yanında bedenden veya dış ortamdan gelen uyarılara karşı uygun yanıtları vermek ve vücudun iç dengesini (homeostasis) korumak sağlanır (Yıldırım, 2001). Sinir sistemi fonksiyonel ve morfolojik olarak bir bütün olmasının yanında topografik olarak ve etkilediği organ gruplarına göre farklı kısımlarda incelenir. Topografik bölümlenmede: vücudun dorsal boşlukları olan kafatası boşluğu ve omurga kanalı içinde yer alan beyin ve omurilik merkezi sinir sistemi, bu yapılara bağlanan, dışarda bulunan sinirler, pleksuslar ve ganglionlar ise periferik sinir sistemi altında incelenir. Etkilediği organ gruplarına göre; vücudumuzdaki istemli çalışan iskelet kasları vb. yapılarla ilgili sinir sistemi kısmı somatik sinir sistemi, düz kas, kalp kası ve dış salgı bezleri gibi isteğimiz dışında çalışan yapılarla ilgili sinir sistemi kısmı ise visseral (otonom) sinir sistemi altında incelenir (Arifoğlu, 2017).

Merkezi sinir sistemi (MSS), santral sinir sistemi olarak da adlandırılır. Tüm beyin ve omurilikten oluşmaktadır. MSS'nin yapısında substantia alba (s.alba) ve substantia grisea (s.grisea) bulunur. S. grisea'da, sinir hücrelerinin gövdeleri; s. alba'da ise uzantıları bulunur. Beyinde s. grisea dışta, s. alba ise içtedir. Omurilikte ise ters olarak s.grisea içte, s. alba dışıdır. Beyin, kafatası kemik sistemi içerisinde, omurilik ise omurga içinde bulunur ve boyundan başlayarak coccyx'e kadar uzanır (Demirel ve Koşar, 2002).

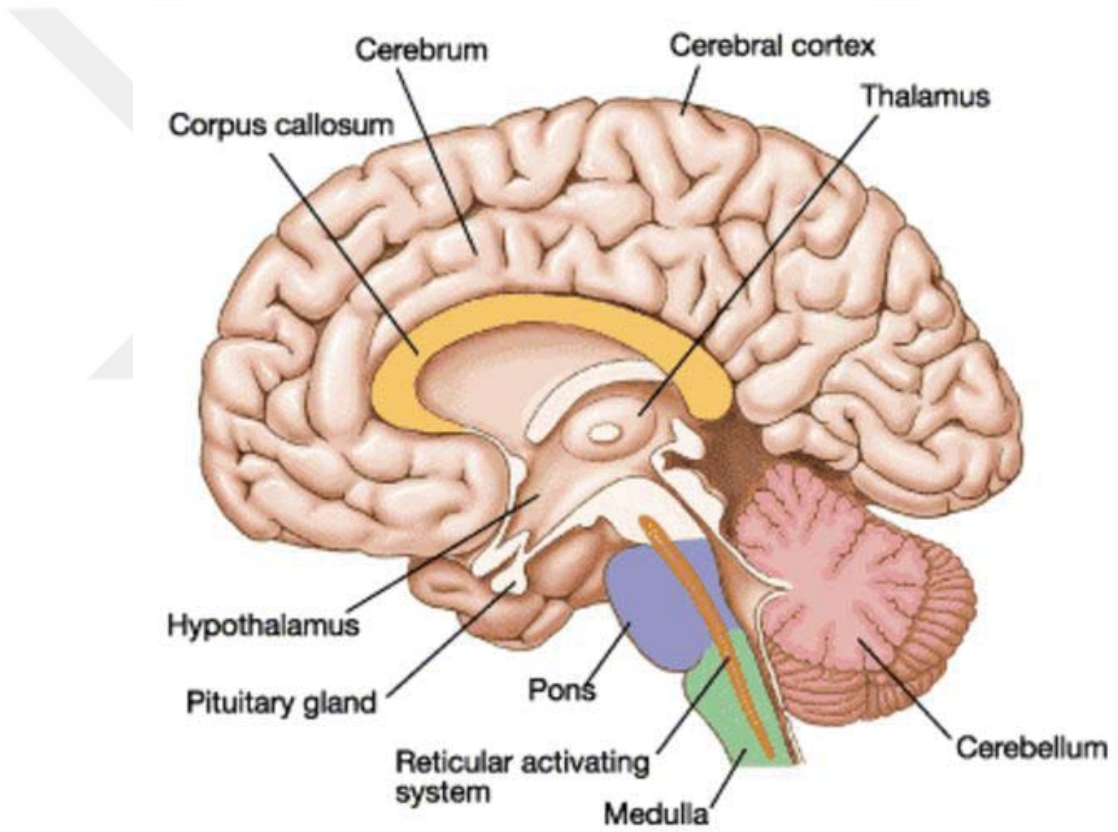
Bir erişkinin beyni ortalama 1300-1400 gramdır. Kafatası boşluğunda yer alan beyin, 100 milyar nöron ve trilyonlarca "glia" adı verilen destek hücrelerinden oluşur (<https://www.webmd.com/brain/rm-quiz-amazing-brain>). Beyin, kafatası kemik sistemi içerisinde iyi korunur. Beyni koruyan yapılar, kalın saçlı derisi (skalp) ile altındaki kas, fasya tabakası, beyin zarları ve kafatasını oluşturan kemiklerdir. Kafatası bir kask gibi tüm beyni travma ve darbelerden korur (Unur ve ark., 2017). Tüm beyin;

beyin sapı, beyin, ara beyin ve beyincikten oluşur. Beyin, tüm beyin en büyük ve en kompleks parçasıdır. Üzeri girintili çıkıntılıdır. Önden arkaya doğru uzunlamasına derin bir yarıkla sağ ve sol yarım küreye (hemisfer) ayrılır. Bu iki yarım kürenin arasındaki yarığa, fissura longitudinalis cerebri denir. Her iki hemisfer tabanda corpus callosum ile birbirine bağlanır. Beynin sağ yarımküresi vücudun sol, sol yarımküresi de vücudun sağ tarafını yönetir. Beynin s. grisea'dan oluşan en dış tabakasına, serebral korteks denir. Kalınlığı 2-6 mm arasındadır. İnsanlarda, serebral korteksin yüzeyi pek çok girinti ve çıkıntıyla kaplıdır. Korteksdeki çıkıntılara gyrus, girintilere ise sulcus denir. En yüksek sinir işlevlerinin yapıldığı alandır. Kortekste motor merkez ve duyu merkezi bulunur. Korteks afferent sinir yolunun sonu ve efferent sinir yollarının başlangıç kısmını oluşturur. Hemisferlerin iç kısmı beyaz cevherden meydana gelmiştir. Her yarım küre dört ana loba ayrılmıştır. Frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere her lobun farklı işlevleri vardır (Şekil 1.1) (Aktümsek, 2012).

Beyincik veya serebellum, beyin ikinci büyük parçasıdır. Beyin yarım kürelerinin arkasında ve altında, pons ve medulla oblongatanın arkasında, oksipital lobun altındadır. Kafa arka çukuruna yerleşmiştir. 125-150 gr ağırlığındadır. İki yarım küreden oluşmaktadır. Bu iki yarım küre arasında vermis denilen bölüm vardır. Dış kısmı, beyinde olduğu gibi s.grisea ve iç kısmı s. alba içerir. Substantia alba s.grisea içinde dallanmalar yaparak hayat ağacı adını alır. Beyincikden gelen sinir lifleri thalamusa oradan da serebral kortekse geçer. Eklem, tendon ve kas reseptörlerinden gelen sinyalleri alır. Korteks serebri ile hareketleri kontrol eder. Özellikle koşma, daktilo yazma, yazı yazma, piyano çalma, konuşma gibi hızlı kas aktivitelerini kontrol eder. Motor aktivitelerin sırasını belirler. Beyincik, iç kulaktaki denge merkezi ile birlikte vücudun dengesini sağlar. Beyinciğin işlevsel bozukluğunda denge bozukluğu görülür (Aktümsek, 2012).

Omurilik veya medulla spinalis, MSS'nin önemli bir parçasıdır. Omuriliğin ağırlığı 25-30 gr kadar, uzunluğu ise 40-50 cm'dir. Sinir hücrelerinden oluşmuş ve silindirik bir yapısı vardır. Omuriliğin koni şeklinde olan alt ucuna, conus medullaris denir. Omuriliğin ortasında epandim hücreleri ile çevrili kanala canalis centralis veya epandim kanalı adı verilir. Bu kanalın içinde beyin omurilik sıvısı (BOS) vardır (Marieb, 2000). Omurilik, enine kesilerek incelendiğinde ortada beyin ventrikülleri ile

bağlantılı canalis centralis, kanalın etrafında kelebek şeklinde gri bir yapının, dış tarafında ise beyaz yapının olduğu görülür. Gri yapıyı, nöronların gövde ve dentritleri; beyaz alanı ise myelinli aksonlar oluşturur. Aksonlar omurilik içinde aşağıdan yukarı, yukarıdan aşağıya uzanarak traktus adı verilen sinir yollarını oluşturur. Traktuslar merkezden perifer, periferden merkeze belli tipteki bilgiyi taşır. Medulla spinalisin gri madde yapısının arka tarafındaki iki çıkıntısına, arka boynuz; ön tarafındakilere ön boynuz denilmektedir. Ön ve arka boynuzlardan duyu ve motor sinirleri giriş çıkış yapar (Aktümsek, 2012).



Şekil 1.1 Beyinin anatomik yapısı

(<https://tr.pinterest.com/pin/95631192067009967/?autologin=true>)

1.2. Sinir Sistemi Histolojisi

Sinir sistemi, iç ve dış ortamdan gelen uyarıları alıp analiz eden ve uygun yanıtlar oluşturarak ilgili organlara ileten sistemdir. İnsanda sinir sistemi 100 milyar nörondan, sayıları nöronların 8-10 katına ulaşan gliya hücrelerinden ve çok sayıda kan damarı içeren az miktarda ince bağ dokusundan meydana gelir (Eşrefoğlu, 2009). Sinir dokuyu, diğer dokulardan ayıran en önemli özellik hücrelerinin uzantılı olması ve bu uzantılarının aracılığıyla birbirleriyle bağlantı kurarak yaygın bir hücre ağı oluşturmalarıdır (Eşrefoğlu, 2015).

Sinir sistemi anatomik ve fonksiyonel olmak üzere 2 bölümde incelenebilir

Anatomik olarak;

- Merkezi Sinir Sistemi (Beyin, beyincik ve omurilikten oluşur.)
- Periferik Sinir Sistemi (İlişkili bulunduğu doku tipi veya vücut bölgesine bağlı olarak somatik ve otonom sinir sistemi olarak iki kısımda incelenir.)

Fonksiyonel olarak;

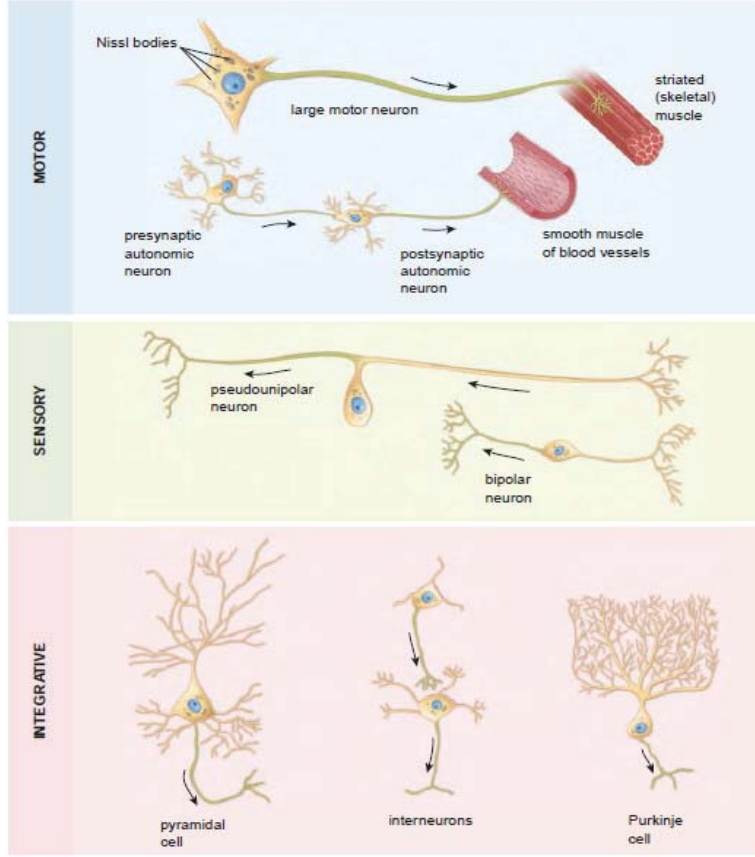
- Somatik Sinir Sistemi
- Otonomik Sinir Sistemi

(Gartner ve Hiatt, 2016).

1.2.1. Sinir Dokunun Genel Histolojik Yapısı

Sinir sisteminin fonksiyonel elemanı nöron veya sinir hücresi olarak adlandırılan uyarılma yeteneğine sahip, özelleşmiş hücrelerdir. Nöronlar 3 ana bölümden oluşur. Bunlar; soma veya hücre gövdesi, akson ve dendritlerdir (Kierszenbaum, 2006). Bir nöron sadece bir aksone sahiptir. Fakat dendritlerin sayıları değişkenlik gösterir ve buna göre unipolar (tek bir uzantıdır, dendrite sahip değildir), bipolar (bir akson, bir dendrit) ve multipolar (bir akson, çok sayıda dendrit) olmak üzere çeşitleri mevcuttur (Gartner ve Hiatt atlas, 2009).

Nöronlar vücudumuzda şekil ve büyüklük olarak en fazla çeşitliliği olan hücreler olmakla birlikte, fonksiyonel olarak temel anlamda 3'e ayrılır. Duyusal nöronlar, reseptörlerden alınan uyarıları MSS'ne iletir. Motor nöronlar, MSS'den veya gangliyonlardan efektör hücrelere uyarıları iletirler. Ara nöronlar, interkalar nöronlar



Şekil 1.2 Sinir sisteminde bulunan nöron tipleri (Ross ve Pawlina, 2014)

nörona nörotransmitterler aracılığıyla iletildiği kısımlardır. Burada presinaptik alandaki topuzda meydana gelen uyarım buradan nörotransmitterlerin salınmasına neden olur ve sinaptik aralığa salınan nörotransmitterler post sinaptik alandaki topuzları uyarmak suretiyle elektriksel iletimin aktarılmasını sağlarlar. Bu sayede akım daha hızlı ve kayıp olmadan iletilmiş olur. Sinir sisteminde bulunan bir diğer hücre tipi destek hücreleri olan nöroglia hücreleridir. PSS'deki destek hücrelerine periferik nöroglia, MSS'deki destek hücrelerine merkezi nöroglia adı verilir (Ross ve Pawlina, 2014). Nöroglial hücreler, nöronların desteklenmesinde ve metabolizmasında görev alırlar. Nöronun hücre zarının doğal veya istem dışı depolarizasyonunun engellemesi amacıyla, özelleşmiş destek hücreleri nöronun tüm

diye de adlandırılır. Bu nöronlar duyusal ve motor nöronlar arasında iletişimi sağlayan ve entegre edici bir ağ meydana getirir. Nöronlar birbirleriyle ve efektör hücrelerle sinapslar aracılığıyla iletişim kurarlar (Şekil 1.2.) (Tekelioğlu, 2002). Sinapslar, bağlı oldukları nöronun ürettiği elektriksel uyarımın aksonun uç kısmındaki presinaptik kısımdan diğer bir

yüzeylerini fiziksel olarak sararlar. MSS’de bu hücreler, astrosit ve oligodendrositlerken, PSS’de satellit hücreleri ve schwann hücreleridir. Oligodendrositler ve schwann hücreleri aksonların çevresinde, akson boyunca impuls

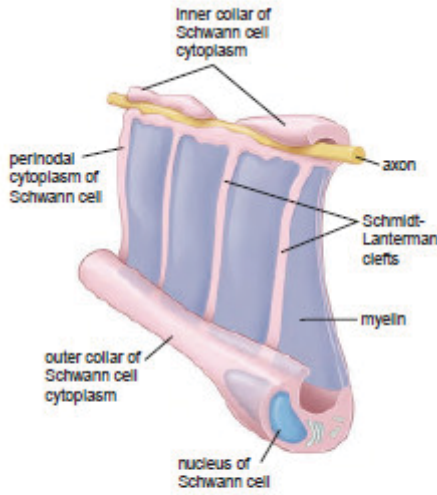
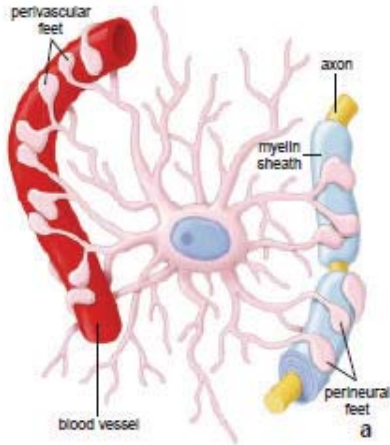


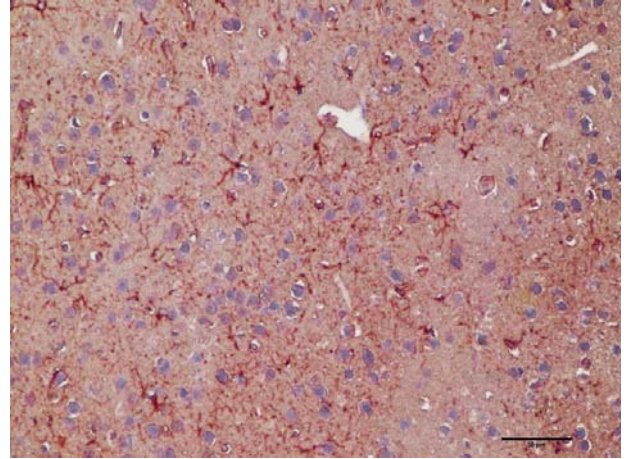
FIGURE 12.14 • Three-dimensional diagrams conceptualizing the relationship of myelin and cytoplasm of a Schwann cell. This diagram shows a hypothetically uncoiled Schwann cell. Note how the inner collar of the Schwann cell cytoplasm is continuous with the outer collar of Schwann cell cytoplasm via Schmidt-Lanterman clefts.

Şekil1.3 Schwann hücrelerinin aksonu myelinize etme süreci (Ross ve Pawlina, 2014)



Şekil 1.4 Protoplasmik astrositleri şematik görünümü (Ross ve Pawlina, 2014)

iletim hızını arttıran miyelin kılıfı meydana getirirler. Astrositlerde MSS nöronlarına fiziksel ve metabolik destek sağlar (Resim 1.1) (Şekil 1.3) (Mescher, 2018). Myelin kılıfın aksonları saran hücreler olan oligodendrosit ve schwann hücrelerinin iki ucu arasında myelin oluşturulurken bir sonraki hücreye geçiş bölgesinde küçük bir boşluk olduğu görülür (Şekil 1.4). Bu kısım Ranvier boğumu adını alır ve aksonda siniri iletiminin ana ögesi olan sıçrayıcı akım noktaları oluşmasını sağlarlar. Bu boğumlardan atlayarak iletilen elektiriksel akım bu sayede hiç voltaj kaybına uğramadan çok hızlı bir şekilde distale iletilir.



Resim 1.1 Astrositlerin beyin dokusunda görünümü (antiGFAP primer antikor x20) (Prof.Dr. Murat TOSUN arşivinden alınmıştır)

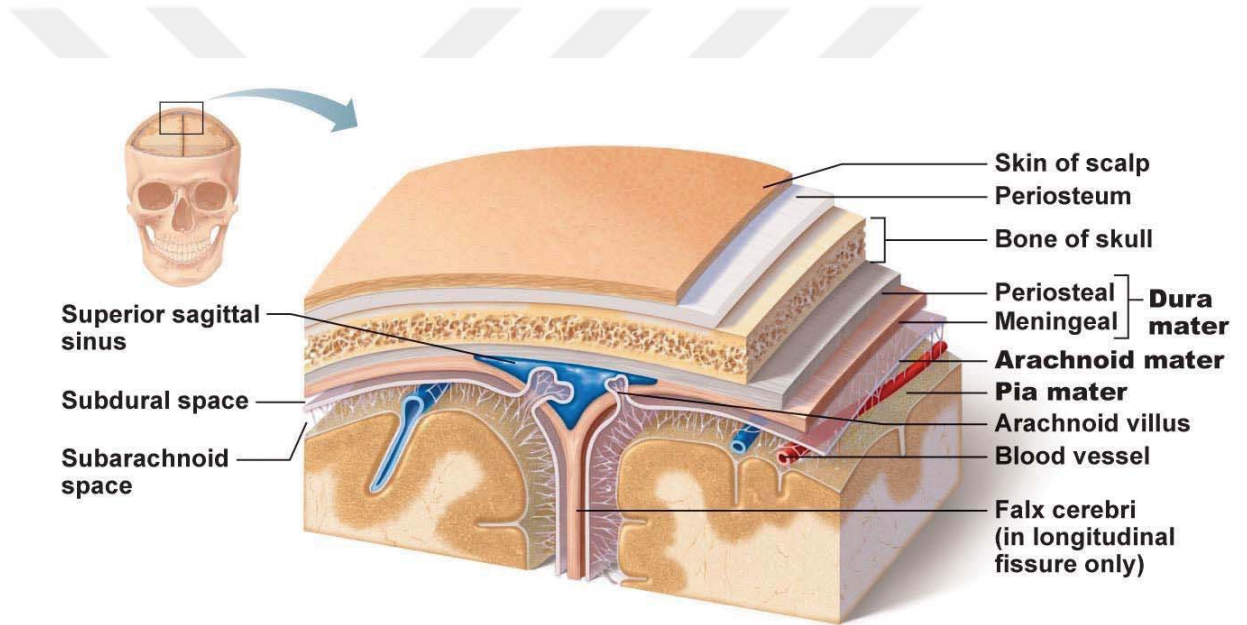
Ayrıca MSS’de, mikrogliya olarak adlandırılan hücreler de bulunur. Mikrogliya hücreleri, kandaki monositlerden köken alan makrofajlardır. Diğer bir hücre tipi olan ependimal hücreler, beyin ventrikülleri ve omuriliğin merkezi kanalını döşerler. BOS yapımında ve emiliminde görev alırlar (Gartner ve Hiatt Atlas, 2009).

1.2.1.1. Beyin zarları (Meninksler)

MSS, kafatası ve vertebralar tarafından korunmaktadır ve meninks adı verilen 3 bağ dokusu membranı tarafından sarılmıştır (Şekil 1.5). Dıştan içe doğru bu tabakalar;

- a. **Dura mater:** En dış tabaka olup kemiğe bitişik olup periosteum ile komşu olan kalın fibroelastik bağ dokusudur (Eşrefoğlu, 2009). İç yüzeyi mezotel ile kaplıdır ve bu kısımlar beyinde dönen kanın ana kanalları olarak görev yaparlar. Bu venöz (dural) sinüsler ana serebral venlerden kanı alarak internal jugular venlere iletirler. Dura materin iç yüzeyindeki yaprak benzeri uzantılar beynin kısımları arasında bölmeler oluşturarak kraniyal kavite içindeki bölümleri destekler (Ross ve Pawlina, 2014). Dura materin altında araknoid mater bulunur. Bu tabakaya yakın seyretmesine rağmen tutunmaz. Aralarında bulunan alana subdural mesafe adı verilir ve az miktarda sıvı içerir (Eşrefoğlu, 2009).
- b. **Araknoid mater:** Dura materin iç yüzeyine komşu olan ince, gevşek bir bağ dokusu yaprağıdır. Beynin ve spinal kordun yüzeyindeki pia matere doğru ince araknoid trabeküller uzatır. Bu trabeküller, uzun fibroblast içeren gevşek bağ dokusu fibrillerinden oluşur ve trabeküllerin içinde köprüler oluşturduğu boşluğa subaraknoid boşluk adı verilir. Bu boşlukta da beyin omurilik sıvısı (BOS, serebrospinal sıvı) bulunmaktadır (Ross ve Pawlina, 2014). Subaraknoid aralık sinir sistemini travmadan koruyan hidrolik bir yastık oluşturur. Araknoid materin iki yüzü ve trabeküllerin yüzleri tek katlı yassı epitelle döşelidir (Eşrefoğlu, 2009).
- c. **Pia mater:** Direkt olarak beynin ve spinal kordun yüzeyinde bulunmaktadır. Araknoid ve pia mater, gelişmekte olan beyni çevreleyen tek tabakalı mezenkimden geliştiği için genellikle pia-araknoid olarak adlandırılırlar.

d. Koroid plekus: 3. ve 4. ventrikülün tavanında ve lateral ventrikülün duvarının bir bölümünde bulunan ve beyin omurilik sıvısının oluşumundan sorumlu olan damarlı yapıya koroid pleksus adı verilir. Bu alanların yüzeyi ependimal hücrelerle döşeli pia-mater katlantılarıdır. Ependim hücrelerinin özelliği iyon taşıyan hücreler olmasıdır. Pia materin bağ dokusu içinde ince duvarlı, bazıları çok geniş kapiller damar bulundurur. Koroid pleksusdan salgılanan BOS salgısı 4. ventrikülden sonra üç kanal vasıtasıyla subaraknoid aralığa boşaltılır. Sonrasında araknoid villuslar tarafından emilir (Ross ve Pawlina, 2014).



Şekil 1.5 Meninksler (<https://medium.com/@kadirsumerkent/klinik-nöroanatomiye-giris-ii-beyni-besleyen-damarlar-beyin-zarı-ve-beyin-omurilik-sıvısı-f750a80d1728>)

1.2.1.2. Kan – Beyin Bariyeri

Kan-beyin bariyeri, beyni kanda dolaşan zararlı olan maddelerden ve toksinlerden korurken serebral hücre işlevleri için gerekli olan besinlerin geçişine izin veren özelleşmiş kompleks sellüler bir sistemdir (Gültürk ve ark., 2007). Kan-beyin bariyeri embriyoda erken dönemde gliyal astrositlerle kapiller endotel hücreleri arasındaki etkileşim ile oluşur ve gelişir. Endotel hücrelerinde reseptör sayısının az olması madde

taşınmasını sınırlandırır Bariyer, mikroorganizmaların ve zararlı partiküllerin geçişinin engellemesi yanında sinir sistemini kanın değişen elektrolit, hormon ve metabolit seviyelerine karşı da korur (Ovaller ve Nohrney, 2006). Bariyer büyük oranda kesintisiz tip kapillerdeki endotel hücreleri arasında sıkı bağlantı kompleksleri yer alır. Sıkı bağlantılar, endotel hücreleri arasında açıklık kalmasını engelleyerek çözünmüş maddelerin ve sıvının dokuya basit difüzyonunu engeller. Endotel bazal membranı fibronektin, laminin, tenascin, kollajen ve proteoglikanları içerir (Ross ve Pawlina, 2014). Merkezi sinir sisteminin en sık görülen gliya hücreleri olan astrositler, uzantılarının genişlemiş olan son bölümleriyle damar duvarının endotel bazal zarının yüzeyini kaplayarak madde geçişine karşı seçici bir bariyer meydana getirir. Bu hücreler arasında gap junctionler ve adherens tipinde bağlantılar bulunur. Son yıllarda astrositlerin uzantılarının beyin dokusunun su dengesinin sağlanmasında önemli rol aldığı bulunmuştur. Ayaksı çıkıntılarında su kanallarının var olması suyun bariyeri hızlı bir şekilde aşmasına olanak sağlar (Eşrefoglu, 2009).

1.2.1.3 Beyin (Cerebrum)

Serebrum, beyin sapı üzerine yerleşik iki adet hemisferden oluşur. Beyin, frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere 4 adet lobdan meydana gelir. Makroskobik olarak substansiya grisea ve substansiya alba olmak üzere iki tabakadan oluşur. Beyin hemisferlerinin dışta kalan bölümüne serebral korteks denir. Korteks insanlarda 2-4 mm kalınlığındadır. Beyin korteksinde yaklaşık 14 milyon nöron bulunur. İçeriğinde nöronların yanında sinir liflerini, nörogliya dokusunu ve kan damarlarını içerir. Bunun yanında kortekste astrosit, oligodendrosit ve mikrogliya gibi destek hücreleri de bulunur. Ventriküllerin duvarını ise ependim hücreleri döşer. Korteks dokusu dışarı doğru girus olarak adlandırılan katlantılar yaparken, içe doğru kıvrılarak sulkusları oluşturur. Korteksin altındaki tabakada substansiya alba uzanır. Bu bölge nöron gövdesi içermez. Myelinli sinir lifleri, kan damarları ve gliya hücrelerinden oluşur (Ross ve Pawlina, 2014).

Kortekste bulunan nöron tipleri ;

1. Pirimidal nöronlar: Piramid şekilli hücrelerdir. Hücrelerin apikal

dendritleri yüzeye doğru ilerleyip moleküler tabakada horizontal dallar vererek sonlanır. Bazal dendritler hücre gövdesi hizasında yüzeye paralel seyrederek sonlanır. Akson beyaz cevherde miyelin kılıf kazanır. Bir kısmı aynı hemisferde, bir kısmı ise karşı hemisferde sonlanırken diğer bir kısmı da omurilik ve beyin sapına girer. Korteks içinde değişik boyutlarda pirimidal hücrelere rastlanır. Hücre büyüklükleri korteksin derinliklerine doğru artar ve en büyük pirimidal hücreler betz hücreleridir. Betz hücreleri eksitator özellikte olup glutamat salgılar. Omuriliğin özel bölgelerine (ön boynuz gibi) doğru uzanır ve kas kontrolünü sağlayan sinapslar yaparlar. Dolayısıyla en uzun aksona sahip hücreler olarak tanımlanabilirler (Eroschenko, 2013).

2. Granül veya yıldız hücreleri: Küçük bir hücre gövdesi, her yönde seyreden dendritler ve kısa bir aksona sahiptirler. Dendritleri diğer nöronlarla çok sayıda sinaps yapar. Aksonu çok kısadır (Golgi 2 tip) ve korteks içinde kalarak yakınındaki piramidal hücrelerin dendritleri çevresinde plexus yapar. Korteksin her tabakasında bulunur. Yüzeye yada derine ilerleyerek piramidal hücrelerin çevresinde sonlanır (Eşrefoğlu, 2009).
3. Fuziform hücreler: Korteks yüzeyine dik uzanan mekik şekline benzer hücrelerdir. Hücre gövdesinin yan yüzünden çıkan akson yüzeye ilerlerken, üst ve alt yüzlerden çıkan dendritler dallanarak yüzeye ve derine doğru ilerler. Dendrit ağı oldukça yoğundur (Gartner ve Hiatt, 2016).
4. Horizontal hücreler: Yüzeye yerleşmiş horizontal konumdaki fuziform tipteki nöronlardır (Junqueiro ve Carneiro, 2006).
5. Martinotti (ters) hücreler: Küçük multipolar, tersine dönük piramidal nöronlardır (apeksi içe bakar). Aksonu ak cevhere girer, dendrit kortekste dağılır (Gartner ve Hiatt atlas, 2009).

1.2.1.3.1. Beyin Korteksinin Tabakaları

Korteksin tabakalı görünmesi;

- her tabakada hakim olan nöronların farklı olmasından
- nöron gövdelerinin farklı düzlemlerde bulunmasından
- afferent sinir sonlanmalarının birbiri arkasına gelen pleksuslar oluşturmamasından
- özel afferent sinir liflerinin derin kortekste bitmesinden kaynaklanır (Eşrefoğlu, 2009).

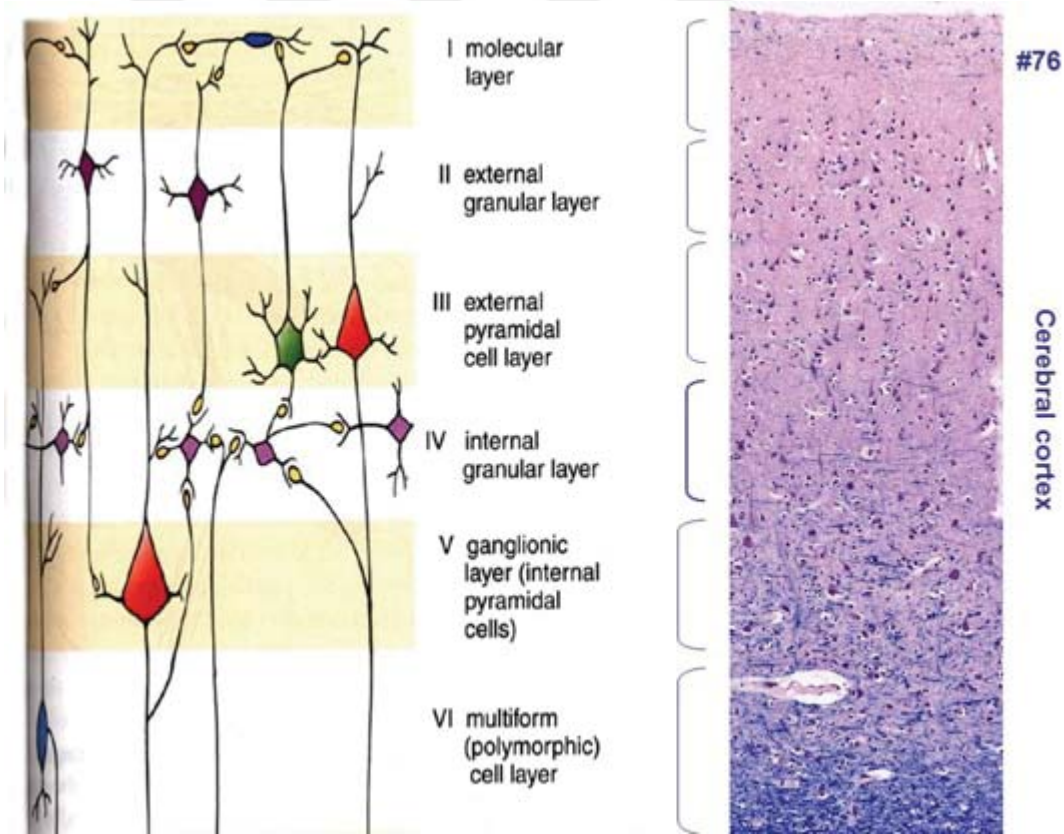
Beyin korteksi gelişimine göre 2 kısımda incelenir. Bunlardan ilki paleokorteks-allokokorteks ilk gelişen korteks kısımlarıdır. Ancak daha sonra gelişen korteks kısımları buna eklendikçe giderek küçülür, bir başka deyişle motor yollar geliştikçe neokorteks paleokorteks aleyhine genişler. Erginde area piriformis ve formasyo hipokampi allokokorteksi yapar (Akay, 2008). Neokorteks daha sonra gelişen korteks bölümüdür. Allokokorteks dışındaki alanlar neokortekse aittir. Gelişim farklı olduğu için yapısal fark da bulunmaktadır. Neokorteksin 6 hücre tabakası vardır. Tabakalar beyin yüzeyine paraleldir. Girus ve sulkuslarda daha az düzenli tabakalanma görülür. Tabaka kalınlıkları, hücre sayıları hemisferin değişik kısımlarında farklılık gösterir (Ross ve Pawlina, 2014).

Dıştan içe doğru (Şekil 1.6) ;

1. Moleküler tabaka (pleksiform tabaka); en yüzeysel kat olup pia materin hemen altında yer alır. Başlıca yüzeye paralel seyreden ve daha derindeki hücrelerden köken alan lifler ile birkaç küçük sinir hücresi perikaryonundan meydana gelmiştir. Buradaki sinir hücrelerinin perikaryonları iğ şeklinde, yassılaştırmış ve çok kutupludur. Dendrit ve aksonları kısadır. Az sayıda horizontal hücre ve çok miktarda horizontal seyirli nöron uzantısı (alt tabakalardaki piramidal nöron dendritleri, stellat hücre ve martinotti nöronlarının aksonları) yapıda bulunur (Peckham, 2018).
2. Dış granüler tabaka; küçük, üçgen şekilli sinir hücresi perikaryonlarını içerir.

Bu nedenle granüllü görünür. Sinir hücreleri çok kutupludur. Dendrit ve aksonları kısadır, bulundukları katta kalırlar. Küçük piramidal nöronlar ve stellat (granüler) nöronlar bulunur. Çoğunlukla yoğun bir şekilde birbirine yakın konumdadırlar. Komşu tabakalardan gelen akson ve dendritlerle bu tabakadaki akson ve dendritler yoğun bir ağ oluşturur. 5 tabakadaki piramidal nöronların apikal dendritleri ile assenden afferent fibriller arasında çok sayıda sinaps vardır (Peckham, 2018).

3. Dış piramidal hücre tabakası; bu tabakada büyük piramidal hücreler bulunur, bu hücrelerin perikaryonları piramid şeklinde ve 20-30 mikron kadar büyüklüktedir. Yüzeye bakan tepelerinden bir dendrit çıkar. Ayrıca bu katta pek çok küçük granül hücreleri de bulunur. Bu tabakada ters piramit şeklindeki Martinotti hücreleri de yer almaktadır; aksonları moleküler tabakaya kadar uzanır (Peckham, 2018).



Şekil 1.6 Beyin korteks tabakalanması (Ross ve Pawlina, 2014)

4. İç granüler tabaka; küçük, yıldız şekilli granül hücrelerinden oluşmuştur. Perikaryonların sıklığı buraya granüllü bir görünüm verir. Bu katın genişliği

korteksin çeşitli bölgelerinde birbirlerinden farklıdır. Motor ve ön motor bölgesinde kalındır. Bu katın myeloarkitektüründe çoğunlukla talamustan gelen bağlayıcı (assosiasyon) liflerden oluşan “Dış Baillarger Şeridi” gözlenir (Eşrefoğlu, 2009).

5. İç piramidal tabaka (Ganglionik tabaka); genellikle dış pirimidal tabakadan daha küçük pirimidal nöronlar bulundurur. Fakat motor merkezlerde büyük pirimidal nöronlar olan betz hücreleri içerir. Afferent kısa bağlantı lifleri Baillarger iç çizgisini meydana getirir (Gartner ve Hiatt atlas,2009).
6. Multiform (polimorfik) hücre tabakası; çeşitli şekillerdeki hücreleri içerir. Yassı ve geniş perikaryonlu nöronların dendritleri 2. ve 3. tabakalara çıkar, aksonları ise beyaz maddeye girer. Bu tabakada ters piramidal hücreler (Martinotti) de bulunur. Aksonlardan ve kollateral uzantılardan oluşan yüzeye paralel uzantı demetleri de gözlenir. Böylece belirli bir çizgilenme biçimi olmayan yoğun, fibrilli bir yapı gösterir (Lamina infrastriata). Bu kat motor bölgelerde kalın, duyuusal bölgelerde incedir (Eşrefoğlu, 2009).

Substansia alba : korteksin altında bulunur ve bu bölgede nöron gövdesi bulunmaz. Myelinli sinir lifleri, gliya hücreleri ve kan damarlarından meydana gelir (Ross ve Pawlina, 2014).

1.2.1.4 Beyincik (Cerebellum)

Sağ ve sol olmak üzere 2 adet cerebellum hemisferlerinden ve ortada yer alan vermisden meydana gelen, yüzeyi girintili çıkıntılı olan bir organdır. Dış kısımdan yer alan substansia grisea beyincik korteksi olarak bilinir. Korteksin altında da substansia alba uzanır. S.alba içinde s.griseadan oluşmuş 4 adet nukleus bulunur. Bunlara intraserebellar çekirdekleri adı verilir. Beyin ile 3 pedikül aracılığıyla bağlantılıdır. Loblar transvers fissürlerle lobüllere ayrılır. Ayrıca bu fissürlere paralel yönde birçok kıvrım bulunur. Bunlara Folia adı verilir. Bu nedenle sagittal kesitlerde dallanmış ağaç görüntüsü görülür. Bu görüntü Arbor Vitae adını alır (Gartner ve Hiatt, 2016).

1.2.1.4.1 Beyincik Korteksinin Tabakaları

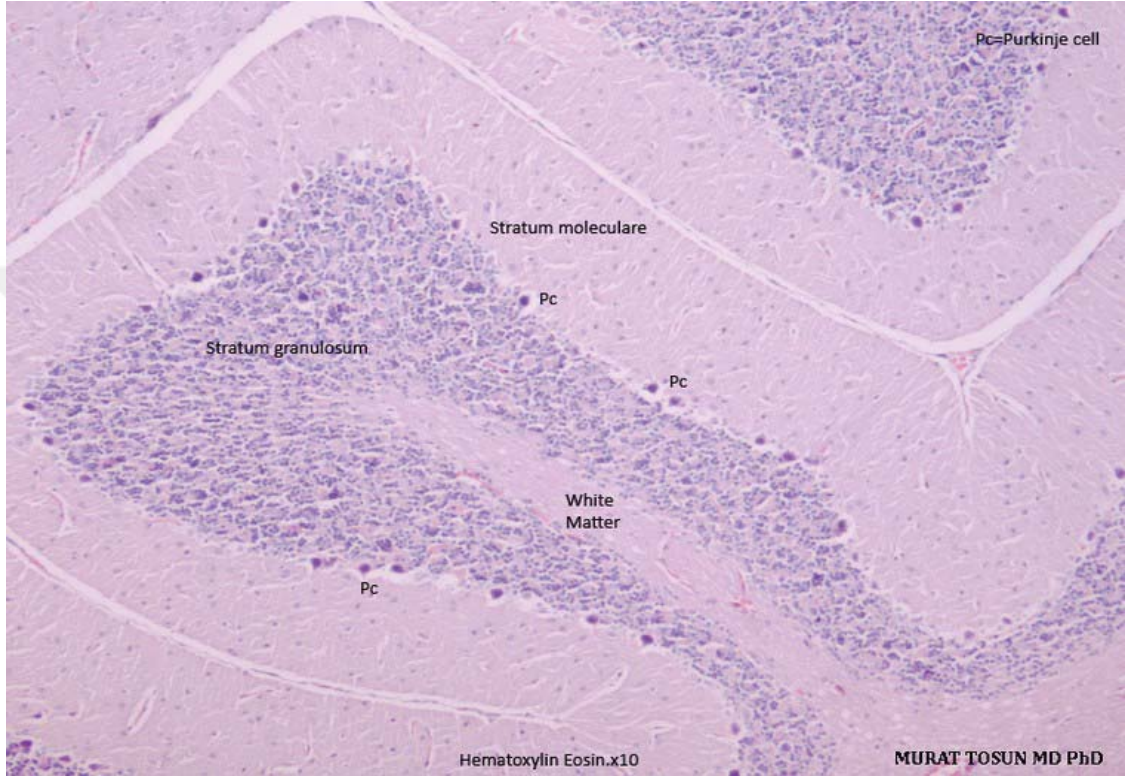
Beyincik korteksi birbirinden farklı özelliklere sahip olan hücreler içeren 3 tabaka şeklinde yapılanmıştır (Resim 1.2).

İçten dışa;

1. Stratum granülozum; ak cevhere yakın olan bu tabaka çok küçük granüler hücrelerden oluşur. Bu hücrelerin aksonları yukarıya doğru T şeklinde dallanarak bir sonraki tabakada yer alan purkinje hücrelerinin ve yüzeydeki moleküler tabakanın sepet hücrelerinin dendritleri ile sinaps oluştururlar. Granüler tabakadainhibitör nöronlar olan golgi hücreleri de yer alır. Bu tabaka merkezi sinir sisteminin farklı bölgelerinden uyarılar alır. Gelen lifler granüler hücrelerin dendritleri ile sinaps oluştururlar. Bu sinaps bölgeleri glomerul olarak adlandırılır. Golgi hücrelerinin aksonları glomerulun içinde son bulur (Gartner ve Hiatt, 2016).
2. Stratum gangliozum; tek sıra armut tipinde purkinje hücrelerinden oluşur. Bu hücreler moleküler tabakaya doğru uzanan bir akson bulundurur. Dendrit genellikle tabaka içine çok geçmeden dallanır. Bazen de hücre gövdesinden birden fazla dendrit çıkabilir. Purkinje hücreleri organael bakımından zengin olan hücrelerdir. Bu tabakada bergmann hücreleri (radial apitelial hücre ve golgi epitelyal hücre) denen özel gliyal hücreler içerir. Bergmann hücrelerinin gövdeleri ganglioner tabakada olan ve uzantıları moleküler tabakaya uzanan astrositlerdir (Eşrefoğlu, 2009).
3. Stratum molekülare; bu tabakada birkaç küçük nöron ve bolca myelinsiz sinir lifi bulundurur. Tabakanın yüzeyine yakın yerleşen hücrelere yıldız hücreleri, derinde olanlara sepet (basket) hücreleri denir. Yıldız hücrelerinin dendritleri hücrenin çevresinde, aksonları ise purkinje hücrelerinin çevresinde sonlanır. Sepet hücrelerinin dendritleri de hemen hücrenin çevresinde son bulur. Aksonları ise purkinje hücrelerini sepet şeklinde etrafını sarar (Ross ve Pawlina, 2014).

Substansia alba; korteksin altında bulunan, myelinli sinir liflerinde ve gliya hücrelerinden meydana gelir. Kortekse gelen Mossy ve tırmanıcı fibriller,

korteksten çıkan purkinje aksonu, ak cevherin başlıca fibrillerini oluşturur. 4 çekirdek (İntraserebellar nükleuslar) substantia alba içinde yer alan gri cevher adacıkları şeklinde görülür. Serebellum çizgili kas hareketi (koordinasyon, postür, denge) ile ilgilidir. Çizgili kas aktivitesinin koordinasyon ve modülasyonunu sağlar.



Resim 1.2 Beyincik (Prof.Dr. Murat TOSUN arşivinden alınmıştır)

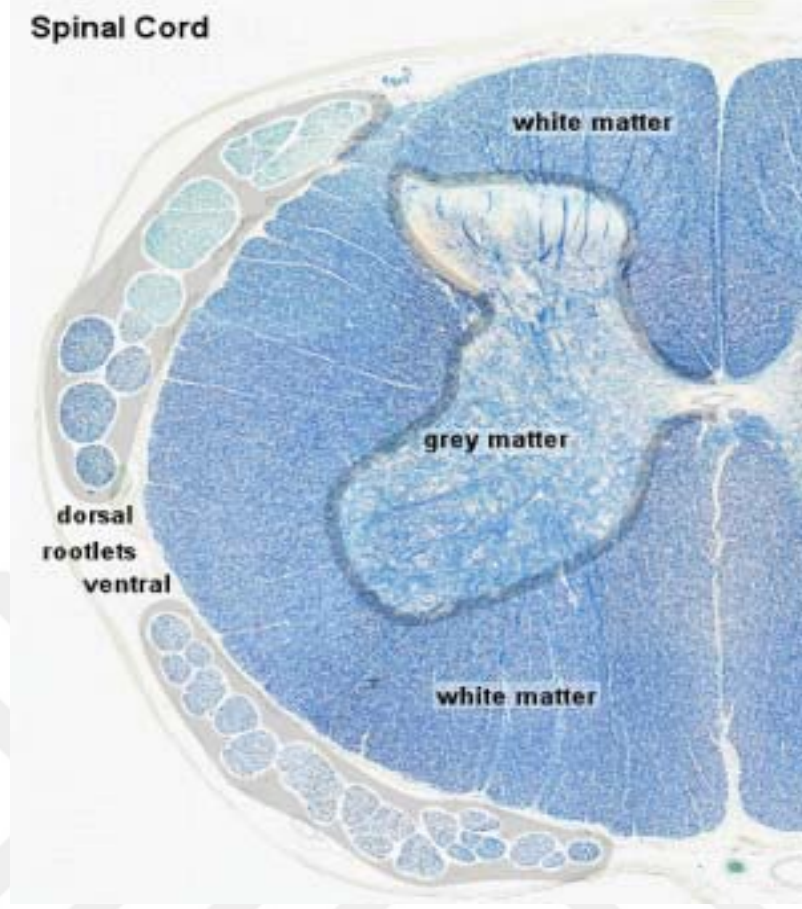
Kortekste ayrıca mossy (yosun) ve tırmanıcı liflerin yapmış olduğu sonlanmalar yer alır. Mossy ve tırmanıcı lifler beyin sapının beyaz cevherinden ve omurilikten köken alarak serebellar kortekse uzanır. Mossy lifleri kalın olup granüler tabaka hücreleri ile sinaps oluştururlar. Tırmanıcı lifler ise granüler tabakayı katederek Purkinje hücreleri üzerinde sonlanırlar. Beyincik kesitinde, korteksin küçük sinir hücreleri içeren moleküler tabakası, Purkinje hücreleri ile karakterize merkezi tabakası ve glia hücrelerinin çoğunlukta olduğu granüler tabakası ile devamlılık gösteren medulla izlenmektedir (Gartner ve Hiatt, 2016).

1.2.1.5 Omurilik (Medulla Spinalis)

Omurilik, nöral tüpün embriyolojik yönden en az değişikliğe uğrayan bölümüdür. MSS'nin vertebral kanalı içindeki bölümü olan omurilik, ortalama 40-45 cm uzunluğunda ve 1 cm çapındadır. Silindir şeklinde olup, önde ve arkada basıktır ve baş kısmında medulla oblongata ile devam eder. Kuyruk kısmında ise, ikinci lumbal vertebra hizasında sonlanır. Omurilik, yetişkin insanlardaki vertebra kanalının 2:3'ünü doldurur. Bu yüzden, omurilik omurga kanalındaki yerine göre değil de spinal sinirlerin çıkış yerine göre servikal, torakal, lumbal ve sakral bölümlere ayrılır (Ross ve Pawlina, 2014).

Omurilik, yapısal ve işlevsel yönden iki kısma ayrılır: İçte substantia grisea , dıştaysa substantia alba yer alır. S. grisea esasını hücre gövdeleri ve miyelinsiz sinir lifleri, S. alba ise miyelinli sinir lifleri oluşturur. S. grisea , hücre kümeleri (nukleus) ve sütunlardan (kolumna), s. alba ise yollardan (traktus) ve lif demetlerinden (fasikulus) meydana gelmiştir (Resim 1.3) (Eşrefoğlu, 2009).

Substantia grisea, ortada yer alır ve omuriliğin transvers (enine) kesitlerinde, H harfi veya kelebek şeklinde gözlenir (Erkoçak, 1982). Yapısında sinir hücreleri, hücre uzantıları ve gliya hücreleri vardır. Enine kesitlerde, her iki tarafta bulunan gri madde kümeleri kommissura grisea'larla birbirlerine bağlanmıştır. Ortasında, ependim hücreleriyle döşeli olan sentral (merkezi) kanal bulunur. İçi BOS'la dolu olan bu kanal, dördüncü ventrikülden itibaren devam eder. Merkezi kanalın ön tarafında kalan bölüme kommissura grisea anterior (ön gri boynuz), arkada kalan bölümüne ise kommissura grisea posteriyor (arka gri boynuz) adı verilir. Bu bölümler, sağ ve sol yarımları birleştiren liflerin geçiş yerlerini oluşturur (Gartner ve Hiatt, 2016). Ön boynuz büyük multipolar motor nöronların liflerinden ve hücre gövdelerinden, arka boynuz ise dorsal kök ganglionundan uzanan duyu lifleri ve internöronların hücre gövdelerini içerir (Eşrefoğlu, 2009).



Resim 1.3 Omurilik (http://e-wiki.org/tr/images/Dendrites_function)

1.2.2. Periferik Sinir Sistemi

MSS'ni oluşturan beyin ve omurilik dışında kalan sinir sistemi bölümü, periferik sinir sistemi olarak ele alınır. Bir periferik sinir, bağ dokusu tarafından bir arada bulunan sinir lifleri demetidir (Carlos et al., 1993). Periferik sinirlerin hücre gövdeleri MSS'de veya MSS dışında periferik gangliyonlarda mevcuttur. Gangliyonlar, nöronların hücre gövdesi toplulukları ile bu hücreler gelen ve çıkan sinir uzantılarını içerir. Periferik sinir sistemi içinde incelenen sinirler merkezi sinir sistemi ile periferde bulunan vücut bölümleri ve organlar arasındaki bağlantıyı sağlarlar. Bu bağlantılar sayesinde vücuttaki birçok organ aynı amaç için uyumlu bir şekilde çalışırlar. Vücudun bir bütün

olarak çalışıp hareket etmesinde somatik ve visseral iki alt sistem rol oynar. Dış ortamdan gelen uyarılar ile istemli çalışan yapıları (Örneğin çizgili kaslar) idare eden sisteme Somatik sistem, vücudun iç ortamından gelen uyarılar ile istemsiz çalışan yapıları idare eden sisteme de Visseral-otonom sistem denir (Ross ve Pawlina, 2014).

Bir periferik sinir tek tip liften (Duysal veya motor) oluşabildiği gibi karışık da olabilir. Periferden aldığı izlenimleri (Ağrı, ısı, ışık, ses vb.) merkez sinir sistemine taşıyan duyurucu sinirlere Duyusal sinirler (N.sensorialis), merkez sinir sisteminden aldığı emirleri. periferdeki efektör yapılara (Kas.bez vb.) taşıyan çalıştırıcı sinirlere de motor sinirler (N. motorius. somatomotor veya visseromotor) denir. Ortak olarak motor ve duysal liflerden oluşmuş sinirlere ise karma sinir (N.mixtus) adı verilir. Periferik bir sinir sadece somatik liflerden oluşabildiği gibi somatik+visseral liflerden de meydana gelebilir. Periferik sinirin çoğunluğunu sinir lifleri ve destekleyici schwann hücreleri oluşturmaktadır (Paker, 1993).

Periferik sinir sistemi, sinirler, gangliyonlar ve sinir uçlarından oluşur. Beyinden kaynaklanan sinirler kraniyal sinirler, omurilikten kaynaklanan sinirler ise spinal sinirler olarak adlandırılır. Periferik sinir sistemi, 13 çift kraniyal ve 31 çift spinal olmak üzere 44 çift sinirden oluşur.

1.2.2.1 Periferik Sinirin Genel Yapısı

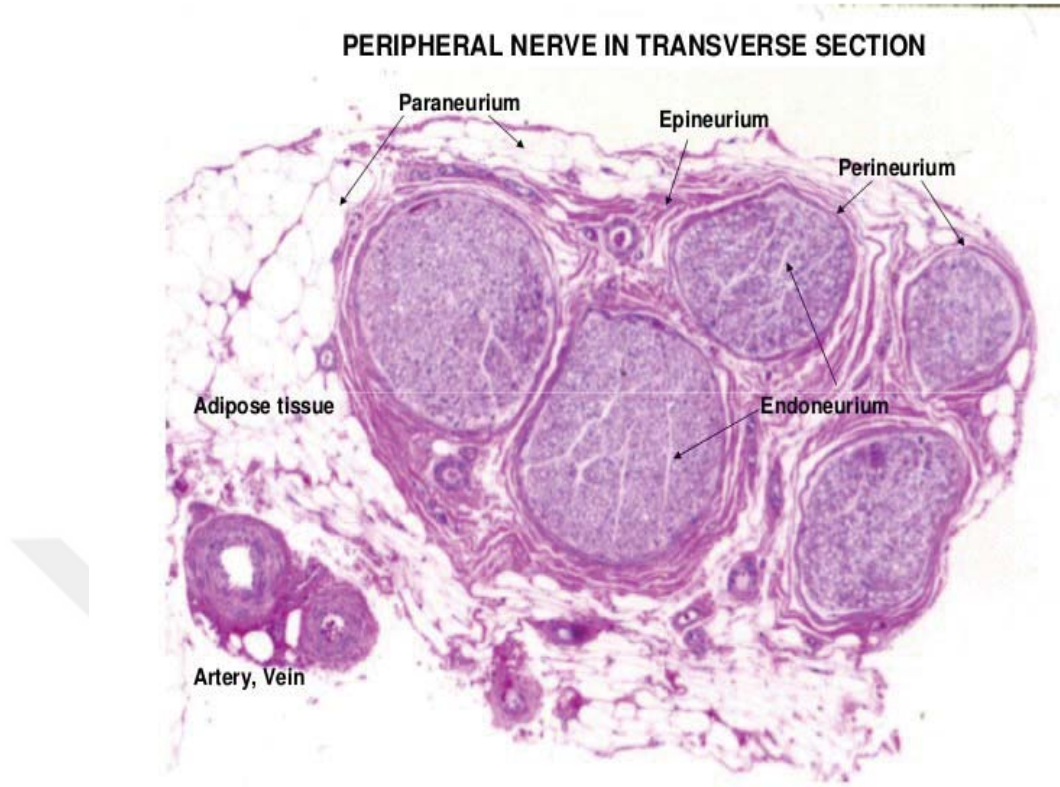
Periferik sinirin büyük kısmını sinir lifleri ve destekleyici schwann hücreleri meydana getirmektedir. Sinir lifleri, ektoderm kökenli hücrelerden türeyen özel bir kılıfla sarılı olan aksonlardan oluşur. Çevresel sinir liflerinin kılıflarını schwann hücreleri, merkezi sinir sistemindeki liflerinin kılıflarını oligodendrositler oluşturur. Her bir sinir lifi ve ilişkili olduğu schwann hücreleri 3 ayrı komponent halinde düzenlenmiş bağ dokusu bir arada tutmaktadır (Resim 1.4).

Bunlar;

- **Endonöryum;** her bir sinir lifinin etrafını çevreleyen gevşek bağ dokusudur. Fibriller sinir liflerine hem paralel hem de etraflarını saracak şekilde

seyrederler ve sinir liflerini bir arada tutarak fasikül veya demet şeklinde bağlarlar. Sinir liflerinin aralarında fibroblastlar oldukça seyrek olduğundan, kollajen fibrillerinin çoğunluğun schwann hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Endonöryumda fibroblastlar dışında bağ dokusu hücreleri olarak sadece mast hücreleri ve makrofajlar bulunmaktadır (Ross ve Pawlina, 2014).

- **Perinöryum;** her sinir fasikülünün etrafını çevreleyen ve kan-sinir bariyerinin oluşumuna katkı sağlayan özelleşmiş bağ dokusudur. Kan-sinir bariyeri metabolik olarak aktif bir difüzyon bariyeri olarak hizmet eder. Bu bariyer, kılıfla sarılmış olan sinir liflerinin iyonik çevrelerinin devamlılığını sürdürür. Perinöryal hücreler, kan-beyin bariyerini oluşturan beyin kapillerinin endotel hücrelerinin sergilediği özellikler benzer şekilde, maddelerin perinöryal hücrelerden aktif transportu için ihtiyaç duyulan reseptörlere, taşıyıcılara ve enzimlere sahiptir. Perinöryumun hücre kalınlığı sinir çapına bağlı olarak bir yada birkaç sıra hücrelerden oluşabilir. Bu tabakayı meydana getiren hücreler yassı hücrelerdir. Tabakaların her iki yüzeyi de bazal laminaya sahiptir. Bu hücreler kasılabilme özelliğine sahip hücrelerdir ve düz kas ve diğer aynı özellikteki hücrelerde olduğu gibi çokça aktin filamentleri içermektedir. Perinöryal hücre tabakaları arasında kollajen fiberleri bulunabilir ama fibroblast bulunmaz. Kan-sinir bariyerinin temelini sıkı bağlantılar oluşturur ve bu bağlantılar perinöryumun aynı tabakasında yer alan hücreler arasında olmaktadır (Ross ve Pawlina, 2014).
- **Epinöryum;** sinir fasiküllerini ortak bir demet halinde sararak bir arada tutan düzensiz sıkı bağ dokusudur. Periferik sinirin en dış dokusudur. Büyük sinirlerde genellikle epinöryumla ilişkili adipoz (yağ) dokusu bulunmaktadır. Sinirleri besleyen kan damarları epinöryum içinde seyreder ve dalları sinirin iç kısmına doğru girerek perinöryumun içinde seyreder (Ross ve Pawlina, 2014).



Resim 1.4 Periferik sinir sistemi (<https://airfreshener.club/quotes/peripheral-nerve-histology-labeled.html>)

1.2.2.2 Afferent (duyusal) Reseptörler

Duyusal nöronların periferik uzantılarının distal uçlarında bulunan özelleşmiş yapılar, afferent reseptörlerdir. Reseptörlerin pek çok farklı yapıları olsa da ortak temel özellikleri: bir stimulusa yanıt olarak sinir impulsu oluşturabilirler. Bu reseptörler;

- Eksteroseptörler; dış çevreden gelen ısı, temas, koku, ses ve görüntü gibi uyarılara cevap verirler.
- Enteroseptörler; sindirim kanalı, mesane ve kan damarlarının dolma veya gerilme derecesi gibi vücuttan gelen uyarılara cevap verir.
- Propriyoseptörler; vücut içinden gelen, vücut pozisyonunu, kas tonusu ve hareket duyusu gibi uyarılara cevap verirler.

En basit reseptör kapsülsüz (serbest) sinir sonlanması adı verilen çıplak aksondur. Bu sonlanma epitel içinde, bağ dokusunda ve kıl folikülleriyle yakın ilişkili olarak görülür. Bağ dokusu kılıfına sahip olan sinir sonlanmalarına ise kapsüllü sonlanmalar adı verilir. Bu tip sonlanmaların büyük bir kısmı deride ve eklem kapsüllerinde bulunan mekanoreseptörlerdir. Kas içcikleri de iskelet kasında bulunan kapsüllü duyuusal sonlanmalardır (Ross ve Pawlina, 2014).

1.2.3 Somatik Sinir Sistemi

Merkezi sinir sistemine duyuusal bilgi gönderen periferik sinirlerden afferent (duyuusal) ve iskelet kaslarını innerve eden efferent (motor) sinir liflerinden oluşur. Afferent bölüm kas, eklemler, tendonlar ve duyu organlarından gelen uyarıları alır, efferent bölüm ise bu uyarıları değerlendirir. Hücre gövdesi ya beyin ya da omuriliktedir ve iskelet kasıyla direkt olarak temas kurar (Gartner ve Hiatt, 2016).

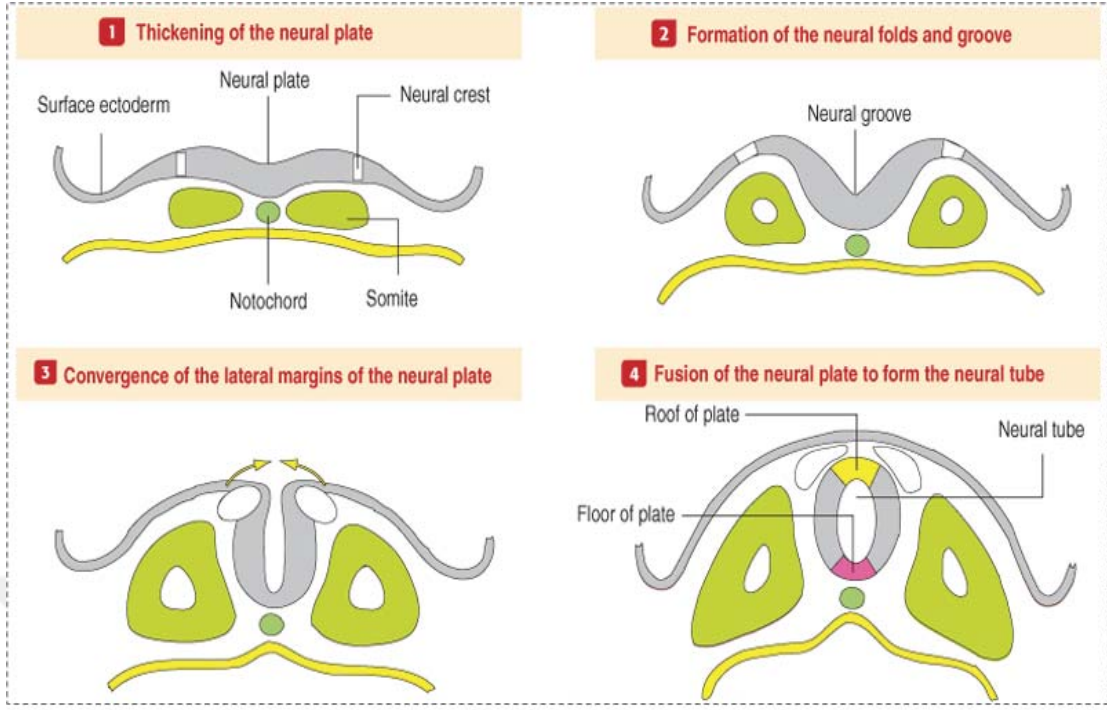
1.2.4. Otonomik Sinir Sistemi

Otonom Sinir Sistemi salgı bezlerini ve iç organların düz kaslarını ve kalp kasını kontrol eden ve düzene sokan motor lifler içerdiğinden dolayı genellikle motor fonksiyona sahip olduğu kabul edilir. OSS anatomik ve fonksiyonel olarak 3'e ayrılır.

1. **Sempatik sistem** ; bu sistem vazokonstriksiyona neden olur. Genelde işlevi, kalp atışı, solunum, kan basıncı ve iskelet kaslarına kan akışının artması, pupillerin (gözbebeği) genişlemesi ve iç organların fonksiyonlarının azalması ile vücudu her türlü duruma hazırlamaktır.
2. **Parasempatik sistem**; bu sistem salgılamayı uyarır. Genellikle görevi, kalp atışı, solunum, ve kan basıncının düşürülmesi, pupillerin daraltılması ve iç organların fonksiyonlarının artırılması yoluyla vücudu dinlenme veya sindirim fonksiyonları için hazırlamaktır.
3. **Enterik sistem**; genellikle sindirimin doğru ve düzenli gerçekleşmesi için gerekli sindirim salgılarının kontrolünden ve bağırsaklardaki kan akışından sorumlu bağımsız bir sistem olarak çalışır (Gartner ve Hiatt, 2016).

1.3 Sinir Sistemi Embriyolojisi

Embriyolojik gelişimin 3. haftasından önce zigotun farklılaşmasıyla 3 katman oluşur. En içerideki katman olan endodermden gastrointestinal trakt, akciğerler ve karaciğer gelişir. Mezoderm ileri safhalarda kasları, bağ dokuyu ve vasküler sistemi meydana getirir. Üçüncü ve en dıştaki tabaka olan ektodermden ise sinir sistemi oluşmaktadır (Maskar, 1982). Gelişimin üçüncü haftası sırasında embriyonun dorsal yüzeyinde yer alan ektoderm, primitif (ilkel) düğüm ve bukkofarinks zarı arasındaki nöral plağı oluşturmak üzere kalınlaşır. Nörülasyon sürecinde ortaya çıkan ilk yapı nöral plaktır (Şekil 1.7). Bu nöral plakadan da longitudinal nöral oluk gelişmektedir. Nöral oluğun çeşitli DNA süreçleri sonucunda katlanması sonucunda da nöral katlantılar (folds) meydana gelir (Şeftalioğlu, 1998). İleri gelişim aşamalarında nöral katlantılar birleşir ve nöral katlantılardan bir nöral tüp gelişimi izlenir. Füzyon işlemi, nöral katlantıların orta noktalarının yaklaşması ve temas etmesiyle meydana gelir. Bu süreçte tüp kavitesi anterior ve posterior nöroporlar aracılığıyla amniyotik kavite ile bağlantılı hâlde kalır. Anterior nöropor kapandıktan (gelişimin 25. gününde) iki gün sonra posterior nöropor (gelişimin 27. gününde) kapanır. Böylece amniyon kesesi ile olan ilişki kaybedilir. Bu şekilde normal olarak nöral tüp oluşumu 28 günde tamamlanır. Nöral tüpün sefalik bölgesi görece geniş, kaudal bölgesi görece dardır (ensefalon ve omurilik farklılaşmasının primitif hâli). Sefalik kısımdan beyin vezikülleri, kaudal kısımlardan omurilik gelişir. Nöral tüpün sephalik ucunda 3 genişleme şeklinde primer beyin vezikülleri prosensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rhombensefalon (arka beyin) ve kaudal ucunda ise omurilik gelişir. Spinal kordun lümeni olan canalis centralis, beyin vezikülleri ile devam eder (Moore ve Persaud, 2002). Embriyo 5 haftalık olduğunda ön beyin iki kısımdan oluşur: bir orta bölge ve iki lateral çıkıntıdan oluşan telensefalon ve optik veziküllerin dışa doğru büyümesiyle karakterize diensefalon oluşur. Ön beyin gibi arka beyin de iki kısma ayrılır: daha sonra pons ve serebellumu oluşturacak olan metensefalon ve myelensefalondur (Sadler, 2011).



© Elsevier, Kierszenbaum: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology 2e - www.studentconsult.com

Şekil 1.7 Nörol tüp gelişimi (Kierszenbaum Histology)

1.3.1. Omurilik gelişimi

Kapanan nöral tüpün duvarı nöroepitelyal hücreleri içerir. Bu hücreler duvarın tüm kalınlığı boyunca uzanır ve kalın yalancı çok katlı epiteli oluşturur. Lümendeki bağlantı kompleksleri hücreleri birbirine bağlar. Nöral çukur ve nöral tüpün kapanmasından hemen sonra hızla çoğalan nöroepitel hücreleri nöroepitel tabakasını oluşturur. Nöral tüp kapandığında nöroepitelyal hücreler büyük yuvarlak çekirdekli, soluk nukleoplazmalı, koyu boyanan çekirdekçikli ilkel sinir hücreleri olan nöroblastları oluştururlar (Kayalı et al., 1992). Nöroblastlar nöroepitel tabakası üzerinde manto tabakasını oluştururlar. Manto tabakası daha sonra omuriliğin gri cevherini oluşturur. Spinal kordun en dış tabakası marjinal tabakadır ve manto tabakasındaki nöroblastlardan uzanan sinir fibrillerini içerir. Sinir fibrillerinin miyelinizasyonundan sonra bu tabaka beyaz renk aldığından omuriliğin beyaz cevheri olarak adlandırılır. Manto tabakasına nöroblastların sürekli eklenmesi sonucu, nöral tüpün her iki kenarında dorsal ve ventral bir kalınlaşma gerçekleşir. Alttaki kalınlaşma

olan bazal plak, ventral motor boynuz hücrelerini içerir ve spinal kordun motor alanlarını; dorsal alar plaklar ise duysal alanları şekillendirir. Uzun bir çukur olan sulcus limitans, bazal ve alar plaklar arasındaki sınırı gösterir. Nöral tüpün dorsal ve ventral orta bölümleri nöroblastları içermez. Bu alanlar bir taraftan diğer tarafa giden sinir fibrillerinin yolları olan tavan ve taban plaklarıdır (Sadler, 2011).

1.3.2. Beyin gelişimi

Nöral tüpün sephalik ucunda primer beyin vezikülleri olarak adlandırılan 3 genişleme görülür. Bunlar:

- Prosensephalon (forebrain),
- Mezenensephalon (midbrain)
- Rhombensephalon (hindbrain) dir.

Eş zamanlı olarak arka beyin-spinal kord arasında servikal fleksur; orta beyinde ise sephalik fleksur olarak isimlendirilen iki kıvrım şekillenir. Embriyo 5 haftalık olduğunda prosensephalon iki kısımdan oluşur.

- Telensephalon, orta kısımdan gelişir ve iki primitif lateral hemisferi oluşturur.
- Diensephalon ise göz vezikülleri çıkıntıları ile karakterizedir.

Derin bir hat olan rhombensephalik istmus, mezenensephalonu rhombensephalonundan ayırır. Rhombensephalon da pontin fleksür olarak adlandırılan sınırla ayrılan 2 bölümden oluşur.

- Metensephalon, daha sonra pons ve serebellumu oluşturacaktır.
- Myelensephalon, daha sonra medulla oblongata'yı oluşturacaktır.

Spinal kordun lümeni olan canalis centralis, beyin vezikülleri ile devam eder. Rhombensephalon'un boşluğu 4.ventrikül; diensephalonun 3.ventrikül; beyin hemisferlerinin ise lateral ventriküllerdir. Mezenensephalon lümeni 3. ve 4. ventrikülü birbirine bağlar ve çok daralarak ve aqueductus cerebri Sylvius adını alır. Lateral ventriküller, 3. ventriküle foramen interventriculare Monro ile bağlanır (Moore ve Persaud, 2002).

Prosencephalon;

1. Telencephalon: Buradan iki beyin hemisferi, ortada lamina terminalis, lateral ventriküller, lateral ventrikülleri 3. ventriküle bağlayan foramen interventrikülare Monro, giruslar, loplar (temporal, frontal, occipital ve paryetal loplar) şekillenir.
2. Diencephalon: Tavan plak ve iki alar plağa sahiptir. Taban plağı ve bazal plağı bulunmaz. Tavan plağın önünden 3. ventrikülün pleksus choriodeus; arkasından ise epifiz gelişir. İki alar plağın önünden hipotalamus arkasından ise talamus gelişir. Diencephalonun tabanından, infundibulum ve göz taslakları gelişir.

Mezencephalon:

En ilkel yapılı beyin kesesidir. Oküler hareket için önemli bir merkezdir. Yapısı omuriliğe benzer. Bazal plak, motor efferent nöron, alar plak ise duysal afferent nöronları içerir. Mezencephalon Bazal Plağından; Göz kaslarını innerve eden oculomotor (III. kraniyal motor sinir) ve trochlear (IV. kraniyal motor sinir) sinirlerin nukleusu, Musculus sfinkter pupillayı innerve eden Edinger-Westphal nukleusu, Marjinal kısmı genişleyerek ventral yüzeyin her iki tarafında gruplanan kortikopontin ve kortikospinal fibriller Crus cerebri'leri oluşturur. Nucleus ruber, nigra ve retikular nukleusların hücrelerinin orijini tartışmalıdır. Mezencephalon Alar Plağından; Görme ve işitme merkezlerinin birer ara merkezleri olan superior (görme) ve inferior (işitme) colliculuslar oluşur. Mezencephalon lümeni daralarak aqueductus cerebri (Sylvii) oluşur. Kanalin tıkanması hidrocephaliye yol açar.

Rhombencephalon;

1. Metencephalon: Dorsal kısmından postür ve denge ile ilgili beyincik, ventral kısmından ise beyin ve beyincik korteksleri arasında seyreden liflerin bir araya toplandığı pons gelişir. Pons, göz ve yüz hareketlerinin koordinasyonu, yüz duyusu, işitme ve denge ile ilgili işlev görür. Beyin korteksinden omurilikten gelen mesajlar ve omurilikten dallanan sinirler

pons ve beyin kökü içinden gönderilir. Beynin bu bölgelerinin harabiyeti beyin ölümü olarak adlandırılır. Bu önemli işlevler olmadan insanlar yaşayamaz. Ponsun bazal plağından; trigeminal, abducens ve fasial kranial sinirlerin motor nukleusları (1. ve 2. yutak kavislerinden gelişen yapılar ile submandibular ve sublingual bezleri innerve ederler) gelişirken; alar plağından V., VII. ve VIII. kranial sinirlerin nukleusları ile vestibulo-cochlear kompleksin küçük bir kısmının nukleusları gelişir. 4 çift kranial sinir (5-8) ponsdan çıkar.

Ponsda sinir fibrillerine ek olarak pontin nukleuslar da bulunur. Bu nukleuslar, metensefalon ve myelencephalonun alar plaklarından gelişir.

2. Myelencephalon: Myelencephalonun bazal plağından; Bazal plağın hücreleri, IX., X., XI. ve XII. kranial sinirlerin motor nukleuslarını oluşturur. Alar plağından; Alar plağın hücreleri, kulak, yüzün yüzeyi, tat tomurcukları, kalp ve gastro-intestinal yoldan bilgi alan duysal nukleusları içerir. Alar plaktaki diğer hücreler ventro-medial göç ederek Nucleus olivariusu oluşturur. Kaudal kısmından, medulla oblongata'nın kapalı kısmı oluşur. Gelişimsel ve yapısal olarak omurilik andırır. Medulla oblongata, solunum, kalp ritmi ve yutmayı kontrol eder. Kranial kısmından medulla oblongatanın açık kısmı oluşur. Tavanında, 4. ventrikülün pleksus choroid ve foramen laterale oluşur (Sadler, 2011).

1.4. Sinir Sistemi Fizyolojisi

İnsan vücudu trilyonlarca hücreden meydana gelmiştir. Bu hücrelerden bir kısmı da nöron denilen sinir hücreleridir. Nöronlar elektrokimyasal bir işlemle bilgi taşımak için özelleşmiş hücrelerdir. İnsan beyinde yaklaşık 100 milyar nöron vardır. Bu nöronlar değişik şekil ve büyüklükte dirler. Nöronların arasını desteklemek amacıyla glia veya nöroglia deneilen sinir hücreleri doldurur. Santral sinir sisteminde 3 tip glia hücresi bulunur. Bunlar;

- Mikroglia; kandan sinir dokusuna geçen hücreler.
- Oligodendrosit; myelin oluşturan hücrelerdir.
- Astrosit; beyinde bol miktarda bulunurlar ve kan damarlarına bazı uzantılarla tutunmuş gibidirler (Noyan, 2003).

Nöronlar hücre gövdesine ilave olarak, denrit ve akson denilen özel uzantılara sahiptirler. Dendrit kısa olan uzantılardır. Bir veya birden fazla olabilir. Nöronun başka nöronlardan veya reseptörden gelen sinyali alan kısmıdır. Akson, nöronun aldığı sinyali dendritler aracılığıyla ileten kısmıdır. Nöronlar birbirleriyle elektro kimyasal bir işlemle haberleşirler (Barrett, 2011).

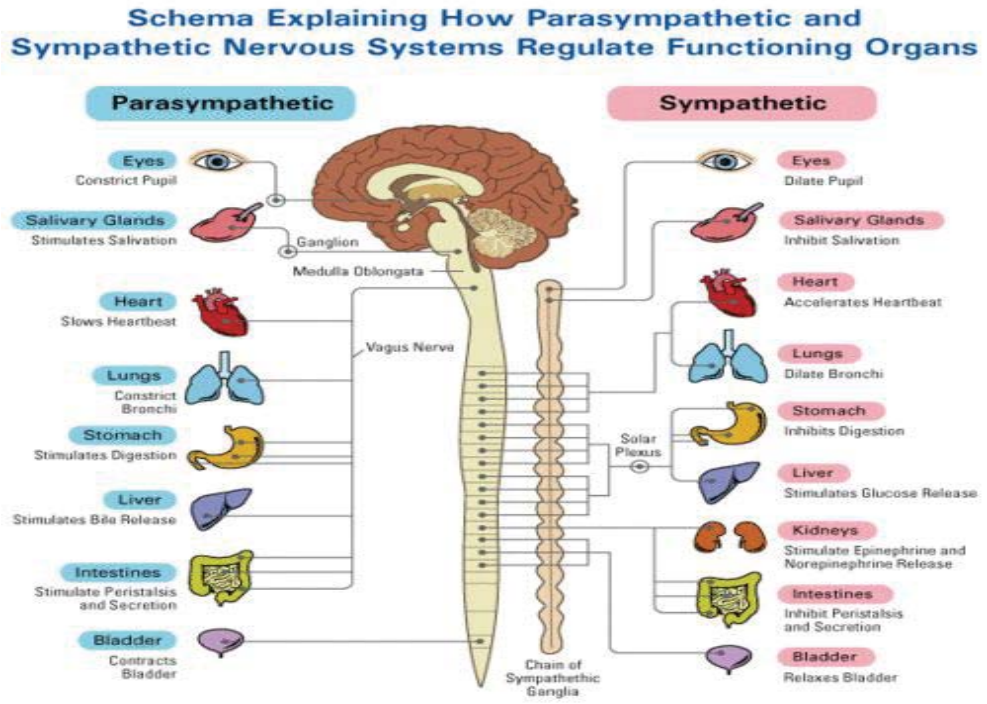
Nöronlar fonksiyonlarına göre 3 tiptir. Bunlar;

- Duyusal nöronlar; vücut ve dış ortamdaki değişikliklerin algılanmasını sağlar. Afferent sinirler olarak da isimlendirilirler.
- Motor nöronlar; bir periferik doku, organ veya sisteminin aktivitesinde değişiklikler meydana getirirler. Efferent sinirler olarak da isimlendirilirler.
- İnternöronlar (assosiasyon nöronları); duyu ve motor nöronların arasında yer alırlar.

Nöronlar sinaps gibi özel yapılar ve nörotransmitter gibi özel kimyasal maddeler içerirler. Uyarıların bir nörondan diğerine, kasa veya bir beze geçişi sinaps adı verilen yapılarla sağlanır. Sinaps boşluğundan impuls iletimi nörotransmitter veya madyatörler denilen maddeler aracılığıyla gerçekleşir. Başlıca nörotransmitterler; asetil kolin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolaminler, GABA, serotonin ve dopamin gibi aminoasitler ile glisin, glutamik asit, aspartik asit vb.

Sinir sistemi anatomik olarak bir bütün halinde olmasına rağmen fonksiyonel olarak iki ana kısımda ele alınır. Santral sinir sistemi beyin ve omurilikten oluşmuştur. Hayati öneme sahip bu organlar kafatası ve omurlarla korunmaktadır (Şekil 1.8). Periferik sinir sistemi beyin ve omuriliğin dışında kalan sinir hücreleri ve sinir tellerinden oluşmuştur. Bu yapıların iki önemli fonksiyonu vardır. İlki uyarıların afferent nöronlarıyla santral sinir sistemine getirmek, ikincisi ise bunlardan aldığı

cevapları efferent nöronlarla iskelet kası, kalp kası veya düz kaslara ve bezler gibi efektör organlara götürmektir. Periferik sinir sistemi fonksiyonel farklılıklardan kaynaklı somatik ve otonom sinir sistemi olarak iki kısma ayrılır. Bunlardan somatik sinir sistemi deri, kas, eklemler, tendonlar ve duyu organlarından gelen impulsları alır ve değerlendirir. Otonom sinir sistemi ise dolaşım, sindirim, boşaltım ve üreme sistemlerine ait organlardan gelen uyarılar afferent bölümü meydana getirir. Düz ve kalp kası ile deri ve iç organlardaki bezlere giden uyarılar efferent bölümü meydana getirir. Otonom sinir sistemi de kendi içinde sempatik ve parasempatik sistemlerden oluşmuştur ve isteğimiz dışında çalışan yapıların işlevlerinden sorumludur (Aktümsek, 2012).



Şekil1.8 Sinir Sistemi Fizyolojisi

(<https://www.levinchellenchiropractic.com/2016/12/01/self-healing-calm-breathing>)

1.5. SSRI Tipi Antidepresan İlaçlar

III. grup antidepresanlar olarak adlandırılan SSRI'lar, 5-HT geri alımının blokajıyla, seçici olarak serotonin iletimini artırır ve post sinaptik reseptörlerin sayı ve duyarlılığında azalmaya neden olur. 1989 yılından sonra depresyonda ve diğer birçok

psikiyatrik hastalıklarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Antidepresan etkinlik açısından trisikliklerden önemli bir fark göstermemelerine karşın tolerabilite ve yüksek dozlarda bile toksisite bakımından TSA'lara üstünlük sağlarlar. Adrenerjik, histaminerjik, muskarinik, reseptörlerle etkileşime girmemeleri nedeniyle trisiklik ve tetrasiklik ilaçların antikolinerjik etkileri, kardiyak yan etkileri, kilo alımı, sedasyon gibi yan etkilerine kıyasla oldukça az yan etkiye yol açarlar. Grup olarak SSRI'ların antidepresan etkinlikleri açısından fark olmamakla birlikte yan etki profilleri ve farmakokinetik özellikleri farklıdır. Genelde görülen yan etkileri; anksiyete, uykusuzluk, bulantı ve ishal gibi Gastrointestinal sistem (GİS) semptomları, baş ağrısı, iştah azalması, gecikmiş orgazm ve libido azalması gibi seksüel fonksiyon bozukluklarıdır. Az görülen yan etkileri letarji, yorgunluk, terleme, tremor ve ekstrapiramidal semptomlardır. Laboratuvar testlerinde hiponatremi, kolesterol yüksekliği ve kanama zamanında uzama görülebilir. SSRI'ların özellikle yarılanma ömürleri kısa olan sertralin, paroksetin ve fluvoksamin ani bırakılmasında tremor, vertigo, ataksi, bulantı, kusma, uykusuzluk, ajitasyon, anksiyete, parestezi, depersonalizasyon, derealizasyon gibi kesilme belirtileri görülebilir. Bundan dolayı bu ilaçlar haftada 10 mg olmak üzere azaltılarak kesilmelidir. Bu sendrom 2-3 haftada kendiliğinden düzelse de ağır olgularda yarılanma ömrü uzun olan fluoksetin kullanılabilir. Grup olarak SSRI'lar MAOI ile birlikte kullanıldığında hipertermi, rijidite, myoklonus, otonomik belirtiler ve ajitasyonla seyreden fatal bir tabloya yol açabilir (Güz, 2019).

Antidepresanların hemen hemen tümünün yapısal teratogenez yan etkisini düşündüren bulgular en az bir çalışmada gösterilmiştir. SGI'leri 2005 yılına kadar, gebeler için nispeten güvenli kabul edilmişti (Simon et al., 2002). Bu tip antidepresanlara prenatal maruz kalan bebekler ile maruz kalmayanların karşılaştırması yapıldığında; o zamana kadar konjenital anomali sıklığı açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Freeman et al., 2000). Son yıllarda ise, SGI'lerinin teratojenik güvenliği konusunda tereddütler bulunmaktadır. Özellikle, gebeliğin ilk trimestirinde bu ilaçlara maruz kalmanın omfalosel, kraniyosinostoz ve konjenital kalp defektleri gibi malformasyon riskini arttırdığı ortaya konmuştur (Diav-Citrin et al., 2008). FDA 2005 yılında büyük bir ABD veritabanının bir retrospektif

analizine dayanarak en sık kullanılan SGİ'lerden biri olan paroksetinin fetal yapısal malformasyon, özellikle de kalp anomalilerin riskini arttırdığı şüphesi üzerine teratojenite riskini C den D'ye yükseltmiştir (FDA public health, 2008; Kallen ve Olausson, 2008). En son retrospektif İsveç Sağlık Kayıtların (Cole et al., 2008; Reis ve Kallen, 2010) da paroksetine prenatal maruziyet ile hipospadias riskindeki artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermektedir. Bununla birlikte, paroksetinin herhangi bir teratojenik riskinin olmadığına ilişkin çalışmalar da mevcuttur (Cole et al., 2008; Einarson et al., 2009). Yine annenin yaşı, sigara ve /veya ek ilaç kullanımının da etkisi olabileceği iddia edilmektedir (Diav-Citrin et al., 2008). Bir kaç çalışmada gebelik döneminde Trisiklik antidepresanlar (TSA), sitalopram, fluoksetine maruz kalmış çocuklar ile kontrol grubu arasında nörogelişimsel olarak fark bulunmazken; başka bir çalışmada ise, doğum sonrası fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin veya sertraline maruz kalan bebeklerde, kontrol grubuna göre motor gelişim hafif düzeyde düşük bulunmuştur (Gentile, 2010).

Fluoksetin, sertralin ve sitalopram gibi SGİ'lerinin perinatal kullanımı, fetal kardiyak defekt risklerinin artışıdan sorumlu tutulmuştur (Diav-Citrin et al., 2008; Loughhead et al., 2006; Newport et al., 2002; Louik et al., 2007). Bu çalışmalara karşılık en azından şu an için belki de diğer SGİ'lerinden daha sonraki yıllarda piyasaya sürülmesinden dolayı essitalopram ile ilgili ilk veriler, daha güvenli görülmektedir (Gentile, 2008). Yine de çoğu SGİ için yayınlanmış çalışmaların metodolojisi, tutarsızlığı göz önüne alındığında, gelişmekte olan fetüs üzerinde zararlı etkileri en azından oldukça belirsizdir (Gentile, 2009).

1.6. Hamilelikte ilaç kullanımı ve Teratojenite

Bilimsel çalışmalar, doğacak çocukta en küçük bir kusur olmaması yönündedir. Bebeğin herhangi bir etki ile sakat oluşu daha döllenmenin ilk anından itibaren söz konusudur. Bu oluşan etki teratojenik etki olarak adlandırılır (Atasü, 1984; Donforth's Obstetrics and Gyneeology, 1990). Teratojenik deyimi eski yunanca da "teros"

deyiminden gelmektedir. Radyasyonun olumsuz etkisi veya frengi gibi mikroorganizmaların anneden fetüse geçtiğinde oluşan defektler bu konuda ilk bilgileri oluşturlar (Atasü, 1984).

Bazı ilaçlar ve bazı kimyasallar maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında plesantadan fötal dolaşıma geçerek fötusta deformasyonlara neden olurlar. İnsan embriyosu genellikle gebeliğin ilk trimestrinde ilaç ve diğer teratojenik etkenlere fazla duyarlıdır. Fakat organların genel büyümesindeki bozukluklarla ilgili bazı malformasyonlar gebeliğin son ayına kadar da oluşabilir. Bu nedenlerle hamilelik döneminde ilaç kullanımına çok dikkat edilmelidir (Oktay ve Kayaalp, 1984).

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

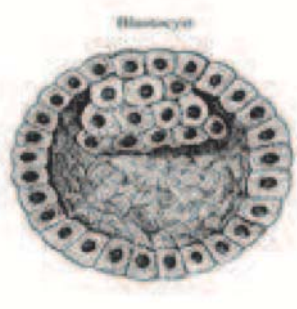
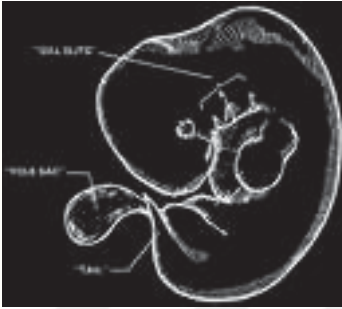
Şekil 1.9 FDA ilaç risk sınıflandırması

Geleneksel olarak bir teratojenin fetüs gelişiminin ilk trimesterında etkisini gösterdiği kabul edilse de, vasküler bozulma kusurlarına neden olan ajanlar ise normal olarak gelişmiş yapıları gebeliğin daha geç dönemlerinde etkileyebilirler (Tablo 1.1). Vasküler bozulma uterus-plasenta ünitesi, plasenta-fetüs ünitesi ve fetüsün kendisi olmak üzere üç düzeydeki dengesizliklerle ilişkilidir ve bunlar hiperperfüzyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve obstrüksiyon şeklinde ortaya çıkar. Bunlar uterus kan dolaşımında akut veya kronik azalmalar, vasküler enfeksiyonlar ve uterus-plasenta

ünitesindeki anormalliklerden kaynaklanabilir. Plasental yetmezlik, amniyon yırtılması ve umbilikal kord obstrüksiyonu gibi durumlar plasenta-fetüs ünitesinde kan dolaşımında yetmezliğine neden olabilir. Fetüste yeni damarların bozulması, eksternal kompresyon, embolik olaylar, embriyonik damarların prematür regresyonu, venöz konjesyona bağlı oklüzyon ve damar oluşumunun anormal regülasyonu vasküler bozulmaya yol açabilir. Maternal ve fetal vazokonstriksiyon, hipoperfüzyon ve obstrüksiyon embriyonik dokulara besin maddeleri sunumunda yetersizliğe sebep olarak fetal gelişim bozukluğuna ve doku kaybına neden olabilir ki bu sonuncusunun doğumda gözlenmesi durumunda nedenin anormal intrinsik gelişimsel süreç mi yoksa vasküler bozulma ya da amniyotik bant mı olduğunu anlamak mümkün olmayabilir. Ayrıca tüm bu patolojilerin yol açtığı hipoksi oksidatif stresin meydana gelmesine de zemin hazırlayabilir (Gelder, 2010).

Embriyogenez sırasında vasküler bozulma bitişik dokularda anormal farklılaşma ve distorsiyon ve aynı bölgede ya da ikincil bir embriyolojik gelişme alanında doku kaybı ve yapıların yetersiz gelişmesi ile sonuçlanabilir. Fetal dönemde ise anomaliler sadece kan dolaşımının bozulduğu alanla sınırlı kalırlar. Vasküler bozulmayla meydana gelen anomaliler terminal ektremite eksiklikleri, hidranensefali/porencefali, gastroşizis, ince bağırsak atrezisi ve Polonya anomalisidir (Gelder, 2010).

Tablo 1.1 Konsepsiyon sonrası teratogenezis açısından duyarlılık dönemleri. (Ergün, 2016)

Dönemler								
Hep ya da Hiç		Embriyonik			Fötal			
1	2	3	...	8	9	...	38	
								
Teratogeneze duyarlılık								
Duyarlı değil		Çok duyarlı			Az duyarlı			
Embriyo yaşamaya devam eder ya da zarar görüp ölür		Majör Konjenital Anomaliler			Büyüme rötardasyonu ya da bir organın boyutu veya fonksiyonunda değişiklikler			

1.5.1. Teratojen Etkiyi Değiştiren Faktörler

Teratojenik ilacın vücuda girdiği günde, oluşumu en aktif durumda olan organ veya yapının deformasyona uğrama durumu genellikle fazladır. Her bir deformasyon türü için örneğin;

- Fokomeli
- Anorektal atrezi veya stenoz
- Kalp ve damar sisteminde
- Karın organlarında defektler
- Yarık dudak, yarık damak

- Spina bifida
- Siklopi
- Anensefali, hidrocefali vb.

Bu tarz malformasyonlarda kısa süren bir kritik periyod söz konusudur. Ancak mikrognati, mikroftalmi ve hidrocefali gibi organogenez de değil de, organların genel büyümesindeki bozukluklarla ilgili bazı malformasyonların bitiş zamanı belli değildir. Gebelik döneminin son ayına kadar bu tip malformasyonların meydana gelmesini beklenebilir. Kritik dönemlerden başka teratojeniteyi etkileyen bir diğer faktörler şunlardır;

1. Hayvan türü
2. Genetik faktörler
3. Diyet
4. Hormonal durum
5. Gebe ile ilgili bazı durumlar :Diyabetik gebelerden doğan bebeklerdeki malformasyon oranı normalden 5-10 kez daha fazla olmaktadır. Gebenin doğum yaptığı yaşı yüksek olması malformasyon riskini artırır ve gebede hipertansiyon veya hipotansiyon bulunması, plasentadan fetal dolaşıma ilaç geçişini etkileyerek malformasyonlu doğum oranını artırabilir.
6. İlacın dozu, alınma sıklığı ve süresi
7. Çevresel faktörler (Oktay ve Kayaalp, 1984)

Amaç: Çalışmamızın amacı günümüzde gebeliklerde görülen sık sorunlardan biri olan anksiyete ve depresyon vakalarında gebelik durumunda embriyonik dönemde bu anksiyolitik ve antidepresan ilaçlardan fluoksetin, sertralin, escitalopram kullanımının gelişen embriyonik beyin üzerine olan etkilerini histokimyasal ve immünohistokimyasal metodlarla değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Etik Kurul

Çalışmamız kapsamında öncelikle Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'ndan (AKÜHADYЕК) etik çalışma onayı (19.02.2017-49533702/22) alındı.

2.2. Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan Sertralin, Fluoxetin ve Escitalopram sırasıyla (Acros Organics, United Kingdom; TCI, Japonya; Sigma, USA)dan alındı.

Toluidin blue (Sigma 89640, USA)

Primer antikorlar; P73 (Sc-17823, Santa Cruz Biotechnology), NNOS(Sc-5552, Santa Cruz Biotechnology)

Sekonder antikorlar; Large Volume HRP Polymer (RTU), (Thermo, USA)

Mayer's Hematoxylin, (Thermo, USA)

Hydrogen Peroxide % 35 ,(Merck Millipore, Almanya)

Methanol, (Merck, Almanya)

Large Volume UltrAb Diluent, (Thermo, USA)

Hydrophobic PAP PEN, (Japonya)

Large Volume Vision Mount, (Thermo, USA)

AEC Single /Plus (Abcam, UK)

PBS (Sigma, USA)

Citrate buffer, pH 6.0 (Thermo, USA)

Su Bazlı Kapatma Solüsyonu, (Thermo, USA)

Hematoksilen (Sigma, USA)

Eozin (Thermo, USA)

2.3. Deney Hayvanları

Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen toplam 4 adet Wistar Albino tipi dişi ve 1 tane damızlık erkek Wistar Albino tipi rat kullanılmıştır. Hayvanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesi'nde suya ve yiyeceğe serbest erişime sahip standart koşullar altında ve doğal gündüz / gece döngüsü (12/12 saat) korunacak şekilde $21\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve % 45-55 nem olan laboratuvar ortamında standart plastik kafeslerde tutuldu beslendi ve büyütüldü. Gebelik oluşması sonrası deney başlatılarak döllenme günü 1. gün olarak kabul edildi.

2.4. Deney Grupları

Bu hayvanlar öncelikle ağırlıklarına göre her grupta 1 gebe hayvan olacak şekilde aşağıdaki gösterildiği üzere 4 gruba ayrılmıştır;

Grup 1. Kontrol Grubu (16 gün süreyle normal gıda ile beslenen ve ilaveten sadece 0.5 ml gavajla %0.9 NaCl (Serum Fizyolojik=SF) verildi.

Grup 2. Sertralin Grubu (16 gün süreyle normal gıda ile beslenen ve ilaveten günlük 0.5 ml SF'de çözölmüş 5 mg/kg/gün Sertralin uygulanan grup) (Regina et al., 2003; Ying et al., 2019).

Grup 3. Fluoxetine grubu (16 gün süreyle normal gıda ile beslenen ve ilaveten günlük 0.5 ml SF'de çözölmüş 10 mg/kg/gün Fluoxetine uygulanan grup) (Bravo et al., 2016; Katarzyna et al., 2017; Jenna et al., 2017).

Grup 4. Escitalopram grubu (16 gün süreyle normal gıda ile beslenen ve ilaveten günlük 0.5 ml SF'de çözölmüş 10 mg/kg/gün Escitalopram uygulanan grup) (Gretchen et al., 2017; Bourke et al., 2013).

2.4.1. Deneyin Yapılışı:

Her grup 1 gebe rattan oluşuyordu. Hayvanlar suya ve yiyeceğe serbest erişime sahip standart koşullar altında ve doğal gündüz / gece döngüsü (12/12 saat) korunacak şekilde laboratuvar ortamında standart plastik kafeslerde tutuldu. Her gün anne ratların vajinalarından smear örnekleri alınarak anne ratın siklusunun hangi dönemde olduğu tayin edildi.



Resim 2.1 Proöstrus dönemi

Proöstrus döneminde olan anne ratları çiftleşme kafeslerine alındı (Resim 2.1). Ertesi gün smear örneklerinde sperm görülen örneği pozitif kabul edildi. Pozitif kabul edilen gün hamileliğin 1. günü kabul edilerek uygun ilacı gavaj yoluyla verildi. Bu uygulamaya günlük olarak oral yoldan ilaç uygulanmak suretiyle ratlarda embriyogenesinin tamamlandığı zaman olan hamileliğin 16. gününe dek devam edildi. Bu süre sonunda anne rat'a anestezi uygulanarak yavru ratlar periton içinden alındı (Resim 2.2). Alınan 16 günlük yavrular boyları ölçüldükten sonra doku fiksasyonunu

sağlamak için bütün halinde %10'luk nötral formalin içerisinde konuldu. Hayvanlara eksizyon dışında kan alma, biyopsi alma vb. herhangi bir müdahale yapılmadı. Anne ratlar deney sonunda Deney Hayvanları Ünitesinin rutin uygulaması kapsamında sakrifiye edildi ve özel atık poşetleriyle Deney Hayvanları Ünitesine teslim edilerek imha edilmeleri sağlandı.

2.5. Histolojik Değerlendirme

2.5.1. Histolojik Takip

Alınan yavrular %10'luk nötral formol fiksatifi içine konularak dokunun büyüklüğüne göre 5 gün süreyle fikse edildi (Resim 2.3). Leica TP 1070 doku takip cihazında sırasıyla % 70, % 80, % 90'lık ve saf alkollerde bekletildikten sonra ksilende temizlendi ve parafin bloklara gömüldü.



Resim 2.2 Fetüslerin anne karnından alınması



Resim 2.3 Fetüslerin 16 günlük görünümü

Bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerden rutin boyama için normal lam üstüne, immunohistokimyasal incelemeler için polilizinli lam üzerine kesitler alındı. Normal lamlara alınan kesitler deparafinize edildikten sonra genel değerlendirme için Hematoksilen-Eozin ve toluidin blue ile boyandı. Polilizinli lamlar üzerine alınan kesitler p73 ve nNOS ile immunohistokimyasal olarak boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskobu altında incelendi.

2.5.2. Hematoksilen-Eozin Boyama

- Deparafinizasyon ;
 - o Dokular parafinden temizlenmeleri için bir gece 65 °C lik etüvde bekletildi.
 - o 2 saat Xylene solüsyonunda bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon;
 - o Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - o Distile suda 5 dakika
- Boyama;
 - o Hematoksilen 3 dakika (Bekletme sonrasında akarsuda bolca yıkandı.)
 - o Eozin 1,5 dakika
- Dehidratasyon;
 - o Artan alkol serisinde bekletilmeksizin yıkama işlemi yapıldı.
 - o Xylene solüsyonunda bekletildi.
- Entellan ile kapatıldı.

2.5.3. Toluidin Boyama

- Deparafinizasyon ;
 - o Dokular parafinden temizlenmeleri için bir gece 65 °C lik etüvde bekletildi.
 - o 2 saat Xylene solüsyonunda bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon;

- o Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - o Distile suda 5 dakika
- Boyama ;
 - o Sulandırılmış % 0.1 toluidin 3dk
- Dehidratasyon;
 - o Saf alkolde iki kere ayrı ayrı dip yapıldı ve atık boya temizlendi
 - o Xylene solüsyonunda bekletildi.
- Entellan ile kapatıldı.

2.5.4. İmmunohistokimyasal Boyama

- Deparafinizasyon ;
 - o Dokular parafinden temizlenmeleri için bir gece 65 °C lik etüvde bekletildi.
 - o 2 saat Xylene solüsyonunda bekletilerek preparatlar temizlendi.
- Rehidratasyon;
 - o Azalan alkol serilerinin her birinde 1 dk tutularak suyu alındı.
 - o Distile suda 5 dakika
- Antijen Retrieval;
 - o Antikorların alındığı firmanın önerileri doğrultusunda her iki boyama lamlarında sitrat buffer (pH 6.0) ile mikrodalgada 28 dakika kaynatıldı.
 - o Sitrat buffer içinde dışarıda 20 dakika soğutuldu.
 - o TBS ile 2 kez yıkandı.
- 12 dakika %3 Metanol + Hidrojen peroksitte bekletilerek preparatlardaki peroksidaz aktivitesinin kaldırılması sağlandı.
 - o TBS ile 2 kez yıkandı.
 - o Hidrofobik kalem (PAP-PEN) ile dokuların çevresi çizildi.
- Sekonder HRP kit içindeki, Protein blok damlatılıp oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve zemin boyamasının giderilmesi sağlandı.
 - o TBS ile yıkandı.
- İşaretleme;

- o Her iki primer antikorda 1:50 oranda sulandırıldı ve lamaların üzerine damlatıldı.
 - o +4 °C 1 gece inkübe edildi.
 - o Ertesi gün boyamaya devam etmeden önce preparatlar oda ısısına alınarak 10 dakika bekletildi.
 - o TBS ile 3 kez yıkandı.
- Sekonder Antikor ile Boyama
 - o Kit içinde yer alan “Primary Antibody Enhancer” solüsyonu damlatılıp oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi.
 - o TBS ile 2 kez yıkandı.
 - o Kit içinde yer alan “HRP conjugate” damlatılıp oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi.
 - o TBS ile 4 kez yıkandı.
- Renklendirme;
 - o AEC single solüsyon damlatılıp oda sıcaklığında 10-12 dakika bekletildi.
 - o TBS ile 2 kez yıkandı.
- Zıt Boyama
 - o Mayers Hematoksilen’de 1,5 dakika bekletilerek zıt boyama yapıldı.
 - o Distile su ile 2 kez yıkandı.
- Kapatma
 - o Su bazlı kapatma solüsyonu ile kapatılması.

2.5.5. Preparatların Değerlendirilmesi ve Görüntü Analizi

Toluidin blue ile yapılan genel beyin histolojik görünümü değerlendirilmesinde korteks kalınlıkları birbirinden bağımsız 8 ayrı bölgede görüntü analiz programı Nikon NIS 4.2 Image Analysis Software aracılığıyla ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Immunohistokimyasal olarak yapılan boyamalar mikroskop altında değerlendirildi. Bu süreçte preparatlarda bulunan doku x100 objektif büyütme altında immersiyon yağı kullanılarak incelendi. Her preparatda birbirinden bağımsız rastgele 10 alanda p73 ve nNOS immunopozitif hücreler sayıldı. Hücrelerin sayımı Işık Mikroskobu (Nikon E-600) altında Nikon NIS 4.2 Image Analysis Software aracılığıyla yapıldı.

2.5.6. İstatistiksel Analiz

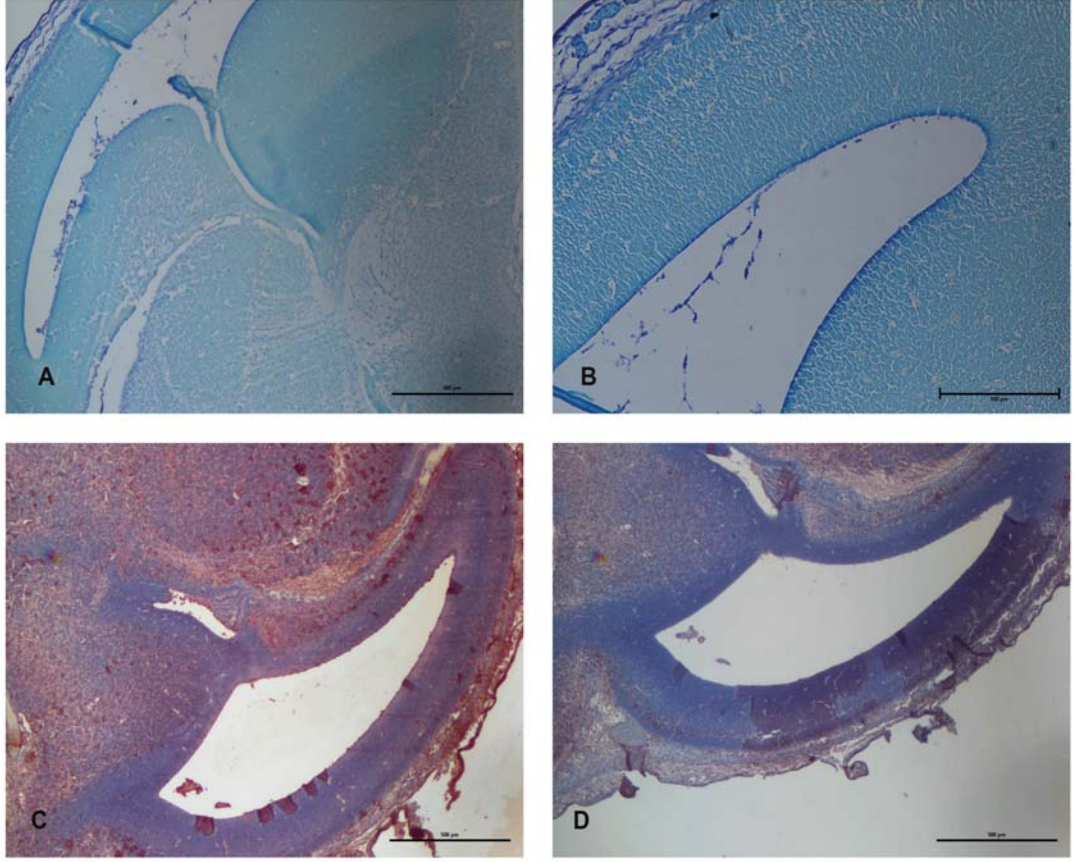
Tüm veriler SPSS for Windows 21.0 ticari istatistik analiz yazılımı ile analiz edildi. Tüm verilerin değerlendirilmesinde verilerin normal dağılıma sahip olup olmadığının belirlenmesi için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Fetüslerin boy ölçümlerinde normal dağılım tespit edildiği için gruplar arası farklılığın belirlenmesinde One Way Anova, test sonucunda farklılığı oluşturan grup yada grupların belirlenmesinde Duncan testi kullanıldı. Diğer yandan korteks kalınlıkları arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için kruskal-wallis testi uygulandı. Son olarak immünohistokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde ise normal dağılım tespit edilemediği için gruplar arası farklılığın belirlenmesinde Kruskal-Wallis testi, test sonucunda farklılığı oluşturan grup yada grupların belirlenmesinde çoklu karşılaştırılma testlerinden Dunn testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Fetüsler boyları açısından değerlendirildiğinde en uzun ölçüme kontrol grubundaki ratların sahip olduğu görüldü. İkinci sırada fluoxetin, üçüncü sırada escitaloprom ve en kısa boy ölçümüne de sertralin grubunun sahip olduğu gözlemlendi (Tablo 3.1). Tüm gruplardaki fetüs boylarının birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p<0,05$).

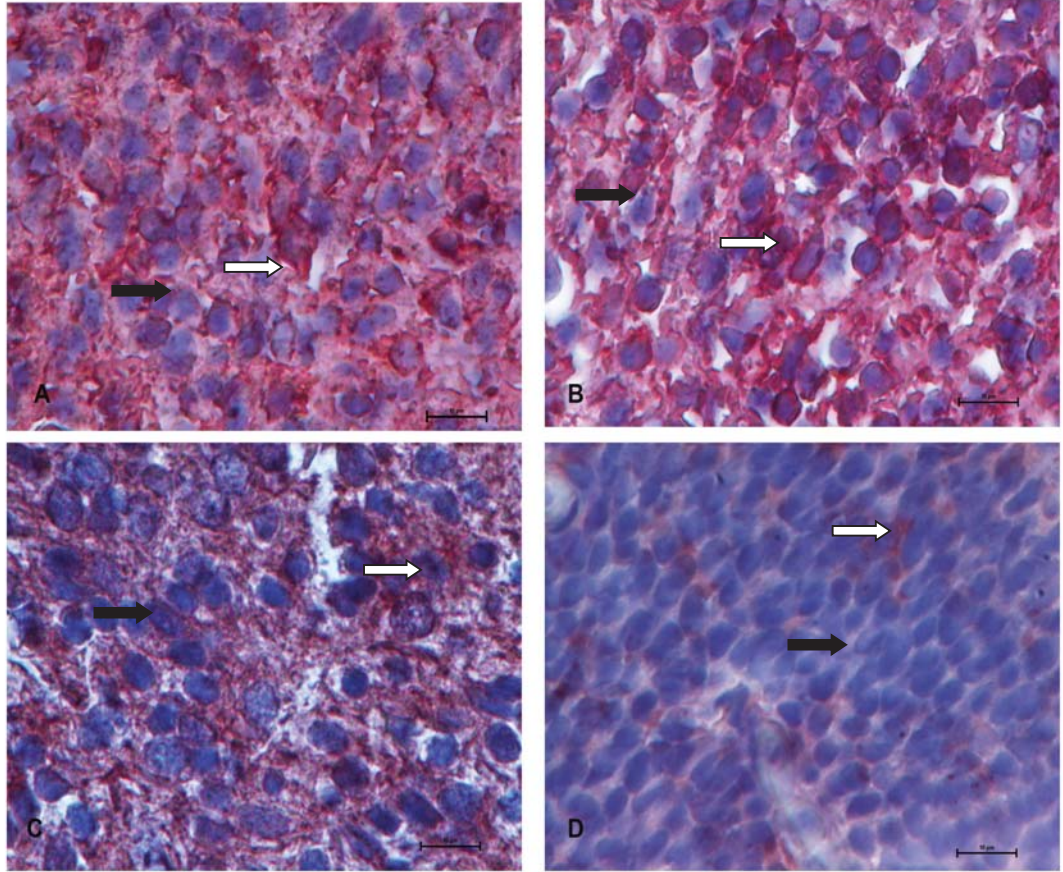
Toluidin blue ile yapılan genel histolojik değerlendirmede kontrol grubunda nöral primitif hücrelerin klasik görünümünde ve yoğunlukta olduğu ancak sertralin kullanılan grupta başta olmak üzere diğer gruplarda polaritesi azalmış veya kaybolmuş nispeten az sayıda hücreler olduğu gözlemlendi. Diğer yandan korteks kalınlığı ölçümünde tüm gruplarda kontrol grubuna oranla belirgin bir küçülme olduğu ve bu küçülmenin özellikle sertralin grubunda çok belirgin olduğu tespit edildi (Resim 3.1) ($p<0,05$).

Hem nNOS hem P73 ekspresyonunun kontrol grubunda en yüksek düzeyde olduğu tespit edildi. Bunu sırasıyla fluoxetin, escitaloprom ve en az sertralin kullanılan deneklerde olduğu gözlemlendi (Tablo 3.1). Fluoxetin, escitaloprom ve sertralin gruplarında azalmış olan p73 ve nNOS ekspresyonunun (Resim 3.2) (Resim 3.3) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu tespit edildi ($p<0,05$). Bununla beraber sertralin ve escitaloprom grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Fluoxetin grubundaki p73 ve nNOS ekspresyonu sertralin ve escitaloprom gruplarındaki p73 ve nNOS ekspresyonundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).



Resim 3.1 Korteks kalınlığı genel görünümü

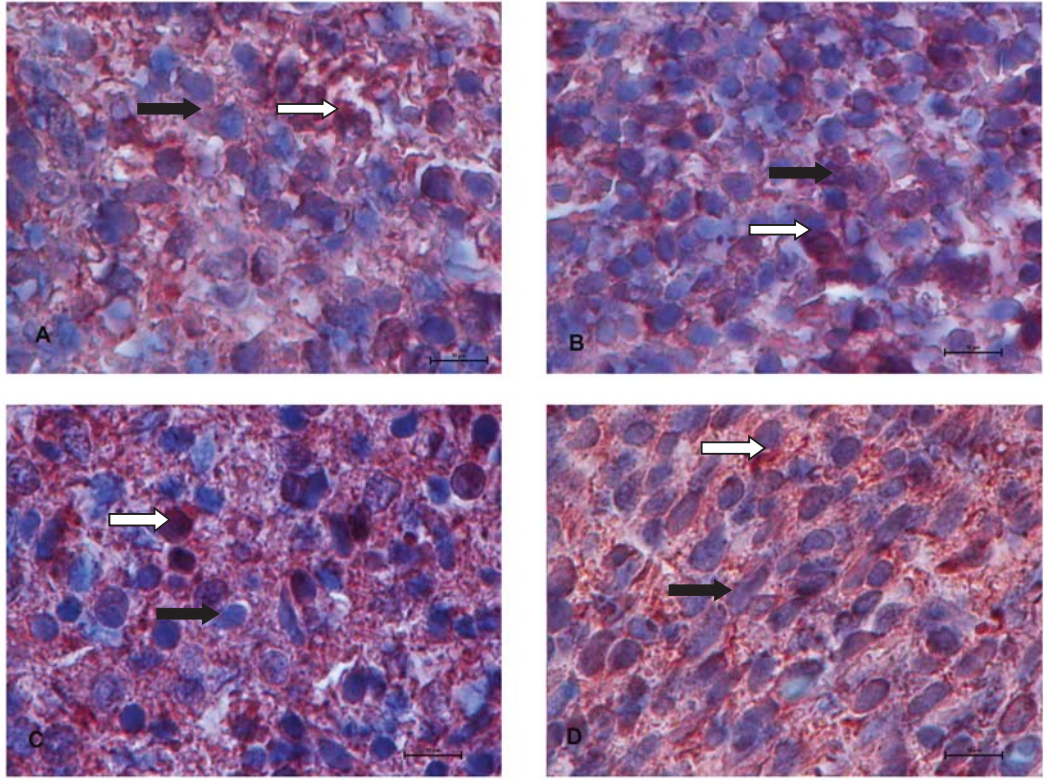
A - B - C - D: Kontrol Grubu



Resim 3.2 Gruplar arası nNOSs ekspresyonu

 immünonegatif  immünopozitif

A: Kontrol Grubu **B:** Fluoksetin Grubu **C:** Escitalopram Grubu **D:** Sertralin Grubu



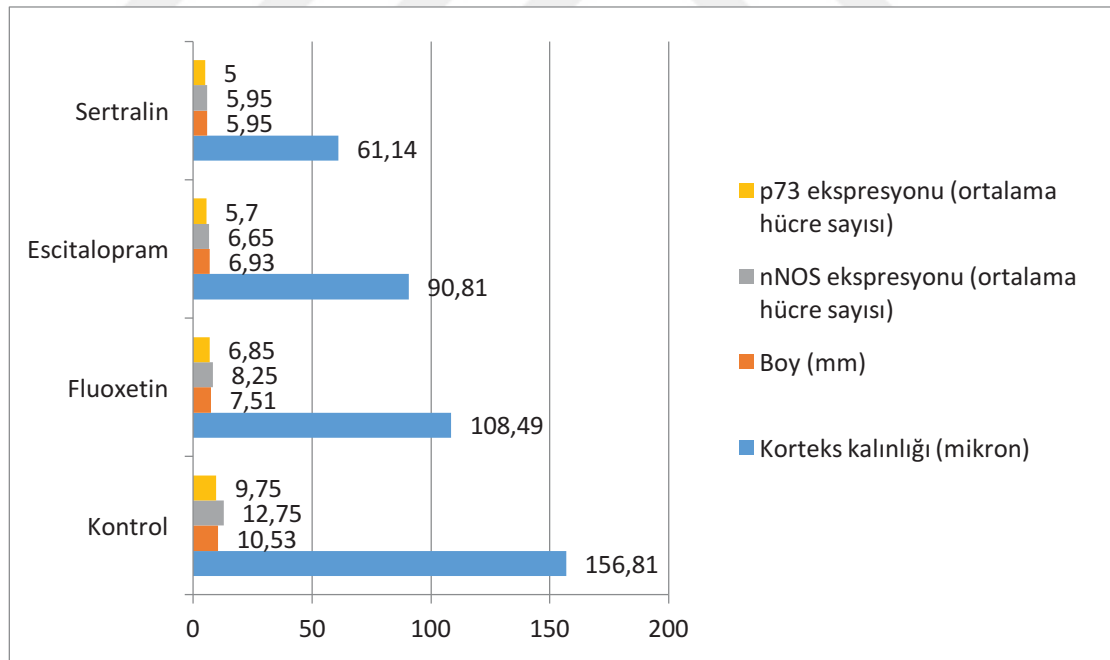
Resim 3.3 Gruplar arası p73 ekspresyonu

➡ immünonegatif ➡ immüno pozitif

A: Kontrol Grubu **B:** Fluoxetin Grubu **C:** Escitalopram Grubu **D:** Sertralin Grubu

Tablo 3.1 Grupların istatistiksel değeriendirilmesi (a,b,e,f: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir, c,d: Fluoxetin, sertralin ve escitalopram gruplarına göre anlamlı olarak yüksektir.)

Gruplar	Boy (mm)	P73 ifadesi	nNOS ifadesi	Korteks Kalınlıkları (μ)
Kontrol	10,53±0,64 ^e	9,75±1,70 ^a	12,72±3,22 ^b	156,81±23,68 ^f
Fluoxetin	7,51±0,37 ^e	6,85±1,91 ^{a,c}	8,25±2,42 ^{b,d}	109,80±12,08 ^f
Escitaloprom	6,93±0,29 ^e	5,70±1,62 ^{a,c}	6,65±1,49 ^{b,d}	89,33±4,88 ^f
Sertralin	4,70±0,7 ^e	5,00±1,58 ^{a,c}	5,95±1,85 ^{b,d}	61,14±5,99 ^f



Şekil 3.1 Deneyde Kullanılan Antidepresanların nNOS ve p73 ekspresyonlarına, embriyonun boy uzunluğuna ve korteks kalınlığına olan etkileri grafiği

4.TARTIŞMA

Gebelik dönemi biyolojik, fizyolojik ve psikososyal değişikliklerin ortaya çıkması nedeniyle, depresyon ve anksiyete gelişmesi veya var olan rahatsızlığın ilerlemesi bakımından risk içeren bir dönemdir (Evans, 2001). Doğum sonrası depresyon geçiren kadınlarda semptomların yaklaşık % 40'ı gebelik döneminde ortaya çıkar (Johson, 1997). Gebelikte oluşan ruhsal bozukluklar daha çok 2. trimesterde gözlenmiştir ve dolayısıyla gebe ruhsal bozukluklar açısından risk taşıyorsa bu dönem daha dikkatli olunmalı ve yakından takip edilmelidir (Bülbül, 2014). Yapılan çalışmalara göre depresyonun hamilelik döneminde görülme sıklığı %7,4 ile 12,7 arasında değiştiği belirtilmiştir (Bennet, 2004; Lancaster, 2010). Gebelikte depresyonun hem anne, hem de yenidoğan üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Depresyon, preklampsi (Kurki ve ark. 2000), prematür doğum, fetüs gelişiminde gerilik ve düşük doğum ağırlığı (Wadhwa ve ark., 1993; Patel ve Prince, 2006; Hollins, 2007), yenidoğan gelişiminde gerilik (Deave ve ark, 2008) gibi durumlarda risk faktör olarak kabul edilmektedir. Tüm bu riskler göz önüne alındığında depresif bozukluğu olan gebelerin hızlı ve etkin tedavisi gerekmektedir. Hemen her gebe ve gebe takibi yapan sağlık personeli, gebelikte ilaç kullanılıp kullanılamayacağı sorunu ya da ilaç kullanırken gebe kalınmasının sakıncalarına dair sorularla karşılaşmaktadır (Daw, 2011; Mitchell, 2011; Lupatelli, 2014). Gebelik döneminde kullanılabilecek ilaçlar için FDA tarafından tanımlanmış A,B,C, D ve X risk kategorileri yer almaktadır. Dünyada yapılan retrospektif çalışmalarda gebelikte kullanılan ilaçlar incelendiğinde C grubu ilaç kullanımı %14-37,8, D grubu ilaç kullanımı %0,3-4,8, X grubu ilaç kullanımı da %0,2-1,1 olarak bildirilmiştir (Andrade et al., 2004; Guerra et al., 2008; Kebede et al., 2009). Ülkemizden bildirilen çalışmalarda yüksek riskli grupta yer alan ilaç kullanımı %9,8 olarak bildirilmiştir ve ilaç kullanımı nedeniyle sonlandırılan gebelik oranı ülkemizde %33,33'tür (Olukman ve ark., 2006; Akdeniz ve ark., 2005). Gebelikte ilaç kullanımı; gebelik durumunu bilmeden kullanılan, gebelik gereği kullanılan, kronik bir hastalığa (hipertansiyon, epilepsi vb.) bağlı kullanılması gereken ve gebelik sürecinde ortaya çıkan yeni bir hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçlar olmak üzere dört şekilde gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar gebelerin %80-90'nın en az bir ilaç

kullandığını ortaya koymuştur (Mitchell, 2011; Kaplan ve ark., 2014; Oray, 2014). Yapılan çalışmada 2005-2010 yılları arasında gebelikte en sık kullanılan ilaç grupları antidepresanlar ve antibiyotikler olarak belirlenmiştir (Göker ve ark., 2012). Bu verilerin değerlendirilmesi sonucunda biz de SSRI tipi antidepresanlar içinde yer alan ve FDA risk sınıflamasına göre C grubunda yer alan fluoextin ve escilatopram ile B grubunda yer alan sertralin'in gebelik döneminde kullanımı sonucu embriyonik nöral sistem gelişimi üzerine etkilerini incelemeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Nitrik oksit (NO), içinde MSS'in de olduğu çok sayıda sistemde yaygın ve çok işlevli bir biyolojik mesajlaşma molekülü olarak tanımlanmış olup nörotransmisyon, nörosekresyon, sinaptik plastisite ve doku hasarı gibi pek çok nörolojik durumda önemli roller üstlenmektedir. Nöronal NO, beyinde, nöronal NO sentazının (nNOS=NOS1) katalize ettiği L-arginininden üretilir (Shinkai ve ark., 2002). NO vücutta çeşitli işlevlere sahip kimyasal bir habercidir. Beyin ve periferik sinir sisteminde NO, bir nörotransmitterin birçok özelliğini gösterir ve uzun vadeli güçlenme ile ilgili olabilir. Nörobiyolojik düzeyde, NO, N-metil-D-aspartat reseptörünün ikinci haberci gibi davranır ve hem dopaminerjik hem de serotonerjik sistemle etkileşime girer (Reif ve ark., 2006). İnme ve nörodejeneratif hastalıklar, peristalsis de dahil olmak üzere düz kasın sinirsel düzenlenmesi ve penis ereksiyonu ile ilişkili nörotoksiste ile ilgilidir. NO ayrıca kan basıncını düzenleyen endotel kaynaklı gevşetici faktör aktivitesinden de sorumludur (Lowenstein, 1992). Antidepresan benzeri etki nNOS ve iNOS inhibisyonu ile gerçekleşir ve bu etki tekrarlandıkça kalıcı hale gelmektedir (Da Silva Leal ve ark., 2017). Yapılan çalışmalarda, farklı beyin bölgelerindeki NOS aktivitesinin ölçümleri en yüksek etkinliğin serebellum, orta beyin, hipotalamus, korteks, striatum ve hipokampusta olduğunu ortaya koymuştur (Barjavel ve Bhargava, 1995; Salter ve ark., 1995). Sinir büyüme faktörü (NGF) ve nitrik oksit'in embriyonik ve postnatal dönemde nöronların yaşam süresi ve nöronal seçim üzerine olumlu yönde etki yaptığı da bilinmektedir (Thippeswamy ve ark., 2005). nNOS ifadesi hakkında bilinenler oldukça az olmasına karşın, embriyonik ve doğum sonrası dönemde nNOS'un beyindeki ve omurilikteki ifadesinin belirgin şekilde değişebileceği ve bu durumun NO ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlara rastlanmıştır (Hindley ve ark., 1997; Contestabile, 2000). Yaptığımız çalışmada nNOS ekspresyonunun sırasıyla flouxetin, escilatopram ve

sertralin gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Bu molekülün nöroprotektif etkisi yanında birçok nörolojik aktivitede anahtar düzenleyicilerden biri olduğu göz önüne alındığında gebelikte kullanımlarının ciddi embriyotoksik etkileri olduğu belirgindir. Yine çalışmamızda bu moleküllerin nNOS ekspresyonu üzerinde yapmış oldukları etkilerin kortikal kalınlık ve embriyonun genel boyu değerlerine paralelizm göstermesi histomorfolojik anlamda önemli bir bulgudur.

P73, nörobiyolojide önemli bir rolü olan, beyin gelişimini etkileyen ve nöronal sağkalımı kontrol eden, p53 transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesidir. Buna göre, p73, Alzheimer hastalığı, neuroAIDS ve Niemann - Pick tip C hastalığı gibi birçok yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklarda anahtar faktör olarak tanımlanmıştır (Grespi ve Melino, 2012). p73 lokusunun hasarlanması merkezi sinir sisteminin gelişiminde ciddi kusurlara yol açmaktadır ve p73'ün son zamanlarda hem embriyonal hem de yetişkin nörogenez sürecinde nöral kök hücre fonksiyonel düzenlenmesi ve farklılaşmasının temel bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir (Holembowski ve ark., 2011). Global p73 eksikliği, hidrosefali ve hipokampal disgenezi izleyen kortikal hipoplazi ile işaretlenmiş açık ve oldukça nüfuz edici beyin fenotipini belirler (Talos ve ark., 2010). p73, hücre döngüsü düzenlenmesinde ve apoptozun indüksiyonunda rol oynar . Ayrıca tümör proteini 73 (TAp73) olarak da bilinen p73 proteini tümör baskılayıcı gen olan p53 geninin ilk tanımlanmış homologudur. P53 gibi, p73 de çeşitli değişkenlere sahiptir. C- veya N-terminalinde farklı olan farklı formlar olarak ifade edilir. P73 geni, önemli bir dizi homolojisine ve tümör baskılayıcı p53 ile fonksiyonel bir benzerliğe sahip bir proteini kodlar. Kültür hücrelerinde p73'ün aşırı ekspresyonu, p53'e benzer şekilde bir büyüme durmasını veya apoptozu teşvik eder. TAp73 ve ΔNp73 proteinleri hücrelerde görünüşte zıt fonksiyonlara sahip olsalar da, hem kanser hücrelerinin hem de nöronların apoptotik kaderini belirlemede en önemli olan dengeleri veya oranlarıdır. P53 ile TA ve ΔNp73 (ve p63) arasındaki denge, kanserde ve kemoterapiye verilen yanıtın yanı sıra, gelişim sırasında ve yaşam boyunca nöronal hayatta kalma ve ölümü kontrol eden yollar için özellikle önemlidir. Sonuçta, bu yolların daha iyi anlaşılması, p73'ü hedefleyen tedavilerin gelişmesine yol açabilir. Kanserler için, TAp73'ün seviyelerinin veya fonksiyonunun arttırılması, tümör kemosensitivitesinin arttırılması için kullanılabilir.

Buna karşılık, beyinde, yetişkin nöronlarda $\Delta Np73$ 'ün ekspresyonunu veya aktivitesini arttırma, travma ve yaşlanma gibi streslere cevap verme yeteneklerini geliştirebilir (Irwin ve Miller, 2004). Yaptığımız çalışmada TAp73 ekspresyonunun sırasıyla flouxetin, escilatopram ve sertralinde kontrol grubuna göre giderek azalma gösterdiği gözlenmiştir. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olması bu ilaçların embriyogenesis döneminde embriyotoksik etkilerini ortaya koyması bakımından önemli bir bulgu olarak değerlendirildi. P73 izoformlarının nöronal hücre yaşamını düzenlediği göz önünde bulundurulduğunda aynı hayvanlarda yaptığımız kortikal kalınlık ölçümlerinde bu 3 ilaçta elde ettiğimiz ekspresyon değerlerine paralel olarak kortikal kalınlıkta azalma olması elde edilen embriyotoksikite bulgularının önemini ve ağırlığını belirgin şekilde ortaya koymaktadır. Aynı zamanda aynı tarzda embriyo boylarında kısılmanın bu 3 molekülde diğer parametrelerde elde edilen değerlere paralelizm göstermesi de yukarıda açıkladığımız bulguları destekleyici niteliktedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), hafif ve orta şiddette depresyon vakalarında kullanılan yeni bir antidepresan grubudur. SSRI'lar, monoamin taşıyıcıları tarafından serotonin geri alımını bloke ederek, nörotransmitterin postsinaptik nöron üzerindeki reseptörleri daha uzun süre uyarmasını sağlar. SSRI'ların kullanımının birincil endikasyonu depresyondur, bununla birlikte, anksiyete bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi bir psikiyatrik endikasyon spektrumunda da kullanılırlar (Patil ve ark., 2011). Psikotrop ilaçlar, sinir sistemini farklı mekanizmalarla etkileyen geniş bir ilaç grubudur. Hamilelik sırasında alındıklarında plasentayı geçebilir ve fetal merkezi sinir sistemine ulaşabilirler. Dolayısıyla, fetal kan beyin bariyerini kolayca geçtikleri için, fetal beynin fonksiyonunu değiştirmeyebilir, aynı zamanda beyin fonksiyonları üzerinde uzun vadeli etkileri olabilir. Amniyotik sıvıda transplasental geçişin bir ölçüsü olarak bulunan çoğu psikoaktif ilacın ölçülebilir seviyeleri, olası teratojenik etkileri ve yenidoğan adaptasyonu ve uzun vadeli nörogelişimsel sonuç üzerindeki olası etkileri ile ilgili kaygıları artırmaktadır (Schenker ve ark. 1999; Rahi ve ark, 2007; Ewing ve ark, 2015). SSRI'ların ortaya çıkmasıyla, depresyon tedavisi kullanımlarında sürekli bir artış ve diğer antidepresanlar ve antipsikotiklerin kullanımında bir düşüş vardır. Gebelikte oluşan veya daha önceden var olan depresyon tedavisinde en sık reçete edilen ilaç grubu SSRI tipi antidepresanlardır (Ban ve ark.,

2014). Bununla birlikte çalışmamızda bu ilaçların oluşturduğu yan etkiler önemli olup kullanımları ile ilgili daha geniş hasta/denek gruplu çalışmaların yapılması şarttır.

Fluoksetin, fetüste muhtemelen en çok çalışılan SSRI'dır. FDA ilaç risk kategorisinde C grubunda bulunmaktadır. Fluoksetinin plasentayı geçtiği bilinmektedir ve bu nedenle fetüs doğrudan ilaca maruz kalır. Uterusta fluoksetine maruz kalan yenidoğanlardan elde edilen kordon kanı ölçümlerinde, fluoksetin düzeylerinin maternal değerlerin % 60'ına yakın düzeyde olduğu gösterilmiştir (Hendrick ve ark., 2003). İlk trimesterde fluoksetine maruz kalan hamile kadınların bebeklerinde majör malformasyonlar, kardiyovasküler malformasyonlar riskleri olduğu bulunmuştur. Bu malformasyonlar arasında septal defektler ve non-septal kardiyak defektler bebeklerde düşük heterojeniteler ve diğer sistemlere özel sinir sisteminde malformasyonlar, göz, ürogenital sistem, sindirim sistemi, solunum sistemi veya kas-iskelet sisteminin önemli malformasyonları gözlenmiştir (Gao ve ark., 2017). Bakker ve ark. (2010) yaptığı bir çalışmada fluoksetinin konjenital hipertrofik pilorik stenoz riskinde artışa neden olduğunu bulmuşlardır. Sertralin FDA ilaç risk sınıflandırmasında B grubunda bulunmaktadır. Sertralin global olarak gebelikte en sık kullanılan SSRI'lardan biridir (Ramos ve ark., 2007). Gebeliğin ilk trimesterinde maternal sertralin maruziyeti fetüste atrial septal defekt / ventriküler septal defekt (ASD / VSD) ve kraniyosinostoz riskine neden olabileceği göstermiştir (Berard ve ark., 2015; Louik ve ark., 2007). Escitalopram, antidepresan olan sitalopramın S-izomeridir (Lactmed, 2006). Citalopram FDA ilaç risk sınıflandırmasında C grubunda yer almaktadır. Amniyotik sıvı ve kordon kanındaki escitalopram konsantrasyonları, maternal olarak uygulanan escitalopramın, amniyotik sıvı yoluyla fetüse sürekli erişilebilir olduğunu kanıtlar. Escitalopramın maternal serum konsantrasyonları ile göbek kordon kanı konsantrasyonları arasındaki yüksek korelasyon, fetal dolaşımdaki ilaç konsantrasyonlarını değerlendirmek için maternal serumdaki ilaç konsantrasyonlarının miktarını belirleyici bir rolü vurgulamaktadır (Paulzen ve ark., 2017). Embriyogenez sürecinde tüm embriyoda gelişmekte olan organların bu 3 ilaçtan az veya çok etkilenmiş olması mutlaka beklenecek bir durumdur. Ancak tüm sistemlerin yüzeyel gözden geçirilmesi yerine belli bir sistemin moleküler düzeyde incelenmesinin daha anlamlı sonuçlar vereceğini düşünerek çalışmamızda sadece beyin gelişimi ve bu gelişime etkin bazı moleküller çalışılmak suretiyle özgün veriler

elde edilmesi amaçlanmış ve önemli veriler elde edilmiştir. Örneğin fluoxetin ve escitalopram FDA sınıflamasında C grubunda sertralin ise B grubunda olmasına yani nispeten daha güvenilir olarak tanımlanmasına karşın yaptığımız çalışmada fluoxetin verilen hayvanlarda nörotoksik etkinin diğerlerine göre daha az olması diğer yandan sertralin verilen hayvanlarda nöronal toksisiteyi düzenleyen nNOS ve p73 gibi moleküllerin ekspresyonunun çok düşmesi FDA tarafından tanımlanan bu gruplamanın tekrar gözden geçirilmesi konusunda daha geniş kapsamlı ve detaylı çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır kanaatindeyiz. Aynı şekilde sertralin verilen hayvanlarda gebelikte oluşan embriyo sayısının diğer ilaçlar verilen hayvanlara göre belirgin derecede az olması çalışmamızdaki sertralin embriyotoksitesini açıkça ortaya koyan bir veri olarak kabul edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada SSRI'lara fetal dönemde maruz kalma sonucu IGF-I ve HPA eksenlerinde değişiklikler oluşmasına bağlı intrauterin büyümede bozukluk olduğu gözlenmiştir (Davidson ve ark., 2009). Embriyoda gen ifadesi sürecinde özellikle mezodermal farklılaşmaya katılanlar olmak üzere çeşitli anahtar gelişimsel düzenleyicilerin fluoksetinden etkilendiği ortaya konmuştur. Yapılan başka bir çalışmada fluoksetinin bilinen Wnt sinyalini inhibe ettiği ve embriyo gelişimini baskılandığı görülmüştür. Aynı çalışmada bu etkiyi serotonin yolağı üzerinden gerçekleştirmediği ortaya konmuş ve fluoksetinin hücre çoğalmasını baskılayıcı etkileri olduğu ortaya konmuştur (Warkus ve Marikawa, 2018). Bu embriyonun boyunun daha küçük kalmasına neden olabilecek bir faktör olabilir. Diğer yandan yapılan başka bir çalışmada fluoxetin embriyoda oluşturduğu etki kan içine hızlı serotonin salınması sonucu uterusu giden kan akımının azalması ve buna bağlı gelişen iskemi sonucu organların yeterli beslenememesi olduğu için bu mekanizmasında embriyonun küçük olmasına neden bir faktör olarak kabul edilebilir (Morrison ve ark., 2005). Bizim çalışmamızda da gebelik döneminde verdiğimiz her 3 antidepresanın fetüste boy uzunluğunu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı, en belirgin etkinin sertralin grubunda olduğu fluoxetin'in etkisinin escitaloproma göre daha az olduğunu gözledik. Ancak bu ilaçlara bağlı sadece nörotoksite olmadığı aynı zamanda kardiyovasküler, üriner ve iskelet sistemindeki anomalilerinde olabildiği göz önünde bulundurulduğunda bu boy kısalığına neden olan başka bir anomalilerinde olabileceğini göz önünde bulundurmaktayız. Aynı zamanda

fluoxetin ve escilatopram uygulanan gruplarda gebelik sonucu yaklaşık 10-14 adet embriyo oluşmasına karşın sertralin verilen grupta bu değerin 4-6 arasına kadar azalması önemli bir bulguydu. Bu durumun başta sertralin olmak üzere diğer ilaçların embriyotoksik etkisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan normal bir rat gebeliğinde yaklaşık 10-15 embriyo oluşabildiği göz önünde bulundurulduğunda sertralin dışında diğer ilaçların düşük veya intrauterin ölüm riskini çok etkilemediğini düşünmekteyiz.



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmada gebe hayvanlara hamilelik dönemlerinin embriyogenez döneminde, daha önce yapılan çalışmaların referans alınması suretiyle belirlenen, dozlarda düzenli olarak uygulama yapılması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçların güvenilir olduğunu ve çalışmamızın başka embriyotoksisite çalışmaları için önemli güvenilir bir kaynak olacağını ileri sürmekteyiz. Çalışmamızda elde edilen bulgular bu 3 ilacın embriyotoksik etkisini gösterme açısından değerli olup gebelik sürecinde bu 3 ilaç kullanımının önemli riskler taşıdığını bize göstermektedir. Bu riskler farklı düzeylerde olmasına karşın gebelikte bu ilaçların kullanımında hastanın doz/klinik bulgular arasındaki iyileşmesinin sıkı bir şekilde takip edilmesinin ve yorumlanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, her ne kadar embriyogenezis döneminde insan ile büyük benzerlikler göstermesine karşın insan vücudundaki metabolik, genetik ve yapısal çok sayıda özellik ve gelişmiş DNA vb tamir mekanizmaları ratlara göre daha üst düzeyde olduğu için ratlarda gördüğümüz bu patolojik değişimlerin insanlarda aynen ortaya çıkmasını beklemek doğru olmayacaktır. Ancak FDA sınıflamasında da rat gibi deney hayvanlarının üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarının ilaçların toksisitenin belirlenmesinde geçerli kriter olarak kabul edilmesi çalışmamızın sonuçlarının literatüre katkı yapma bakımından değerli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre embriyogenez dönemi içinde fluoxetin, sertralin ve escitalopram uygulanan ratların beyin gelişimlerinde başta sertralinde olmak üzere ciddi gelişimsel ve moleküler bozukluların ortaya çıktığı ve bu 3 ilaçtan fluoxetin ve escitalopramın embriyo boyutlarında çok anlamlı olmasa da küçülmeye neden olduğu ancak moleküler düzeyde önemli gen baskılanmalarına neden olduğunu, bunların yanında sertralinin gerek boy ve gerekse moleküler düzeyde ciddi embriyotoksik olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle gebelik dönemlerinde annelere ilaç kullanımının olabildiğince sınırlı tutulmasının tercihen az miktarda veya hiç ilaç vermeden değişik psikoterapiler uygulanmasının daha etkin olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

Gebelik Döneminde Kullanılan Fluoksetin, Sertralin, Escitalopram İlaçlarının Nöral Sistem Gelişimi Üzerine Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Gebelik dönemi, hormonal ve psikososyal yaşam tarzı değişikliklerinin olduğu bir dönemdir. Bu nedenle gebelik döneminde anksiyete, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk gibi hastalıklar başlayabildiği gibi; psikotrop ilaç kullanımındaki aşırı kısıtlılıklardan dolayı da mevcut ciddi psikiyatrik bozukluklar sıklıkla görülebilmektedir. Gebeliklerin büyük bir bölümünün plansız olduğu düşünüldüğünde bu problemlerin aşılması hem gebe yönünden hem de fetüs yönünden bazı sorunlara neden olmaktadır.

Neredeyse tüm prenatal dönemdeki antidepresan kullanımı fetüste anomali riski taşımaktadır. Biz de yaptığımız tez çalışmamızda fluoksetin, escitalopram ve sertralinin nöral sistem üzerine olan teratojenik etkileri değerlendirdik. Gebelik tayini yapılan ratların gebelik döneminin ilk gününden itibaren ilaçlar gavaj yoluyla verildi ve 16. Günde fetüsler anne karnından alındı. Histolojik takip yapılan fetüsler immünohistokimyasal boyama yapılarak nöral sistem üzerindeki nNOS ve p73 ekspresyonları belirlenip, immünopozitif hücreler sayılarak oranlandı ve sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi. Aynı zamanda fetüsün boy uzunluğu ve korteks kalınlığına bakılarak gelişim bakımından değerlendirildi.

Sonuç olarak; fetüslerin boyları ve korteks kalınlığı açısından değerlendirildiğinde her üç ilaç verilen grupta kontrol grubuna göre azalma olduğu gözlemlendi. nNOS ve p73 ekspresyonları değerlendirildiğinde en belirgin etki sertralin ilacı verilen grupta görüldü. Kontrol grubuna göre fluoksetin ve escitalopram verilen ilaç gruplarında da azalma olduğu gözlemlendi. Fluoksetin ilacı verilen grubun embriyotoksik bakımından diğerlerine göre daha az olması nedeniyle bu ilacın gebelik döneminde kullanımının tercih edilebilir olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler; Fluoksetin, Sertralin, Escitalopram, Gebelik, Nöral gelişim, nNOS, p73

SUMMARY

Comparison of Effects of Fluoxetine, Sertraline, and Escitalopram Drugs on Neural System Development in Pregnancy

Pregnancy is a period of hormonal and psychosocial lifestyle. In the period of erosion, diseases such as anxiety, depression, obsessive compulsive disorder can be started; Some of the extreme limitations of the use of psychotropic medication are serious psychiatric disorders. Considering that most of the pregnancies are your plan, overcoming these problems causes problems in terms of both pregnant and fetus.

Almost all antidepressants in the prenatal period are at risk of anomaly in the fetus. Fluoxetine, escitalopram and sertraline were evaluated in the neural system teratogenic. The age of the rats were determined by gavage from the first day of the pregnancy and fetuses were taken by the mother on the 16th day. Immunohistochemical staining of the fetuses followed histologically, nNOS and p73 expressions in the neural system were determined, immunopositive counts were performed. At the same time, it was evaluated in the development of fetus by looking at height and cortex thickness.

As a result; The size and cortex of the fetuses can be determined and treated. nNOS and p73 expressions were evaluated and the most significant effect was seen in the sertraline drug group. According to the control group, fluoxetine and escitalopram were also observed in the drug groups. Fluoxetine medication group is expected to be preferable for the use of this drug in the annual period if the embryotoxic system is less than the others.

Keywords; Fluoxetine, Sertraline, Escitalopram, Pregnancy, Neural development, nNOS, p73

KAYNAKLAR

- ACKERMANN, U. (2006). Fizyoloji, 1. Baskıdan Çeviri (Çev. Ed: Alican, İ.) İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- AKAY, M.T. (2008). Genel Histoloji, Palme Yayıncılık, Ankara.
- AKDENİZ, N., KALE, A., ERDEMOĞLU, M., YALÇINKAYA, A., YAYLA, M. (2005). Retrospective analysis of the 126 cases terminated in pregnancy by the ethical committee decision. Perinatal Journal ;13(2):80-5.
- AKDENİZ, F. (2010). Gebelik ve Emzirme Döneminde Psikotrop İlaç Kullanımı. İçinde Temel Psikofarmakoloji. (Çev. Ed: Yüksel N, Tural,Ü, Soygür H, Demet M M.)Ankara, TPD BÇB Dizisi- No:11, 2010:1292-
- AKTÜMSEK, A. (2012). Anatomi ve Fizyoloji İnsan Biyolojisi, Nobel Akademik Yayıncılık, İstanbul.
- ANDRADE, S. E., GURWITZ, J. H., DAVIS, R. L., CHAN, K. A., FINKELSTEIN, J. A., FORTMAN, K., et al. (2004). Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 191(2):398-407.
- ARİFOĞLU, Y. (2017). Her Yönüyle Anatomi Bölüm 11, 1.Baskı, İstanbul Tıp Kitabevi
- BAKKER, M. K., KERSTJENS-FREDERİKSE, W. S., BUYS, C. H., et al. (2010). First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol, 88(2): 94–100.
- BAN, L., GIBSON, J. E., WEST, J., et al. (2014). Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. BJOG 121:1471–1481.
- BARJAVEL, M. J., BHARGAVA, H. N. (1995). Nitric oxide synthase activity in brain regions and spinal cord of mice and rats: kinetic analysis. Pharmacology. 50, 168–174.
- BARRET, K.E., BARMAN, S.M., BOİTANO, S., BROOKS, H.L., (2011). Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, 23. İngilizce Baskıdan Çeviri, (Çev. Ed: Gökbel, H.), Nobel Tıp Kitabevileri, İstanbul.
- BENNETT, H. A., EINARSON A., TADDİO A., KOREN G., EINARSON T.R.,(2004). Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. Obstetrics & Gynecology, 103(4):698-709.
- BERARD, A., ZHAO, J. P., SHEEHY, O. (2015). Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. Am J Obstet Gynecol, 212(6):795.e1-795.e12
- BÜLBÜL, F., ÇÖPOĞLU, Ü. S., DEMİR, B., BULUT, M., ALPAK, G., ÜNAL, A., et al. Psikiyatrik hastalığı nedeniyle yatarak tedavi gören gebe hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri ve izlem sonuçları.
- CARLOS, J.L., CARNEIRO, J., KELLEY, R. (1993). Temel Histoloji, (Çev. Ed: Aytekin Y., Solakoğlu S.), Barış Kitabevi, İstanbul.
- COLE, J.A., EPHEROSS, S.A., COSMATOS, I.S., WALKER, A.M. (2007). Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 16:1075-85.
- CONTESTABİLE, A. (2000). Roles of NMDA receptor activity and nitric oxide production in brain development, 32, 476–509.

- ÇETİN, M. (2011). Gebelikte Psikotrop İlaç Kullanımı: Bir Güncelleme, Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 21:2, 161-173
- DA SILVA LEAL, V. M., BONASSOLI, V. T., SOARES, L. M., MILANI, H., DE OLIVEIRA, R. M. W. (2017). Depletion of 5 hydroxy-triptamine (5-HT) affects the antidepressant like effect of neuronal nitric oxide synthase inhibitor in mice. *Neurosci Lett*, 24;656:131-137
- DAĞDEVİREN, A., BİRİCİK, S. (2007). Fizyoloji Histoloji-Embriyoloji, 3. Baskı, Klinisyen, İstanbul Tıp Kitabevleri.
- DAVIDSON, S., PROKONOV, D., TALER, M., MAAYAN, R., HARELL, D., GILAD, I., WEIZMAN, A. (2009). Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatr Res*, 65(2):236-41.
- DAW, J. R., HANLEY, G. E., GREYSON, D. L., MORGAN, S. G. (2011). Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20(9):895-902.
- DEAVE, T., HERON, J., EVANS, J., EMOND, A. (2008). The impact of maternal depression in pregnancy on early child development. *BJOG*, 115:1043-1051.
- DEMİR, R. (1995). İnsanın Gelişimi ve İmplantasyon Biyolojisi, Palme Yayıncılık, Ankara.
- DEMİREL, H.A., KOŞAR, N.Ş. (2002). İnsan Anatomisi ve Kineziyoloji, Nobel Yayın Dağıtım, İstanbul.
- DI AV-CITRIN, O., SHECHTMAN, S., WEINBAUM, D., WAJNBERG, R., AVGİL, M., DI GIANANTONIO, E., et al. (2008). Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*, 66:695-705.
- DRUGS AND LACTATION DATABASE (LactMed) [Internet]. (2006). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501275>
- EINARSON, A., CHOI, J., EINARSON, T.R., KOREN, G. (2009). Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*, 54:242-6
- ERGUN, Y. (2016). Teratojenik İlaçlara Maruziyet ve Risk Analizi, KSU Tıp Fakültesi Dergisi
- ERKOÇAK, A. (1982). Özel Histoloji, 4.Baskı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Basımevi, Ankara.
- EROSCHENKO, V.P. (2013). Difiorenin Histoloji Atlası, 1.Baskıdan Çeviri (Çev. Ed: Demir, R.) Palme Yayıncılık, Ankara.
- EŞREFOĞLU, M. (2009). Genel Histoloji, Medipress Matbaacılık, Malatya.
- EŞREFOĞLU, M. (2016). Özel Histoloji, 2. Baskı Medipress Matbaacılık, Malatya.
- EWING, G., TATARCHUK, Y., APPLEBY, D., et al. (2015). Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. *Clin Pharmacokinet*, 54:359–370.
- EVANS, J., HERON, H., FRANCOMB, S., OKE, J., GOLDIN. (2001). Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth, *BMJ* 323: 257–260.
- FDA ALERT (7/2006). Increased risk of neonatal persistent pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085313.htm>. (Accessed 21 April 2010)
- FDA Public Health Advisory. Paroxetine. <http://69.20.19.211/cder/drug/advisory/paroxetine200512.htm>.(Accessed 10 May 2008)
- FREEMAN, M.P., SMITH, K.W., FREEMAN, S.A. (2000). The impact of reproductive events on the

- course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*, 63:284-7.
- GAO, S. Y., WU, Q. J., ZHANG, T. N., SHEN, Z. Q., LIU, C. X., XU, X., JI, C., ZHAO, Y.H. (2017). Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*, 83(10):2134-2147.
- GARTNER, L.P., HIATT, J.L. (2009). Renkli Histoloji Atlası, Bölüm 18, 4. Baskı, (Ç.Ed.: Dağdeviren A., Müftüoğlu Fs., Karabay G.), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- GARTNER, L.P., HIATT, J.L. (2016). Renkli Histoloji Atlası, Bölüm 18, 4. Baskı, (Çev. Ed: Dağdeviren A., Müftüoğlu Fs., Karabay G.), Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
- GENTILE, S., BELLANTUONO, C. (2009). SRI-exposure during early pregnancy and the risk of fetal major malformations: focus on paroxetine. *J Clin Psychiatry*, 70:414-22.
- GENTILE, S. (2008). Escitalopram use during pregnancy. Navigating toward international guidelines and the real world. *Clin Drug Invest*, 28:735-9.
- GENTILE, S. (2010). On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late in utero exposure to antidepressants. The Prenatal Antidepressant Exposure Syndrome. *CNS Spectr*, 15:167-85.
- GÖKER, A., DUMAN, M., GÜRPINAR, T., MUCİ, E., YILDIRIM, Y., ERKÖSEOĞLU, İ., DİKAYAK, Ş., KOYUNCU, F. (2012). Retrospective Evaluation of the Pregnant Women Consulted Due to Drug Exposure During Pregnancy, *Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrik*, 22(2): 90-94.
- GRESPI, F., MELINO, G. (2012). P73 and age-related diseases: is there any link with Parkinson Disease? *Aging (Albany NY)*, 4(12):923-31.
- GUERRA, G. C., DA SILVA, A. Q., FRANÇA, L. B., AS- SUNÇAO, P. M., CABRAL, R. X., FERREIRA, A.A. (2008). Drug use during pregnancy in Natal, Brazil]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 30(1):12-8.
- GÜZ, H., DİLBAZ, N. (1998). Gebelikte psikotrop ilaçların kullanımı . *Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 8:1-7.
- GÜZ, H., <https://www.haticeguz.com/tr/article/desc/15229/antidepresanlar.html>
- HENDRICK, V., STOWE, Z. N., ALTSHULER, L. L., HWANG, S., LEE, E., HAYNES, D. (2003). Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry*, 160:993-996,
- HINDLEY, S., JUURLINK, B. H., GYSBERS, J. W., MIDDLEMISS, P. J., HERMAN, M. A., RATHBONE, M. P. (1997) Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J. Neurosci. Res*, 47, 427–439.
- HOLEMBOWSKI L., SCHULZ R., TALOS F., SCHEEL A., WOLFF S., DOBBELSTEIN M., MOLL U. (2011). While p73 is essential, p63 is completely dispensable for the development of the central nervous system. *Cell Cycle*, 15;10(4):680-9.
- HOLLINS, K. (2007). Consequences of antenatal mental health problems for child health and development. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 19: 5 68- 57 2.
- IRWIN, M. S., MILLER, F. D. (2004). p73: regulator in cancer and neural development. *Cell Death Differ*, 11 Suppl 1:S17-22.
- JOHNSON, G. L. (1997). Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine, *J. Fam. Pract*, 44: 32.

- JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. (2006). Temel Histoloji, 8.Baskıdan Çeviri,(Çev. Ed: Aytekin, Y., Solakoğlu, S.), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- KALLEN, B., OLAUSSON, P.O. (2008). Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 17: 801-6.
- KAPLAN, Y. C., CAN, H., DEMİR, Ö., KARADAŞ, B., YILMAZ, İ., TEMİZ, T. K. (2014). A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in FDA pregnancy risk categories, *Turkish Journal of Family Practice*, 18(4):195-198.
- KAYALI, H., ŞATIROĞLU, G., TAŞYÜREKLİ, M. (1992). İnsan Embriyolojisi, 7. Baskı, Alfa Basın Yayın Dağıtım.
- KEBEDE, B., GEDIF, T., GETACHEW, A. (2009). Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 18(6):462-8.
- KIERSZENBAUM, A.L. (2006). Histoloji Ve Hücre Biyolojisi, (Çev. Ed: Demir R.), Palme Yayıncılık, Ankara.
- KURKI, T., HILESMAA, V., RAITASALO, R., MATTILA, H., YLIKORKALA, O. (2000). Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 95:487-490.
- LANCASTER, C.A., GOLD, K.J., FLYNN, H.A., YOO, H., MARCUS, S.M., DAVIS, M.M. (2010). Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(1):5- 14.
- LOUGHHEAD, A.M., FISHER, A.D., NEWPORT, D.J., RITCHIE, J. C., OWENS, M. J., DEVANE, C. L., STOWE, Z. N. (2006). Antidepressants in amniotic fluid: another route of fetal exposure. *Am J Psychiatry*, 163:145-7.
- LOUIK, C., LIN, A.E., WERLER, M.M., HERNANDEZ-DIAZ, S., MITCHELL, A. A. (2007). First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *New Engl J Med*, 356:2675-83.
- LOWENSTEIN, C.J., GLATT, C.S., BREDT, D.S., SNYDER, S.H. (1992). Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89(15):6711-5.
- LUPATELLI, A., SPIGSET, O., TWIGG, M.J., ZAGORODNIKOV, K., MARDBY, A.C., MORETTI, M.E., DROZD, M., PANCHAUD, A., HAMEENANTTLIA, K., RIETORD, A., GJERGIA JURASKII, R., ODALOVIC, M., KENNEDY, D., RUDOLF, G., JUCH, H., PASSIER, A., BJÖRNSDOTTIR, I., NORDENG, H. (2014). Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*, 4(2):e004365.
- MARIEB, E. (2000). *Essentials of Human Anatomy and Physiology*. 6rd Ed. Addison Welsey Longman Inc.
- MASKAR, Ü. (1982). Embryoloji, Ar Yayın Dağıtım, İstanbul.
- MESCHER, A.L. (2018). Junqueira's Temel Histoloji Atlas Kitap, 14. Baskıdan Çeviri, (Çev. Ed: Solakoğlu, S., ERDOĞAN, A.) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- MITCHELL, A.A., GILBOA, S.M., WERLER, M.M., KELLEY, K.E., LOUIK, C., HERNANDEZ-DIAZ, S. (2011). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008 *Am J Obstet Gynecol*, 205:51.e1-8.
- MOORE, K., PERSAUD, T. (2002). İnsan Embriyolojisi, 6. İngilizce Baskıdan Çeviri, (Çev. Ed: Yıldırım M., Dalçık H., Okar İ.), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- NEWPORT, D.J., STOWE, Z.N., NEMEROFF, C.B. (2002). Parental depression: animal models of an

- adverse life event. *Am J Psychiatry*, 159:1265-83.
- NOYAN, A. (2003) Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan Anonim Şirketi, Ankara.
- NULMAN, I., ROVET, J., STEWART, D.E., WOLPIN, J., GARDNER, H.A., THEIS, J.G. (1997). Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med*, 336:258-62.
- OLUKMAN, M., PARLAR, A., ORHAN, C.E., EROL, A. (2006). Drug use in pregnancy: one year's experience]. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 3(4):255-61.
- ORAY, N. (2014). Drug use in pregnancy, TATD Klinik Toksikoloji Sempozyumu, DEÜTF Acil Tıp Ad.
- OVALLE, W.K., NAHIRNEY, P.C. (2009). Netter Temel Histoloji, (Ç. Ed.: Müftüoğlu S., Kaymaz F., Atilla P.), Güneş Tıp Kitabevi, Ankara.
- PAKER, Ş. (1993). Histoloji, 2. Baskı, Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi.
- PATEL, V., PRINCE, M. (2006). Maternal psychological morbidity and lowbirth weight in India. *Br J Psychiatry*, 188:284-285.
- PATIL, A.S., KULLER, J.A., RHEE, E.H. (2011). Antidepressants in pregnancy: a review of commonly prescribed medications. *Obstet Gynecol Surv*, 66(12):777-87.
- PAULZEN M., GOECKE, T.W., STINGL, J.C., JANSSEN, G., STICKELER, E., GRÜNDER, G., SCHORETSANITIS, G. (2017). Pregnancy exposure to citalopram - Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 79(Pt B):213-219.
- PECKHAM, M. (2018). Bir Bakışta Histoloji, 1. Baskıdan Çeviri (Çev. Ed: Uyanıkgil, Y., Kuruş, M., Erbil, G.) İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- RAHI, M., HEIKKINEN, T., HARTTER, S., HAKKOLA, J., HAKALA, K., WALLERMAN, O., WADELIUS, M., WADELIUS, C., LAINE, K. (2007). Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity. *J Psychopharmacol*, 21:751-756.
- RAMOS, E., ORAICHI, D., REY, E. (2007) Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. *BJOG* 2007;114:1055-64.
- REIF, A., HERTARICH, S., STROBEL, A., EHLIS, A.C., SAUR, D., JACOB, C.P., WIENKER, T., TÖPNER, T., FRITZEN, S., WALTER, U., SCHMITT, A., FALLGATTER, A. J., LESCH, K. P. (2006). A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry*, 11(3):286-300.
- REIS, M., KALLEN, B. (2010). Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*, 40:1723-33.
- ROSS, M.H., PAWLINA, W. (2014). İlişkili Hücre Biyolojisi ve Moleküler Biyoloji, Bölüm 22, 6. İngilizce Baskıdan Çeviri (Çev. Ed.: Barış B.), Palme Yayıncılık, Ankara
- RUBIN, P.C. (1995). Prescribing in Pregnancy. London: BMJ Publishing.
- SADLER, T. (2011). Langman Medikal Embriyoloji, 11. Baskıdan Çeviri, Palme Yayıncılık, Ankara.
- SALTER, M., DUFFY, C., GARTHWAITE, J., STRIJBOS, P. J. (1995). Substantial regional and hemispheric differences in brain nitric oxide synthase (NOS) inhibition following intracerebroventricular administration of N omega-nitro-L-arginine (L-NA) and its methyl ester (L-NAME). *Neuropharmacology*, 34, 639-649.

- SCHENKER, S., YANG, Y., MATTIUZ, E., TATUM, D., LEE, M. (1999). Olanzapine transfer by human placenta. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26:691–697.
- SHINKAI T., OHMORI O., HORI H., NAKAMURA J. (2002). Allelic association of the neuronal nitric oxide synthase (NOS1) gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7(6):560-3.
- SIMON, G.E., CUNNINGHAM, M.L., DAVIS, R.L. (2002). Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry*, 159:2055-61.
- ŞEFTALİOĞLU, A. (1998). Genel & Özel İnsan Embriyolojisi, 3. Baskı, Tıp&Teknik Yayıncılık, Ankara.
- TALOS, F., ABRAHAM, A., VASEVA, A.V., HOLEMBOWSKI, L., TSIRKA, S.E., SCHEEL, A., BODE, D., DOBBELSTEIN, M., BRUCK, W., MOLL, U.M. (2010). p73 is an essential regulator of neural stem cell maintenance in embryonal and adult CNS neurogenesis. *Cell Death Differ*, 17(12):1816-29.
- TEKELİOĞLU, M. (2002). Özel Histoloji, İnce Yapı ve Gelişme, Antip A.Ş. Yayınları.
- THIPPESWAMY, T., MCKAY, J.S., QUINN, J., MORRIS, R. (2005). Either nitric oxide or nerve growth factor is required for dorsal root ganglion neurons to survive during embryonic and neonatal development. *Brain Res Dev Brain Res*, 154(2):153-64
- UNUR, E. (2017). Temel Anatomi Bölüm 7, 1.Baskı, Kıvılcım Kitapevi, Kayseri
- VAN GELDER, M.M.H.J., VAN ROOIJ, I.A.L.M., MILLER, R.K., ZIELHUIS, G.A., DE JONG-VAN DEN BERG, L.T.W., ROELEVELD, N. (2010). Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*, 16: 378–394.
- WADHWA, P.D., SANDMAN, C.A., PORTO, M., DUNKEL-SCHETTER, C. (1993). The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol*, 169:8588-65.
- WARKUS, E.L.L., MARIKAWA, Y. (2018). Fluoxetine Inhibits Canonical Wnt Signaling to Impair Embryoid Body Morphogenesis: Potential Teratogenic Mechanisms of a Commonly Used Antidepressant. *Toxicol Sci*, 165(2):372-388.
- YILDIRIM, M. (2000). İnsan Anatomisi, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- YOSHINO, Y., OCHI, S., YAMAZAKI, K., NAKATA, S., IGA, J.I., UENO, S. I. (2017). Endothelial nitric oxide synthase in rat brain is downregulated by sub-chronic antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)*, 234(11):1663-1669.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Gölcükte doğdum. İlk ve orta öğretimimi Ankara ilinde lise eğitimin ise Afyon ilinde tamamladıktan sonra 2010 yılında Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat fakültesinde Biyoloji Bölümünde eğitimime başladım. 2014 yılında lisans eğitimini tamamladım ve 2016 yılında pedagojik formasyon sertifikamı aldım. 2017 yılında yüksek lisans eğitimine başladıktan sonra bu alanda kendimi yetiştirmek için ulusal ve uluslararası kongrelere katıldım;

- Uluslararası Sözlü Bildiriler
 - o Murat Tosun, Tuğçe Aladağ, Esra Gökalp, Gökçen Gökçe Boraks kullanımına bağlı kan-testis bariyerinde görülen değişikliklerin histolojik değerlendirilmesi INES Uluslararası Kongresi, Alanya 2017
 - o Murat Tosun, Tuğçe Aladağ Gebelikte kullanılması zorunlu antipsikotik ilaçların embriyonik gelişim üzerine etkileri INES Uluslararası Kongresi, Alanya 2018
- Ulusal Makaleler
 - o Murat Tosun, Tuğçe Aladağ, Esra Gökalp, Gökçen Gökçe Boraks kullanımına bağlı kan-testis bariyerinde görülen değişikliklerin histolojik değerlendirilmesi. Kocatepe Tıp Dergisi 2018 (Kabul Edildi.)