

**T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GEBE RATLARDA SİPROFLOKSASİN  
KULLANIMININ FETAL BEYİN GELİŞİMİ  
VE MORFOLOJİK YAPI ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI;  
QUERCETİNİN OLASI KORUYUCU  
ROLÜNÜN BELİRLENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**ZÜMRÜT DOĞAN  
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. AYMELEK ÇETİN**

**MALATYA-2012**

**T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GEBE RATLARDA SİPROFLOKSASİN  
KULLANIMININ FETAL BEYİN GELİŞİMİ  
VE MORFOLOJİK YAPI ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI;  
QUERCETİNİN OLASI KORUYUCU  
ROLÜNÜN BELİRLENMESİ**

**ZÜMRÜT DOĞAN**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. AYMELEK ÇETİN**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
Tarafından 2011/163 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**MALATYA -2012**

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Anatomi Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Nihat EKİNCİ  
İnönü Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Murat ÖGETÜRK  
Fırat Üniversitesi

Üye: Doç.Dr. Alaadin POLAT  
İnönü Üniversitesi

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aymelek ÇETİN  
İnönü Üniversitesi

Üye: Yrd.Doç.Dr. Evren KÖSE  
İnönü Üniversitesi

ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ...../...../ 2012 tarih ve 2012 /..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanmasından sonlandırılmasına kadar, çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteklerini esirgemeksizin beni yönlendiren danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Aymelek ÇETİN'e, doktora eğitimim boyunca en iyi şekilde yetişmem için çabalayan bölüm başkanımız Prof. Dr. Nihat EKİNCİ'ye Anatomi Anabilim Dalı Hocalarıma ve tecrübeleri ile çalışmama ışık tutan Prof. Dr. Nigar VARDI'ya, Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na Doç. Dr. Hakan PARLAKPINAR'a, Doç. Dr. Aladdin POLAT'a, Yrd. Doç. Dr. Yavuz ŞİMŞEK'e, Yrd. Doç. Dr. Ali ÖZER'e biyokimyasal analiz kısımlarında bana laboratuvarlarını açan ve her an destek sağlayan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı çalışanları Dr. Fatma ÖZYALIN, Uzman Biyolog Nuran ŞİMŞEK, Kimyager Necmettin KELEŞ'e, İNÜTF-DEHÜM çalışanlarına ve Uzman Biyolog Mehmet Erman ERDEMLİ'ye, Biyolog Sezin DEMİRTAŞ'a sonsuz teşekkür ederim.

Akademik hayatta en zor anımda yanımda olan ve hep yol gösterici desteklerini arkamda hissettiğim, kendimi geliştirmekte örnek aldığım değerli hocalarım Prof. Dr. Meltem SERİN'e ve Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Yaşamımın her alanında ve her anında olduğu gibi eğitim hayatımda da destek ve sabırlarını esirgemeyen aileme, eşime, oğluma, arkadaşlarım Filiz ve Zeynep'e ayrıca teşekkür ederim.

**Bu projeye maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığına içtenlikle teşekkür ederim.**

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Üriner sistem infeksiyonları gebelikte en sık görülen infeksiyon grubudur. Otoriteler gebelikte asemptomatik bakteriüri saptandığında bunun tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Siprofloksasin gebelikte gereken durumlarda kullanılabilen florokinolon türevi bir antibiyotiktir.

Gebelikte siprofloksasin kullanılması gerektiği durumlarda fetus gelişimi üzerinde oluşabilecek malformasyonlara ve fetal beyin gelişimindeki hasarlara karşı yüksek antioksidan özelliğe sahip quercetin'in ne gibi bir etki yapacağını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde üretilen 250 gr ağırlığında 28 adet genç dişi Wistar albino türü rat kullanıldı. Ratlarda gebelik oluşturuldu. Gebe ratlar, kontrol, siprofloksasin, quercetin, sipro+quercetin olmak üzere dört gruba ayrıldı. Siprofloksasin grubuna gebeliğin 7.-17. günleri arasında günde 2 doz Siprofloksain (CİPRO 200mg\100 ml Flakon Biofarma İlaç. San. İstanbul) i.p 20 mg/kg olacak şekilde verildi. Quercetin grubuna Çalışma Süresince günlük (21 gün) 20 mg/kg quercetin (Quercetin dihydrate, %97, Alfa Aesar, German, CAS: 6151-25-3) mısır yağı içerisinde çözülerek oral gavaj ile verildi. Ratlar deney süresi boyunca ad-libitum beslendiler. Gebeliğin 20. gününde fetuslar sezeryan ile alındı. Gruplar arasında gelişim parametreleri, fetal beyin dokusunda lipid peroksidasyon ürünü MDA, antioksidan sistemler ve BDNF düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu verileri ile deney grubu verileri karşılaştırıldığında; uygulanan antibiyotik tedavisinin fetal gelişim parametrelerini baskılayarak fetal gelişimi bozduğu, fetal beyin dokusunda nöron yapılarında dejenerasyon ve hemorajik hasarlara yol açtığı, BDNF düzeyini belirgin ölçüde azalttığı, MDA düzeyini arttırdığı, antioksidan parametreler ve enzim düzeylerini etkilediği ortaya kondu. Bir flavonoid olan ve kuvvetli antioksidan özelliğe sahip quercetin, siprofloksasinin fetal gelişimi ve fetal beyin dokusundaki hasarlayıcı etkisini belli parametrelerde baskılamıştır.

**Sonuç:** Gebelikte siprofloksasin kullanımının doğru olmadığı kanaatinde olmakla birlikte eğer gebenin ve yavrunun stabilitesinin korunması açısından tedavi şartsa; antibiyotik kullanıldığı durumlarda quercetin gibi kuvvetli antioksidan takviye yapılmasını öneriyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Siprofloksasin, Quercetin, Rat Fetus, Fetal Beyin Gelişimi, Morfolojik Yapı.

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CIPROFLOXACIN, APPLIED ON PREGNANCY, ON FETAL RAT BRAIN DEVELOPMENT AND MORPHOLOGICAL STRUCTURE: POSSIBLE PROTECTIVE ROLE OF QUERCETIN

**Background:** During pregnancy, urinary infections frequently occur and, using of some pharmacological agents to treat urinary infections can cause several congenital malformations. The purpose of this study was to investigate the protective role of quercetin against to possible developmental brain damage owing to use of ciprofloxacin during the pregnancy.

**Material and Methods:** In our study, female *Wistar albino* strain (n=28) average 250 b.w. were used, and the rats were provided from Inonu University Faculty of Medicine, Center of Experimental Animal Research and Reproduction. Generated in rats pregnancy. Pregnant rats were randomly divided into four groups as control, ciprofloxacin, quercetin, ciprofloxacin+quercetin. Daily two doses (20mg/kg) ciprofloxacin was administrated intraperitonally in ciprofloxacin group within the 7<sup>th</sup> -17<sup>th</sup> days whereas quercetin was orally administrated in quercetin group at the same dose throughout the pregnancy. At the 20th day of pregnancy, fetuses were taken by caesarian intervention. Fetal development parameters, oxidative and antioxidant markers and BDNF of fetal rat brain were analyzed.

**Results:** When compared to control group, ciprofloxacin administration caused an impaired fetal devolopment, nueronal degeneration and hemorrhagic defects in the fetal rat brain. Ciprofloxacin administration significantly reduce the level of BDNF, increased levels of MDA, antioxidant parameters and enzyme levels were affected had been determined in the brain tissue. Quercetin administration supressed ciprofloxacin-induced changes in the fetal rat brain..

**Conclusions:** Our results suggest that ciprofloxacin administration during pregnancy appears to be detrimental in fetal rat brain. If antibiotic therapy is

obligatory, a strong antioxidant like quercetin may be used to counterbalance the negative effects of ciprofloxacin.

**Key Words:** Ciprofloxacin, Quercetin, Rat Fetus, Fetal Brain Development, Morphological Structure.



## İÇİNDEKİLER

<b>ONAY SAYFASI</b> .....	iii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iv
<b>ÖZET</b> .....	v
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ix
<b>SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xiv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	xvi
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	xviii
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>2.1 Fetusta Morfolojik Gelişim</b> .....	3
<b>2.2 Fetal Beyin Gelişimi</b> .....	4
<b>2.2.1 Sinir Sisteminin Kökeni</b> .....	4
<b>2.2.1.1 Nörolasyon: Nöral Tüpün Oluşumu</b> .....	8
<b>2.2.1.2 Beyin Gelişimi</b> .....	9
<b>2.2.2 Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (BDNF)</b> .....	9
<b>2.2.2.1 Nöronal Plastisite</b> .....	9
<b>2.2.2.2 Nörotrofik Faktörler</b> .....	10
<b>2.2.2.2.1 Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Nedir?</b> .....	10

<b>2.2.2.2.1.1</b> BDNF 'nin Etki Mekanizması .....	10
<b>2.3</b> Beynin Morfolojik ve Anatomik Yapısı .....	12
<b>2.3.1</b> Telensefalon .....	12
<b>2.3.2</b> Diensefalon .....	12
<b>2.3.3</b> Mesensefalon.....	13
<b>2.3.4</b> Pons .....	13
<b>2.3.5</b> Medulla Oblongata.....	13
<b>2.3.6</b> Serebellum.....	14
<b>2.4</b> Ratlarda Sinir Sisteminin Kökeni ve Anatomik Yapısı .....	14
<b>2.5</b> Konjenital Malformasyonlar .....	16
<b>2.5.1</b> Konjenital Malformasyonlara Neden Olan Faktörler .....	16
<b>2.5.1.1</b> Enfeksiyon Ajanları .....	17
<b>2.5.1.2</b> Radyasyon .....	17
<b>2.5.1.3</b> Hormonlar .....	17
<b>2.5.1.4</b> Maternal Diyabet.....	18
<b>2.5.1.5</b> Alkol ve Sigara Kullanımı .....	18
<b>2.5.1.6</b> Kimyasal Ajanlar ve Farmakolojik İlaçlar.....	18
<b>2.6</b> Üriner Sistem Enfeksiyonu .....	19
<b>2.6.1</b> Gebelikte Üriner Sistem Enfeksiyonları .....	19
<b>2.7</b> Kinolonlar ve Siprofloksasin.....	20
<b>2.7.1</b> Kimyasal Yapısı .....	21
<b>2.7.2</b> Etki Mekanizmaları.....	21

<b>2.7.3</b> Gebelikte Florokinolon Kullanımı .....	21
<b>2.8</b> Oksidatif Stres .....	22
<b>2.8.1</b> Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller.....	22
<b>2.8.1.1</b> Serbest Radikallerin Hücresel Yapılara Etkileri .....	23
<b>2.8.1.1.1</b> Membran Lipidlerine Etkileri .....	23
<b>2.8.1.1.2</b> Proteinler Üzerine Olan Etkileri.....	24
<b>2.8.1.1.3</b> Karbonhidratlar Üzerine Olan Etkileri.....	24
<b>2.8.1.1.4</b> Nükleik Asit ve DNA Üzerine Olan Etkileri .....	25
<b>2.8.1.2</b> Oksidatif Stresin BDNF ve Beyin Üzerine Olan Etkileri .....	25
<b>2.9</b> Antioksidan Maddeler.....	27
<b>2.9.1</b> Flavonoidler .....	27
<b>2.9.1.1</b> Yapıları ve Genel Özellikleri .....	27
<b>2.9.2</b> Quercetin .....	28
<b>2.9.2.1</b> Antioksidan Özellikleri .....	28
<b>3. YÖNTEM</b> .....	30
<b>3.1</b> Hipotez .....	30
<b>3.2</b> Araştırmanın Tipi .....	30
<b>3.3</b> Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü .....	30
<b>3.4</b> Deney Grupları.....	30
<b>3.5</b> Değerlendirme Yöntemi.....	32
<b>3.5.1</b> Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametreleri Değerlendirme Yöntemi .....	32
<b>3.5.2</b> Histolojik Değerlendirme Yöntemi.....	32

3.5.3 Biyokimyasal Analizler.....	32
3.5.3.1 Dokuların Biyokimyasal Analizlere Hazırlanması .....	32
3.5.3.2 Süperoksit dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Ölçümü .....	32
3.5.3.3 Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	33
3.5.3.4 Redükte Glutasyon (GSH) Miktarının Ölçümü.....	33
3.5.3.5 Malondialdehit Miktarının Ölçümü .....	33
3.5.3.6 Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	33
3.5.3.7 Protein Düzeylerinin Analizi.....	33
3.5.3.8 BDNF Düzeyinin Hesaplanması .....	33
3.5.4 İstatiksel analiz.....	33
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
4.1 Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametrelerinin Değerlendirilmesi .....	35
4.1.1 Gelişim Parametrelerine Ait Bulgular.....	38
4.1.1.1 Fetus Ağırlığının Karşılaştırılması.....	39
4.1.1.2 CRL Mesafesinin Karşılaştırılması .....	40
4.1.1.3 Plasenta Ağırlığının Karşılaştırılması .....	41
4.1.1.4 Fetal Beyin Ağırlığının Karşılaştırılması.....	42
4.2 Histolojik Değerlendirme.....	43
4.2.1 Kontrol Grubu .....	43
4.2.2 Quercetin Grubu.....	45
4.2.3 Siprofloksasin Grubu .....	46
4.2.4 Sipro + Quercetin Grubu .....	48

<b>4.3</b> Biyokimyasal Bulgular .....	50
<b>4.3.1</b> Grupların SOD Enzim Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	50
<b>4.3.2</b> Grupların GSH- PX Enzim Aktivitelerinin Karşılaştırılması .....	51
<b>4.3.3</b> Grupların GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	52
<b>4.3.4</b> Grupların CAT Enzim Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	53
<b>4.3.5</b> Grupların MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	54
<b>4.4</b> Fetal Beyin dokusunda BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	55
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	56
<b>5.1</b> Gelişim Parametreleri ve Histolojik Verilerin Karşılaştırılması.....	57
<b>5.2</b> Antioksidan Sistemlerin Karşılaştırılması.....	59
<b>5.2.1</b> Fetal Beyin Dokusunda SOD Enzim Aktivitesinin Karşılaştırılması .....	59
<b>5.2.2</b> Fetal Beyin Dokusunda GSH Düzeyinin, GSH-PX ve CAT Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesi .....	60
<b>5.2.3</b> Fetal Beyin Dokusunda MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	61
<b>5.3</b> BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	63
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	66
<b>KAYNAKLAR</b> .....	67
<b>EK 1.</b> Çalışmada kullanılan Rat Fetuslarına Ait Ağırlık, CRL mesafesi, Plasenta ve Beyin Ağırlık Ölçümleri .....	81
<b>EK 2.</b> Etik Kurul Onayı .....	84
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	85

**SİMGELER ve KISALATMALAR DİZİNİ**

- CRL: Tepe Oturma Noktası Ölçümü  
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı  
BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör  
NGF: Sinir Büyüme Hormonu  
NT-3: Nörotrofin 3  
NT-4: Nörotrofin 4  
Ras: Rat Sarkoma Virüsü  
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinaz  
Trk: Tirozin kinaz  
Grb: Growth factor receptor-bound protein  
Sos: Ras'ın Aktivatörü  
MAP: Mitojen Aktivatör Protein  
Bcl-2: Apoptosis İle İlişkili Protein  
BAD: Bcl-2 Associated Death Promotor Protein  
cAMP: Siklik Adenozinmonofosfat  
CREB: cAMP Cevap Elementi Bağlayıcı Protein  
Serin: Polar Yüksüz Amino Asit  
IUGR: İntra Uterin Gelişme Geriliği  
ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu  
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit  
RNA: Ribo Nükleik Asit  
ATP: ADenozin Trifosfat  
ROS: Reaktif Oksijen Türleri  
ROO<sup>•</sup>: Lipid Peroksil Radikali  
H<sup>•</sup>: Hidrojen Radikali  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen Peroksit  
HO<sub>2</sub><sup>•</sup>: Perhidroksi Radikal  
O<sub>2</sub>: Singlet Oksijen  
O<sub>2</sub><sup>•</sup>: Süperoksit Radikali

ONOOH: Peroksinitrit

H-E: Hemotoksilen Eozin

BSA: Sığır Serum Albumini

GSH-PX: Glutasyon Peroksidaz

GSH: Redükte Glutasyon

GSSG: Okside Glutasyon

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen Peroksit

CAT: Katalaz

MDA: Malondialdehit

TBA: Tiyobarbitürik asit

NADP: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (okside)

NADPH: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (redükte)

SOD: Süperoksit Dismütaz

NBT: Nitro Blue Tetrazolium

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Notokord uzantısının gelişimini gösteren çizimler.....	5
<b>Şekil 2.2.</b> Notokord uzantısının ileri gelişimi ile notokorda dönüşümü .....	6
<b>Şekil 2.3.</b> Nöral tüp ve nöral kristanın oluşumu .....	8
<b>Şekil 2.4.</b> İnsan ve rat beyin yapılarını gösteren şematik çizim.....	15
<b>Şekil 2.5.</b> Quercetin'in yapısı ve antioksidan özellik gösteren grupları. ....	28
<b>Şekil 4.1.</b> Kontrol grubunda 20 günlük fetusta normal gelişim. ....	35
<b>Şekil 4.2.</b> Quercetin grubunda 20 günlük fetusta normal gelişim. ....	36
<b>Şekil 4.3.</b> Siprofloksasin grubunda gebeliğin 20. gününde alınan fetusta gelişim bozukluğu.....	36
<b>Şekil 4.4.</b> Diğer siprofloksasin gruplarında da gebeliğin 20. gününde alınan fetuslarda görülen gelişim bozukluğu .....	37
<b>Şekil 4.5.</b> Siprofloksasin+Quercetin grubunda 20 günlük fetusta siprofloksasinin neden olduğu gelişimsel bozukluk görülmemesine rağmen, deride malformasyonlar. ....	37
<b>Şekil 4.6.</b> Gruplar arasında 20 günlük fetusta gelişim farkları. ....	38
<b>Şekil 4.7.</b> Fetus ağırlıklarının gruplara göre dağılımı. ....	39
<b>Şekil 4.8.</b> CRL mesafesinin gruplara göre dağılımı.....	40
<b>Şekil 4.9.</b> Plasenta ağırlıklarının gruplara göre dağılımı. ....	41
<b>Şekil 4.10.</b> Beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı .....	42
<b>Şekil 4.11.</b> Kontrol grubunda korteks serebride piamater ve lamina molekülerinin görünümü. ....	44



<b>Şekil 4.12.</b> Kontrol grubunda piramidal şekilli nöronlar ve nöron uzantıları.....	44
<b>Şekil 4.13.</b> Quercetin grubunda korteks serebride piamater ve lamina molekülarenin kontrol grubuna benzer olarak görülüyor.....	45
<b>Şekil 4.14.</b> Quercetin grubunda sağlam olarak izlenen nöronlar .....	45
<b>Şekil 4.15.</b> Siprofloksasin grubunda piamaterde izlenen hemorajik alanlar.....	46
<b>Şekil 4.16.</b> Siprofloksasin grubunda korteks serebrinin görünümü. ....	47
<b>Şekil 4.17.</b> Siprofloksasin grubunda bazı alanlarda belirgin olarak izlenen nöron kaybı.....	47
<b>Şekil 4.18.</b> Siprofloksasin grubunda koyu ve yoğunluğunu kaybetmiş dejenere nöronlar .....	48
<b>Şekil 4.19.</b> Siprofloksasin+quercetin grubunda korteks serebrinin görünümü.....	49
<b>Şekil 4.20.</b> Siprofloksasin+quercetin grubunda piramit görünümlü, sağlam izlenen nöronlar yanında bozuk ve yoğunlukları azalmış dejenere nöronlar .....	49
<b>Şekil 4.21.</b> Fetal beyin dokusunda SOD enzim düzeylerinin dağılımı .....	50
<b>Şekil 4.22.</b> Fetal beyin dokusunda GSH-PX enzim düzeylerinin dağılımı.....	51
<b>Şekil 4.23.</b> Fetal beyin dokusunda GSH düzeylerinin dağılımı.....	52
<b>Şekil 4.24.</b> Fetal beyin dokusunda CAT enzim düzeylerinin dağılımı .....	54
<b>Şekil 4.25.</b> Fetal beyin dokusunda MDA düzeylerinin dağılımı. ....	54
<b>Şekil 4.26.</b> Fetal beyin dokusunda BDNF düzeylerinin dağılımı. ....	55

**TABLULAR DİZİNİ**

<b>Tablo 4.1.</b> Deney gruplarının gelişim parametrelerinin dağılımı.....	39
<b>Tablo 4.2.</b> Nöron sayısının gruplara göre dağılımı.....	43
<b>Tablo 4.3.</b> Grupların beyin dokusunda SOD, GSHP-X ve GSH değerlerinin dağılımı.....	50
<b>Tablo 4.4.</b> Grupların beyin dokusunda CAT enzim sonuçları ve MDA değerlerinin dağılımı.....	53
<b>Tablo 4.5.</b> Grupların fetal beyin dokusunda BDNF düzeylerinin dağılımı.....	55

## 1. GİRİŞ

İnsan gelişimi erkek gamet hücresi spermatozon ile dişi gamet hücresi oositin birleşerek zigot oluşturması ile başlar ve insana dönüşür. Teratojenler insan gelişiminin tamamlandığı dönemlerde doğumsal hasarlara ve malformasyonlara neden olurlar (1).

1940'ların başına kadar, konjenital bozuklukların esas nedeni genetik faktörlere bağlansa da Gregg ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar sonucunda, hamileliğin erken dönemlerinde anneyi etkileyen çevresel faktörlerin de konjenital malformasyonlara neden olacağı ortaya konmuştur. Teratoloji alanındaki hızlı gelişmelere rağmen, insanlardaki konjenital malformasyonlar konusundaki bilgilerin artışı oldukça sınırlı kalmıştır (1).

Üriner sistem enfeksiyonları gebelikte en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan olup, ürotelyumun bakteriyel saldırıya karşı vermiş olduğu, genellikle bakteriüri ve piyürinin eşlik ettiği, enflamatuvar yanıt olarak adlandırılır (2, 3).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada gerek uygun şekilde tedavi edilmeyen asemptomatik bakteriürinin, gerekse de akut pyelonefritin erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve hatta perinatal ölüme yol açabileceği bildirilmiş ve bu çalışmalar meta-analizlerle desteklenmiştir (4, 5). Gebelerde asemptomatik bakteriüri saptandığında bunun antibiyotik ile tedavi edilmesi gerektiği bilinmektedir (6). Bu amaçla kullanılan florlanmış kinolonlar nalidiksik asite göre daha geniş antibakteriyel spektrumları, daha üstün farmakokinetik özellikleri, direnç gelişiminin daha yavaş olmasıyla yaygın klinik kullanım alanı bulmuşlardır (7, 8). Siprofloksasin de klinikte kullanılan 3. kuşak kinolonlar grubundadır (9). Florokinolon grubu ilaçların gebelik kategorisi C olup fetal etkisi ile ilişkili kontrollü insan ve hayvan çalışmaları bulunmamaktadır (10)

Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşiklerdir. En iyi tanımlanmış flavonoidlerden biri olan quercetin (3,5,7,3',4'- pentahidroksiflavon) sebze ve meyvelerde bulunan bir bileşiktir. Başlıca elma, soğan, brokoli, çilekgiller, bezelye

ve yeşil çayda bulunur. Quercetin, batı diyetinde 16 mg/gün ile flavonoidlerin en büyük bileşenini oluşturur ve diğer flavonoidlere göre antioksidan etkinliği oldukça güçlüdür (11–15).

Tüm bu veriler ışığında; gebelikte siprofloksasin kullanılması gerektiği durumlarda fetus gelişimi üzerinde oluşturabileceği konjenital anomalileri ve fetal beyin gelişimini morfolojik, histolojik, biyokimyasal açıdan değerlendirerek oluşabilecek hasarları inceledik. Gebelikte siprofloksasin kullanımına bağlı olarak fetusta oluşan gelişimsel malformasyonlara ve beyin gelişiminde oluşan hasarlara karşı kuvvetli antioksidan özelliği olan quercetini koruyucu olarak kullandık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. FETUSTA MORFOLOJİK GELİŞİM

İnsan gelişimi erkek gamet hücresi spermatozon ile dişi gamet hücresi oositin birleşerek zigot oluşturmaya anlamına gelen fertilizasyon ile başlar. Zigot bölünerek, hücre bölünmesi, göçü, büyümesi ve farklılaşması ile çok hücreli insana dönüşür (1).

3. ayın başından doğuma kadar süren ve bedenin hızla büyümesi; doku ve organların olgunlaşması ile karakterize olan intrauterin döneme fetal dönem denir. Embriyonun fetusa olan dönüşümü belirli aşamaları içerir. Fetal dönem süresince gelişim, birincil olarak vücudun gelişiminin yanı sıra doku, organ ve sistemlerin farklılaşması ile ilgilidir (16).

Fetus gelişimi 3 evrede değerlendirilebilir; Birinci evre; yaklaşık olarak gebeliğin ilk 18–20 haftasını içerir, hücrelerin hızlı mitozla beraber çoğalmasıyla karakterize olup hücreler sayıca artar. İkinci fazda (20–28 gebelik haftası arası) hiperplazi ve hipertrofi bir arada olur. Üçüncü evrede ise; (28 gebelik haftası sonrası) hücre büyüklüklerinde artış, kas ve konnektif doku birikimi vardır (17).

Fetus gelişimi genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında olup fetal gelişimin değerlendirilebilmesi için birinci ön koşul gebelik haftasının doğru olarak bilinmesidir. Gebelik haftasının belirlenmesinde ise en etkili yöntem; trimestirdeki ultrasonografik değerlendirmeler, tepe-oturma noktası (CRL) ölçümü, fetal biyometrik ölçümlerdir (17).

Fetal dönemde fetusun yaş tayini için kullanılan en önemli ölçüt boydur. Fetusun boyu, CRL veya ayakta durma yüksekliğini veren tepe-topuk mesafeleri ölçülerek bulunur. Bu ölçümler, daha sonra hafta ve lunar ay olarak verilen fetusun yaşı ile karşılaştırılır (16).

Fetus büyüme ve enerji üretimi için bazı maddelere ihtiyaç duyar. Gazlar ve gıdalar plasental zarlar yoluyla anneden fetusa serbest olarak geçerler. Büyüme ve fetal metabolizma için gerekli temel enerji kaynağı glukozdur. Ayrıca aminoasitlere de ihtiyaç duyulur. Bu maddeler anne kanından fetusa plasental zar yoluyla geçerler. Glukoz metabolizması için gerek duyulan insülin, fetal pankreas tarafından

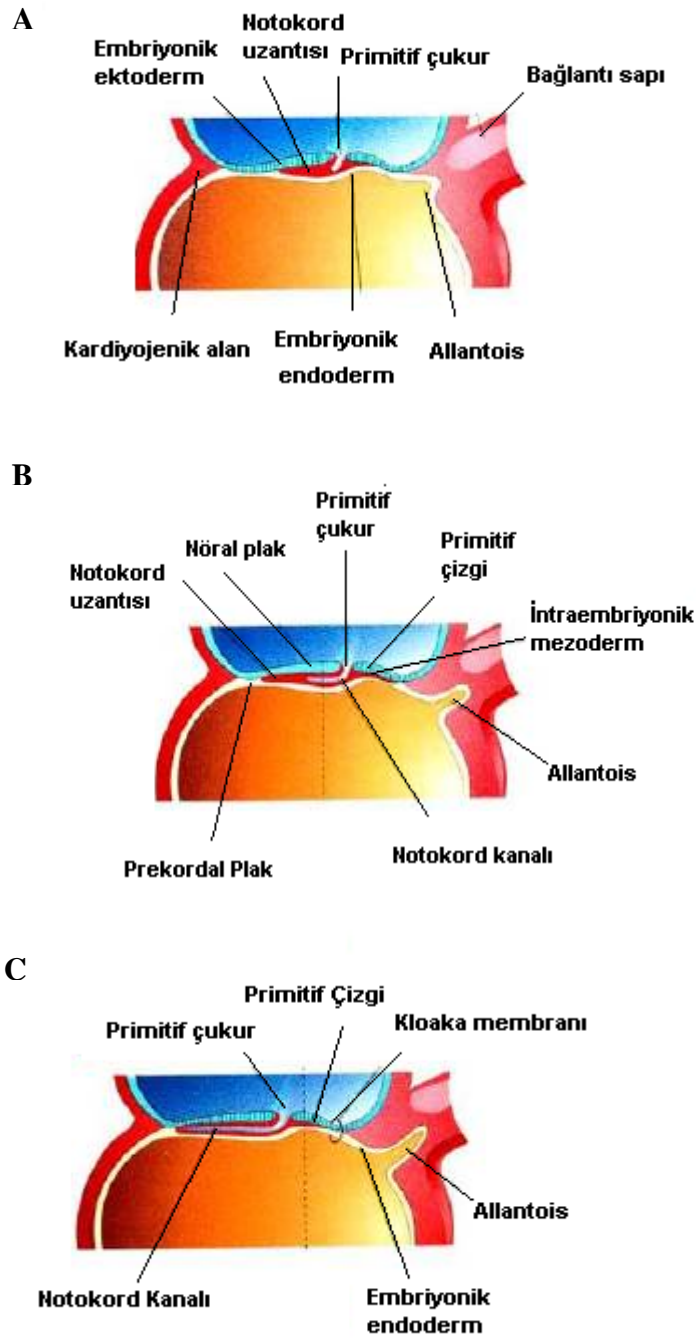
salgılanır. İnsülin, insan büyüme hormonu ve bazı küçük polipeptidlerin fetal büyümeyi uyardıklarına inanılır (1).

## 2.2. FETAL BEYİN GELİŞİMİ

**2.2.1. Sinir Sisteminin Kökeni:** Sinir sistemi nöral plaktan gelişir. Notokord ve paraksiyal mezoderm nöral plağa farklılaşmak üzere üzerindeki ektodermi uyarır. Nöral plaktan nöral katlantılar, nöral tüp ve nöral krista oluşur. Nöral tüp MSS'ne farklıdır. Nöral krista ise periferik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi'nin büyük kısmını yapan hücreleri oluşturur (18).

Nörolasyon olarak bilinen bir süreç olan nöral plak ve nöral tüp oluşumu 4. haftanın başında (22–23. günler) başlar. Nöral katlantıların kaynaşması kranial ve kaudal yönde her iki uçta da sadece küçük bir açıklık kalıncaya kadar ilerler. Kranial açıklık (rostral/anterior nöropor) 25. günde kapanırken kaudal/ posterior nöroporun kapanması 2 gün sonra olur. Nöral tüpün duvarları beyin ve medulla spinalisi oluşturmak üzere kalınlaşır. Nöral kanal; beynin ventriküler sistemi ve medulla spinalis'in kanalis sentralis'ini yapar (18).

Bazı mezenşimal hücreler primitif düğüm ve çukurdan kraniale doğru göç eder ve orta çizgide notokord uzantısı denen hücrel bir kordon oluşturur (Şekil 2.1. A-B). Bu uzantıda kısa zamanda bir lümen, notokord kanalı oluşturur (Şekil 2. 1. B-C). Notokord uzantısı ektoderm ve endoderm arasında kraniale doğru, silindirik endodermal hücrelerden oluşan küçük yuvarlak bir alan olan prekordal plağa ulaşana kadar ilerler. İçi boş olan çubuk şeklindeki notokord uzantısı daha fazla ilerleyemez; çünkü prekordal plak üstündeki ektoderme sıkıca yapışıktır. Bu kaynaşmış tabakalar ileride ağız boşluğunun gelişeceği orofarengial membranı oluşturur (Şekil 2.2. B). Primitif çizgideki bazı hücreler notokord uzantısının her iki tarafında kraniale doğru ve prekordal plak çevresine göç eder. Burada kardiyojenik alanda, üçüncü haftanın sonunda gelişmeye başlayan kalp; primordiyumunu oluşturacak olan kardiyojenik mezodermi yapmak üzere birleşirler. Primitif çizginin kaudalinde ileride anüsün gelişeceği dairesel bir alan olan kloaka membranı bulunur (Şekil 2.1.C - B) (16).



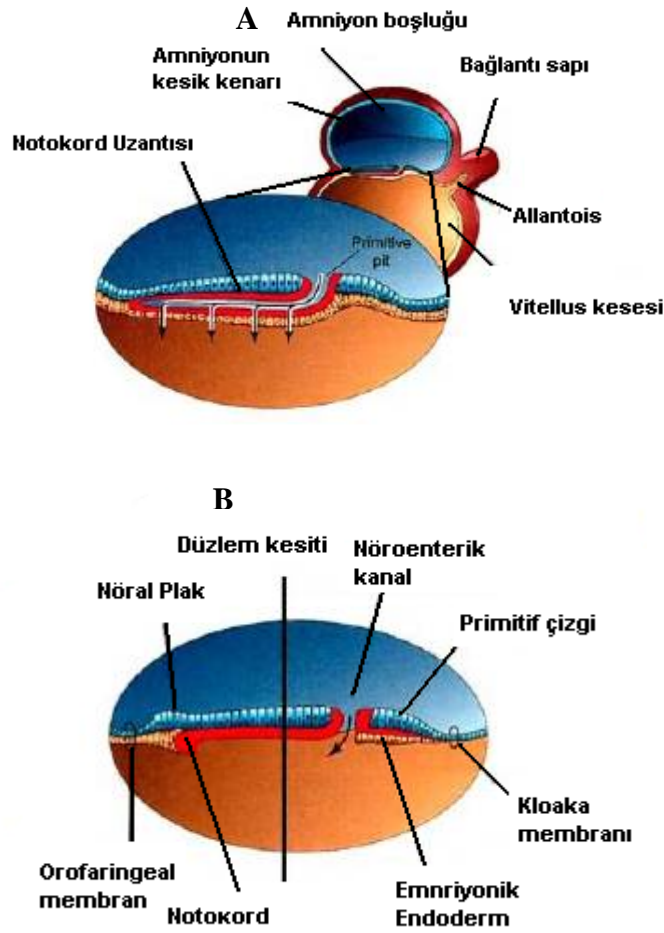
**Şekil 2.1.** Notokord Uzantısının gelişimini gösteren çizimler (19).

Notokord;

- Hücresel bir çubuktur.
- Embriyonun primordiyal eksenini belirler ve embriyoya diklik verir.
- Aksiyal iskeletin (Kafa ve omurga kemikleri) gelişimi için temel oluşturur.

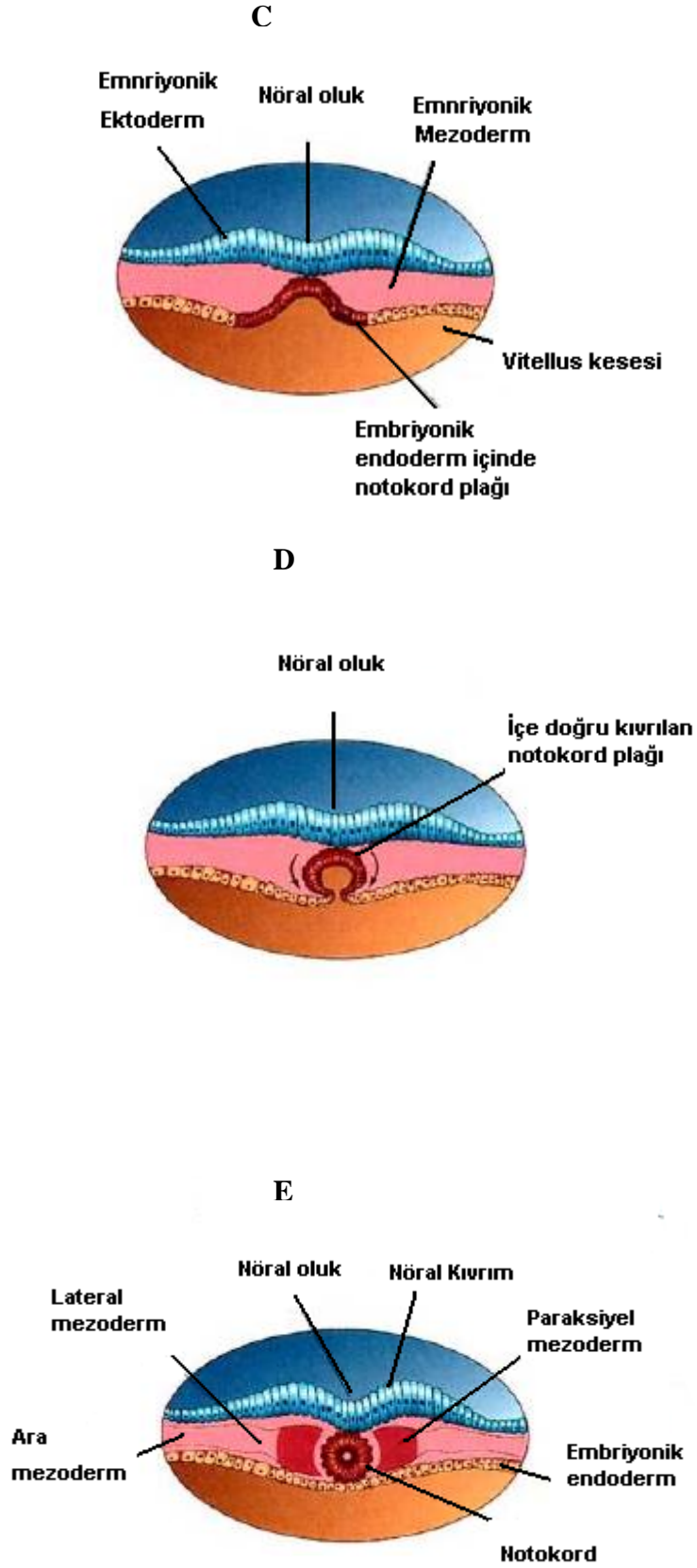
- İleride omur cisimlerinin oluşturacağı yeri belirler.

Notokord etrafında, orofarengial membrandan primitif düğüme kadar uzanan omurga oluşur. Omur cisimleri oluştuğça notokord dejenere olur ve kaybolur, yalnızca her bir intervertebral diskin nukleus pulposusu içinde varlığını sürdürür. Üstünde uzanan embriyonik ektodermin kalınlaşmasını ve merkezi sinir sisteminin primordiumu olan nöral plağın (Şekil 2.2. A-C) oluşumunu uyarır (16).



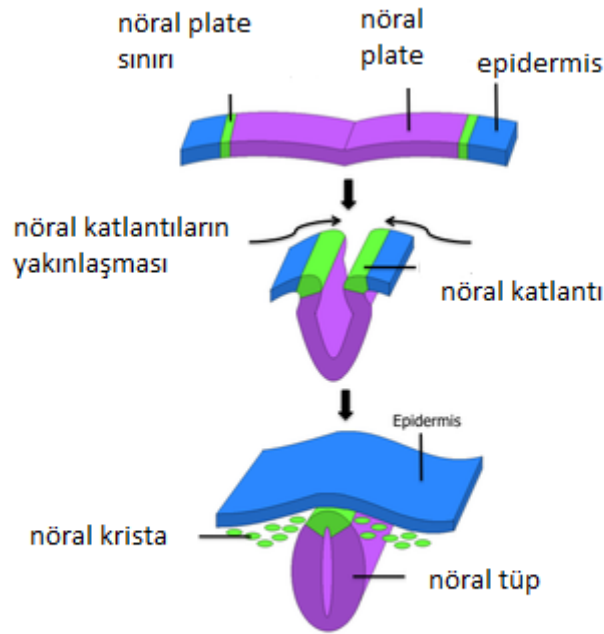
Şekil 2.2. Notokord uzantısının ileri gelişimi ile notokorda dönüşümü (19).





**Şekil 2.2.** Notokord Uzantısının ileri gelişimi ile notokorda dönüşümü (Devam).

**2.2.1.1. Nörolasyon (Nöral Tüpün Oluşumu):** Notokord gelişince üzerindeki ektodermi indükleyerek kalınlaşmasına ve uzun, kalınlaşmış nöroepitelyal hücrelerden oluşan nöral plak adı verilen yapının oluşumuna neden olur. Nöral plağın ektoderminden merkezi sinir sistemi gelişir. Notokord uzadıkça nöral plak genişler ve kraniale doğru orofarengial membrana kadar ilerler (Şekil 2.2.B). Yaklaşık 18. günde nöral plak, merkez eksenini boyunca invajine olarak her iki yanında nöral kıvrımların bulunduğu orta çizgide longitudinal olarak uzanan nöral oluğu oluşturur (Şekil 2.2.D-E). Nöral kıvrımlar embriyonun kranial ucunda daha kabarık görünümündedir, bu da beyin gelişiminin ilk belirtisidir. Üçüncü haftanın sonunda nöral kıvrımlar birbirine doğru yaklaşıp birleşmeye başlar ve nöral plak nöral tüpe dönüşür (Şekil 2.3.). Nörolasyonun dördüncü haftasında tamamlanır (20).



**Şekil 2.3.** Nöral tüp ve nöral kristanın oluşumu (21).

Nöral kıvrımlar nöral tüpü oluşturmak üzere birleştikçe her bir kıvrımın kenarı boyunca uzanan bazı nöroektodermal hücreler epitelyum ile olan ilgilerini ve komşu hücrelerle olan bağlantılarını kaybederler. Nöral tüp yüzeyel ektoderminden ayrılınca nöral krista hücreleri nöral tüpün her iki yanına dorsolateral yönde göç eder.

Bu hücreler daha sonra nöral tüp ile üzerinde uzanan yüzey ektodermi arasında, yassılaştırmış düzensiz bir kitle şeklinde nöral kristayı oluştururlar (Şekil 2.3). Bu hücrelerin birçoğu çeşitli yönlerde göç ederek mezenşim içinde dağılır. Nöral krista hücreleri spinal gangliyonlar ve otonomik sinir sistemi gangliyonları gibi çeşitli hücre tiplerine farklılaşır. V, VII, IX ve X. kranial sinirlerin gangliyonları da kısmen nöral krista hücrelerinden köken alır. Nöral krista hücreleri aynı zamanda periferik sinirlerin kılıfını ve beyin ile medulla spinalisin örtülerini oluşturur (22).

**2.2.1.2. Beyin Gelişimi:** Beyin, 4. somit çiftinin kranialindeki nöral tüpten gelişir. Nöral katlantıların tamamen birleşmesinde önce; gelişen nöral tüpün rostral ucunda üç farklı kesecik görülür. Rostralden caudale, 3 primer beyin keseciği ön beyin (prosensefalon-forebrain), orta beyin (mesensefalon- midbrain) ve arka beyin (rhombensefalon-hindbrain)'dir. 4. haftanın başlamasıyla ön beyin telensefalon ve diensefalon olmak üzere; iki sekonder beyin kesecikleri-veziküllerine ayrılır. Arka beyin de 5. haftada metensefalon ve miyelensefalona ayrılır (16, 23, 24).

## **2.2.2. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (BDNF)**

**2.2.2.1. Nöronal Plastisite:** İnsanlarda nöronal migrasyon gebeliğin ilk haftalarında başlar ve ikinci trimesterin sonunda nöronların büyük kısmı oluşur. Doğum sonrasında altı yaş civarına kadar sinaps oluşumu oldukça hızlıdır. On dört yaşından sonra sinaps oluşumu, nöronal yenilenme ve onarım hızı azalmaya başlar (25).

Plastisite terimi Yunanca da “plaistikos” kelimesinden kaynaklanır; biçimlendirmek, şekil vermek anlamına gelir (26). Nöroplastisite ise çeşitli iç ve dış uyaranlara bağlı olarak beyindeki nöronların ve bu nöronların oluşturduğu sinapsların özellikleri ve işlevlerindeki değişiklikler olarak tanımlanabilir. Oluşan değişiklikler tek bir nöron ile sınırlı kalmayıp sinaps düzeyine ulaşmışsa oluşan bu uyuma yönelik değişiklik ‘sinaptik plastisite’ olarak adlandırılabilir. Sinir sisteminin uyumunda, sinaptik etkinliğin değişebilmesi rol oynar. Temel anlamıyla nöroplastisite santral sinir sisteminin değişimlere uyum gösterebilme yeteneğidir (27, 28).

**2.2.2.2. Nörotrofik Faktörler:** Nörotrofinler nöronal plastisite açısından önem taşıyan hücre içi faktörlerdir. Birçok nörotrofin bildirilmiştir: BDNF, NGF, NT-3, NT-4. Nörotrofinlerin merkezi sinir sisteminde hücre ölümünün (apoptozis) programlanmasında ve yürütülmesinde önemli rolleri vardır. Çeşitli iç ve dış nedenlere bağlı olarak azalma gösterdiklerinde beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanacak biyolojik olaylar zinciri tetiklenir (25, 29).

#### **2.2.2.2.1. Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) Nedir?**

BDNF sinirlerin büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir protein olup nöronların gelişimi, öğrenme ve hafızada anahtar moleküldür (29). Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarını sürdürmesinde rol oynar (30). Noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini güçlendirip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (31 - 33).

Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve korteks serebridir (27).

Yapılmış olan bir çalışmada; fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişmenin arttığı gözlenmiştir (34). Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybı gelişmediği gözlenmiştir (35).

Elde edilen bu sonuçlar BDNF'nin nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve nöroplastisite ile ilişkisi olduğu görüşünü desteklemektedir (28).

**2.2.2.2.1.1. BDNF 'nin Etki Mekanizması:** BDNF'nin en önemli işlevsel özelliği; nöronları koruması ve nöron hayatta kalımını sağlamasıdır (36). BDNF kendi tirozin kinaz reseptörüne bağlanır ve Ras/ MAPK ve fosfotidilinozitol-3P kinaz/Akt yolak reaksiyonlarını kapsayan bir dizi büyüme ve hayatta kalımı tetikleyen hücre içi sinyal yolaklarını uyarabilir (25).

Trk'nin (bir nörotrofin reseptörü olan tirozin kinaz) ekstrasellüler kısmında nörotrofin için ligand-bağlayıcı bölge, sitoplazmik kısmında ise bir protein tirozin kinaz bulunur. BDNF Trk reseptörüne bağlandığında protein kinaz aktive olur ve Grb, Sos gibi birleşecek proteinleri yakınına çeker, bunu küçük bir G proteini olan Ras'ın aktivasyonu izler. Aktive olmuş Ras bir seri proteinin fosforilasyonunu başlatır. Raf adlı bir protein kinazı aktive eder, bu da başka bir protein kinaz olan MAP (MitojenAktivatör Protein) kinaz kinazı aktive eder. MAP kinaz kinaz da MAP kinaz adlı başka bir protein kinazı aktive eder. Bu da pek çok substrat proteinlerini fosforile etmek suretiyle önemli bir proapoptotik protein olan Bcl-2 ile ilişkili ölüm destekleyici protein (BAD: Bcl-2 associated death promotor protein) üretiminin durması ve temel antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunun artması yoluyla apoptozu inhibe etmektedir. BAD apoptotik sürecin içinde yer almaktadır ve bu sürecin durması ve yavaşlaması hücrenin zarar görmesini engellemektedir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında cAMP yanıt elemanı bağlayan protein (CREB-cAMP response element binding protein) önemli role sahiptir. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla, yetişkinlerde nöral devrelerin yeniden düzenlenmesini gerçekleştiren sinaptik plastisitede rol alırlar (25, 37).

Bir nöronun yaşamına devam etmesi için gerekli olan en önemli gereksinim, o nöronun uyarı alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarı almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz izlenmektedir. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenmektedir. Alınan uyarılarla beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta hem de proapoptotik protein olan BAD yapımını engellemektedir. BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB proteini aynı zamanda antiapoptotik olan Bcl-2 seviyesini de arttırmaktadır. CREB fosforilasyonunun engellenmesiyle apoptoz tetiklenir (25, 37–40)

Nöronal aktivite, BDNF gen transkripsiyonunu, BDNF mRNA'nın dendritlere transportunu ve sinaptik aralığa BDNF proteininin salınımını stimule etmektedir. BDNF, hipokampal ve kortikal nöronların yanı sıra bazal ön beyindeki kolinerjik nöronların hayatta kalımına da etkili olmaktadır (41).

### 2.3. BEYNİN MORFOLOJİK VE ANATOMİK YAPISI

Beyin, düşünebilme, hafıza ve şuurluluk gibi fonksiyonların yanısıra çevredeki uyarıları alma ve bunları değerlendirme, motor aktiviteyi sağlama, endokrin ve somatik fonksiyonlar ile organların düzenli çalışmasını kontrol etmek gibi birçok göreve sahiptir (42). Postembriyonik dönemde beyin; telensefalon, diensefalon, mesensefalon, pons, medulla oblongata ve serebellum olmak üzere altı ana bölümde sınıflandırılmıştır (43).

**2.3.1. Telensefalon:** Beynin en geniş kısmı olan telensefalon iki hemisferden oluşur. Serebral hemisferler, fissura longitudinalis cerebri ile birbirlerinden ve fissura transversa cerebri ile de serebellumdan ayrılır. Bu iki hemisferi birbirine ortada corpus callosum bağlar. Her bir serebral hemisfer, korteks serebri denilen milyarlarca aktif nöron içeren gri maddeden, nöron uzantılarının bulunduğu beyaz cevherden ve beyaz cevher içine yerleşmiş bazal ganglionlardan oluşur (44). Bazal ganglionların başlıcaları nuc. caudatus, nuc. lentiformis, claustrum ve corpus amygdaloideum ile nuc. subthalamicus ve substantia nigra'dır (42). Beyin hemisferlerinin yüzeyinde gyrus denilen çıkıntılı kıvrımlar ve bu çıkıntıların arasında sulcus denilen yarıklar vardır. Bu sulculara göre hemisferler; frontal, parietal, occipital, temporal, insular ve limbic loblardan oluşur. Limbic lob aslında ayrı bir lob değildir, fakat limbic sisteme ait kortikal yapılar içerdiğinden dolayı ayrı bir lob olarak sınıflandırılmıştır (45).

**2.3.2. Diensefalon:** Beyin hemisferleri tarafından örtülü olan diensefalon; epitalamus, metotalamus, hipotalamus, talamus ve subtalamus olmak üzere beş bölümden meydana gelir (46).

Epitalamus; diensefalonun üst kısmının arka bölümünde ve talamusun arka-üst tarafında bulunur. Trigonum habenulae, glandula pinealis, commisura posterior ve stria medullaris thalami'den oluşur. Birçok çekirdekten oluşan talamus, diensefalonun en büyük (3/5) kısmını meydana getirir (45).

Talamus, koku duyusu impulsarı hariç tüm duyu impulslarının kortekse gitmeden önce toplandığı önemli bir merkezdir (42). Hipotalamus; diensefalonun ventral kısmında yer alır (47). Otonom sistem ile endokrin sistemi kontrol eder ve

entegrasyonunu sağlar (42). Subtalamus; mesensefalon'un tegmentum kısmı ile talamus arasında uzanan bir geçiş bölgesidir (46). Motor yolların ara istasyonu olup ekstrapiramidal sistemde görev yapar. Talamus'un arka tarafında bulunan corpus geniculatum mediale ve corpus geniculatum laterale'ye metotalamus adı verilir. Corpus geniculatum mediale işitme, corpus geniculatum laterale de görme ile ilgili impuls ileten lifler taşır (42).

**2.3.3. Mesensefalon:** Beynin en küçük parçası olan mesensefalon; pons ile diensefalon arasında yer almaktadır. Üçüncü ve dördüncü ventrikülleri birbirine bağlayan aquaeductus cerebri mesensefalon'un ortasından geçer (47). Mesensefalon'un ventral yüzünde sağda ve solda pedunculus cerebri yerleşmiştir (45). Mesensefalon'un arka tarafında dört tane yuvarlak çıkıntıdan oluşan lamina quadrigemina bulunmaktadır. Bunlardan üstekilere colliculus superior, alttakilere ise colliculus inferior denir. Colliculus superior'lar daha büyüktür ve görme reflex merkezi, colliculus inferiorlar ise daha küçük olup işitme reflex merkezlerini oluştururlar (42, 47).

**2.3.4. Pons:** Medulla oblongata'nın üst, mesensefalon'un ise alt kısmında yer alır. Pons iki bölümden oluşur. Birinci bölümü, bazı kranial sinir nukleuslarını (V, VI, VII, VIII), formatio reticularis'in bir bölümünü ve inen-çıkan yolları içeren tegmentum pontisi meydana getirir. İkinci bölümü, nuclei pontis, fibrae pontis transversae ve fibrae pontis longitudinales'i içeren pars basilaris pontis'tir (45). Bazı kranial sinir nukleuslarının ve inen-çıkan yolların burada bulunması pons'un önemli bir fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir (42).

**2.3.5. Medulla Oblongata:** Beyin sakının en alt kısmında bulunan medulla oblongata, medulla spinalis, pons ve serebellum arasında yer alır (45). Medulla oblongata'nın ventral yüzeyinde corticospinal yolları içeren pyramis, nucleus olivaris inferior'u içeren oliva ile 9., 10., 11. ve 12. kranial sinirlerin nukleusları bulunur. Dorsal yüzeyinde ise tuberculum gracile, tuberculum cuneatum ve fossa rhomboidea bulunmaktadır (43).

**2.3.6. Serebellum:** Fossa cranii posterior'da, pons ve medulla oblongata'nın üst-arka kısmında bulunur. Serebellum beynin ikinci büyük kısmıdır. Pons ve medulla oblongata ile birlikte 4. ventrikül'ü çevreler. Lobus occipitalis ile aralarında tentorium cerebelli bulunur. Hemisferium cerebelli denilen iki tane yan lob ile bunları ortada birbirlerine bağlayan vermis cerebelli'den oluşur (42).

## **2.4. RATLARDA SİNİR SİSTEMİNİN KÖKENİ VE ANATOMİK YAPISI**

Galenin ilk denemelerinden bugüne deneysel çalışmalar klinik hekimliğe yol gösterici olmuştur. Tüm laboratuvar hayvanları arasında ise rodentler (kemirgenler) biyomedikal araştırmalar için en çok tercih edilen hayvanlardır (48,49).

Ratın ve insanın embriyonik gelişimi arasındaki en önemli fark gebelik süresidir. Bu süre ratlarda 21–22 gün, insanlarda ise yaklaşık 267 gündür. Fertilizasyon ve blastula safhası benzerlik gösterir (50). Ratlarda intrauterin hayatın 8-14. günleri organogenez dönemi olarak bildirilmiştir (51).

Ratlarlarda somit oluşumu 9. günün sonunda ve 10. günde başlar ve her gün yeni somitlerin ilave olmasıyla artarak 16. günde tamamlanır. Yaklaşık 65 somitin, 4'ü oksipital, 8'i servikal, 13'ü torakal, 6'sı lumbal, 4'ü sakral, 30'u kaudal bölgede bulunur (52). Ratlarda karakteristik olarak spinal cord, dorsal yarığın alt kısımlarında pyramidal şekilli corticospinal iplikler içerir. Öte yandan, rat omuriliğinin organizasyonu diğer memeli türleri ile benzerdir ve 8 servikal, 13 torakal, 6 lumbal ve 4 sakral segmentten oluşur. Erişkin bir erkek ratta 113–125 mm uzunluğunda yaklaşık 0,7 gr ağırlığındadır (53,54). Rat embriyosunun 12,5 günlükken bütün organlarının belirgin olduğu belirtilmiştir (52).

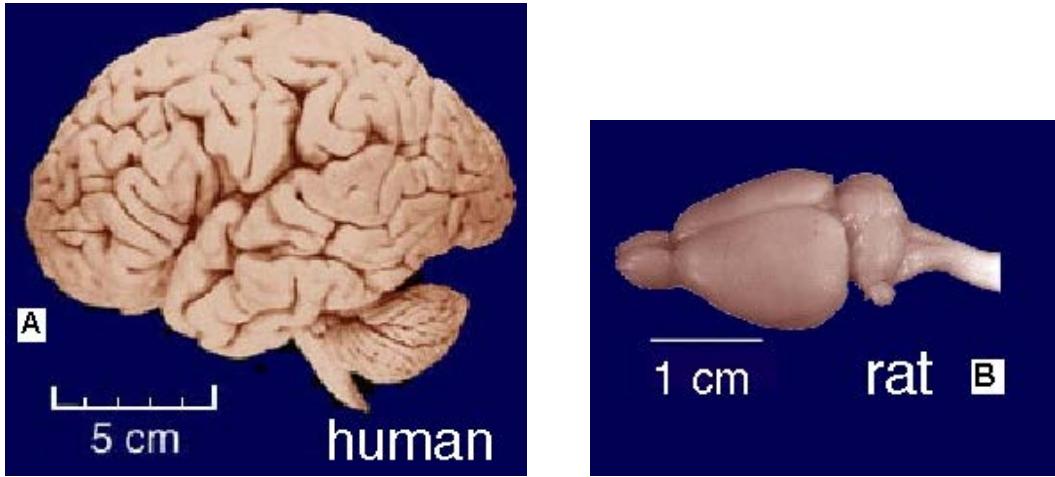
Ratlarda da insanlarda olduğu gibi beyin; ön beyin (prosencefalon-forebrain), orta beyin (mesencefalon- midbrain) ve arka beyin (rhombencefalon-hindbrain) oluşturacak şekilde bölümlere ayrılır. Beynin en büyük kısmı olan ön beyin, diensefalon ve telensefalon olarak iki alt bölümde incelenir. İki büyük serebral hemisferden oluşan telensefalon beynin en büyük kısmını oluşturur ve erişkin bir ratta 278 mm<sup>2</sup> kadar yüzey alanına sahiptir. En dikkat çeken iki özelliği; lisencephalos (gyrus ve sulcuslar bulunmaz), yani kıvrımları olmayan düz yapıda olması ve bulbus olfactoriusların oldukça büyük olmasıdır. Kortikal gri madde



miktarı ise çok azdır. Ratlarda optic chiasma beyin tabanında bulbus olfactoriusların hemen caudalinde bulunur (54, 55).

Serebellum bol kıvrımlı bir görünüştür. Orta, ortanın iki yanında birer yan lob ve bunların dış yanlarında kafatasının periotik kapsülün içinde yer alan parafloküler loblar olarak 5 ayrı bölümden oluşur. Parafloküler loblar kemirgenlere has bir özelliktir ve içine yerleştiği periotik kapsül petros kemiğin uzantısıdır (Şekil 2.4), (54).

Beyin ventrikülleri insandakine benzer özelliktedir. İnsanlarda olduğu gibi 12 çift cranial sinirleri vardır (54).



**Şekil 2.4.** İnsan ve rat beyin yapılarını gösteren şematik çizim A) gyrus ve sulcuslar belirgin, B) Rat beyni için tipik olan lisencephaloz görülmekte, beynin ön bölümünde belirgin halde görülen bulbus olfactoriuslar (56).

## 2.5. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

Doğumsal anomaliler, doğumsal defektler ve malformasyonlar, doğumda var olan gelişimsel bozuklukları tanımlamak için günümüzde kullanılan terimlerdir (16).

Bazı ilaçlar ve kimyasal maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında placentadan fetal dolaşıma geçerek fetusta malformasyonlara veya ölüme kadar gidebilen kalıcı bozukluklara neden olurlar. Bu duruma teratogenezis adı verilir. Teratogenezis oluşturan ilaç ve diğer etkenlere teratojen veya teratojenik maddeler denilir. Bu maddelerin yaptığı konjenital malformasyonları inceleyen bilim dalına ise teratoloji adı verilmiştir (1, 16).

Canlı doğan bebeklerin yaklaşık olarak %2-3'ü bir veya daha fazla konjenital malformasyona sahiptir. Birinci yılın sonunda doğumda fark edilmeyen malformasyonların da ortaya çıkması ile bu değer iki katına çıkmaktadır (1).

Fetusun boy ve ağırlık olarak büyümesi genetik olarak belirlenirse de çevresel faktörlerin de etkisinin oldukça önemli olduğu bilinir (1). Maternal, fetal ve çevresel etkenler gibi birçok faktör prenatal büyümeyi etkileyebilir. Genelde gebelikte alkol tüketimi, sigara içilmesi ve ilaç kullanımı gibi faktörler intrauterin gelişme geriliği oluşmasına (IUGR) ve küçük bebeklerin meydana gelmesine neden olur (16).

Fetusun teratojenlere duyarlılığının en fazla olduğu dönem organogenez dönemidir. Gebeliğin bu döneminde alınan belirli bir ilaç ya da risk faktörü, alındığı güne göre farklı yerlerde farklı bozukluklara yol açar. Gebe ratlarda kritik devre özellikle gebeliğin 7.-9. günleridir. İnsan embriyosu gebeliğin ilk üç ayı zarfında ilaç ve diğer teratojenik etkenlere fazla duyarlıdır. Bu dönemin ötesinde gerek kimyasal etkenler gerekse diğer etkenler, genellikle önemli bir malformasyon yapmaksızın sadece embriyonun intrauterin dönemdeki genel gelişiminde veya embriyonun herhangi bir organının gelişmesinde gerilik ya da görev bozuklukları oluşturabilirler (52, 57)

**2.5.1. Konjenital Malformasyonlara Neden Olan Faktörler:** 1940'ların başına kadar, konjenital bozuklukların esas nedeni genetik faktörlere bağlanmıştır. Gregg ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalar sonucunda, gebeliğin erken

dönemlerinde anneyi etkileyen kızamıkçığın embriyoda anomalilere neden olduğunun saptanması ile çevresel faktörlerin de konjenital malformasyonlara neden olabileceği ortaya konmuştur (1). Teratoloji alanındaki hızlı gelişmelere rağmen, insanlardaki konjenital malformasyonlar konusundaki bilgilerin artışı oldukça sınırlı kalmıştır. Bu gün insanlarda bilinen malformasyonların yaklaşık %10'unun çevresel faktörler, %10'unun genetik ve kromozomlara bağlı etkenler, %80'inin ise genetik ve çevre faktörlerinin karşılıklı etkileşimi sonucu olduğu tahmin edilmektedir (1, 16, 19).

**2.5.1.1. Enfeksiyon Ajanları:** Kızamıkçık, sitomegalovirus, Herpes simpleks virüsü, Toxoplasma gondii, boğmaca, hepatit, polio, suçiçeği, eko virüs ve sfiliz gibi enfeksiyon ajanlarının malformasyonlara neden olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (58, 59).

**2.5.1.2. Radyasyon:** X-ışınlarının teratojenik etkisi yıllardan beri bilinmekte olup yüksek doz röntgen ışınları ile karşılaşan veya radyum tedavisi gören gebe kadınların bebeklerinde mikrosefali, kafatası defektleri, spina bifida, körlük, yarık damak ve ekstremiteler defektleri oluşmaktadır. Malformasyonun şekli radyasyonun dozuna ve verildiği gelişim evresine göre değişmektedir (58).

Hiroşima ve Nagazaki'deki atom bombası patlamaları sırasında hamile olan Japon kadınların %28'inde düşük, %25'inin çocuklarının ilk 1 yıl içerisinde ölmesi, yaşayan çocukların %25'inde mikrosefali ve zekâ geriliği gibi santral sinir sistemi anomalilerine sahip olduğu saptanmıştır (1).

**2.5.1.3. Hormonlar:** Sentetik progestinler, düşüğün önlenmesi amacıyla gebelerde yaygın şekilde kullanılmıştır. Progestinlerden etisteron ve noretisteron androjenik aktiviteye sahip olup, dişi embriyoların genital organlarında maskulinizasyona neden oldukları bildirilmiştir. Düşüğün önlenmesi amaçlı kullanılan sentetik bir östrojen olan dietilstilbestrol'e intrauterin dönemde maruz kalan 16–22 yaş arası genç kadınlarda vajen ve serviks karsinom sıklığının artması ile bu ilacın kullanımı bırakılmıştır. Tavşan ve farelerde yapılan deneysel çalışmalar gebeliğin belli dönemlerinde kortizon verilmesinin doğan yavruda yarık damak sıklığını arttırdığını göstermiştir (1, 16).

**2.5.1.4. Maternal Diyabet:** Diyabetik annelerde, gebelikleri sırasındaki karbohidrat metabolizması bozuklukları, yüksek oranda erken doğum, neonatal ölüm, aşırı kilolu bebek ve konjenital malformasyonlar ile sonuçlanmaktadır. Bu deformitelerden sorumlu faktörler tam olarak belli değilse de, veriler değişen insülin ve glukoz düzeylerinin etkili olduğunu telkin etmektedir (59).

**2.5.1.5. Alkol ve Sigara Kullanımı:** Sigara içiminin teratojenik etkilerine ilişkin kanıtlar yetersizdir. Ancak gebelikte aşırı sigara kullanımının bebeğin küçük doğmasına neden olduğu kanıtlanmıştır (59).

Konjenital anomolilerle annenin alkol kullanımı arasındaki ilişki iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Kraniofasial anomaliler, ekstremitte deformiteleri, kardiyovasküler defektler belirgin olarak saptanmıştır. Bu malformasyonlar, zeka ve gelişme geriliği ile birlikte fetal alkol sendromunu meydana getirir (1, 16, 58, 59).

**2.5.1.6. Kimyasal Ajanlar ve Farmakolojik İlaçlar:** Kimyasal ajan ve farmakolojik ilaçların insanlarda anomaliye yol açtığı saptanması; birçok çalışmanın geriye dönük olması ve gebeler tarafından kullanılan ilaç sayısının oldukça çok olması nedeniyle çok zordur. Gebeler arasında yapılan çalışmalarda kişi başına ortalama 4 ilaç ile 900 farklı ilacın alındığı ortaya çıkarılmıştır. Gebelerin yalnızca %20'si ilaç kullanmadıklarını belirtmiştir (1).

Gebelikte antiemetik ve uyku ilacı olarak kullanılan talidomid'in yavruların uzun kemiklerinde belirgin deformite veya eksiklik, intestinal atrezi ve kardiyak anomaliye neden olduğu görülmüştür (1, 16).

Epileptik kadınlarda kullanılan Fenitoin ve trimetadon'un teratojenik etkili ilaçlar olduğu saptanmıştır (60). Gebelik sırasında sıkça kullanılan aspirin'in ise yüksek dozda kullanıldığında gelişmekte olan fetusa potansiyel olarak zarar verdiğine dair kanıtlar da giderek artmaktadır (1, 16).

## 2.6. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) gebelikte en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan olup, ürotelyumun bakteriyel saldırıya karşı vermiş olduğu, genellikle bakteriüri ve piyürinin eşlik ettiği enflamatuvar yanıt olarak adlandırılır (2, 3).

ÜSE nedeniyle ABD’de her yıl hekim muayenehanelerine 7 milyondan fazla başvuru ve 1 milyondan fazla hastanın hastaneye kabulü gerçekleşmektedir (61, 62). Neonatal dönem hariç ÜSE’ları kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (63, 61).

Lineer olarak yaşla artan bakteriüri için hesaplanan tüm prevalans %3,5’dir (64). Yenidoğan dönemi dışında bütün yaş gruplarında kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Postmenapozal dönem kadınlarında ve 60 yaş üstü erkeklerde % 10-20 oyun çağı döneminde ise %3 sıklıkla görülmektedir (2, 3).

**2.6.1. Gebelikte Üriner Sistem Enfeksiyonları:** Üriner sistem enfeksiyonu gebelerde en sık rastlanılan tıbbi komplikasyonlardan birisidir ve tüm gebelerin yaklaşık % 2-13’ünde asemptomatik bakteriüri, % 1-2’sinde ise semptomatik enfeksiyon şeklinde kendisini gösterir (65). Aseptomatik bakteriüri tedavisiz bırakıldığında % 25 olguda pyelonefrite ilerleyebilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada asemptomatik bakteriüri sıklığı % 10.6, semptomatik üriner enfeksiyon sıklığı ise % 4.6 olarak bildirilmiştir (66). Cinsel aktif olan kadınlardaki üriner enfeksiyonların yaklaşık olarak % 90’ından E. coli sorumludur. İkinci sırada görülen etken ise Staphylococcus saprophyticus’dur (67).

Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada gerek uygun şekilde tedavi edilmeyen asemptomatik bakteriürinin, gerekse de akut pyelonefritin erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve hatta perinatal ölüme yol açabileceği bildirilmiş ve bu çalışmalar meta-analizlerle desteklenmiştir (4, 5). Yine çok yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede, gebelerde asemptomatik bakteriürinin antibiyotiklerle tedavi edilmesi sonucunda akut pyelonefrit riski ve erken doğum olasılığının azaldığı bildirilmiştir (68). Sonuç olarak gebelikte asemptomatik bakteriüri saptandığında

hem annede hem de fetusta gelişebilecek muhtemel komplikasyonların önlenmesi için mutlaka uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Gebelerde asemptomatik bakteriüri saptandığında bunun tedavi edilmesi gerektiği bilinmekte, ancak hangi tedavi ajanı ile tedavi edileceği ve tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği ise tartışma konusudur. Bu amaçla, geçmişte çok farklı sayıda antibiyotik kullanılmasına rağmen, 2004 yılında yapılan bir sistematik derlemede, kullanılan ajanların hemen hepsinin etkin olduğu ve birbirlerine bir üstünlüklerinin gösterilemediği bildirilmiştir (6). Yine de tedavide en sık kullanılan ajanlar, başta bugüne kadar teratojenik etkisi gösterilmemiş olan penisilinler ve sefalosporinler olmak üzere beta-laktam antibiyotikler, fosfomisin ve nitrofurantoin'dir (69).

## 2.7. KİNOLONLAR VE SİPROFLOKSASİN

Florokinolonlar bakterisidal etkileri, oral ve parenteral kullanılabilirliği, toksisitesinin az oluşuyla, üstünde giderek daha çok araştırma yapılan ve sürekli yeni moleküller geliştirilen bir antibiyotik sınıfı olarak dikkati çekmiştir. Bugüne dek kinolonların binlerce türevi elde edilmiş olup bu yöndeki araştırmalar hala sürmektedir (7, 8). 3. Kuşak kinolonlar içerisinde yer alan siprofloksasin yaygın kullanım alanı bulmaktadır (9).

Günümüzde kinolonlar erişkin hastalarda üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel gastroenterit, enterik ateş, gonore, şankroid, kronik osteomyelit, diyabetik ayak enfeksiyonları, nosokomiyal pnömoni ve sepsis gibi *P. Aeruginosa* ve Gram-negatif bakterilerin etken olduğu bazı ciddi enfeksiyonlarda ilk seçenek veya tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır (70 - 72).

Çocuklarda da kullanılmakla birlikte, erişkinlerde yapılan araştırmalar; florokinolonların genellikle hızlı ve yeterli oral emilime, serumda 8–12 saat doz aralığına olanak sağladığı bildirilmiş olmakla birlikte, nisbeten uzun yarı ömüre, yüksek dağılım hacmine ve vücut sıvılarına ve hücreleri iyi penetrasyona, proteinlere az bağlanmaya, hem böbrek ve hem de hepatik eliminasyona ve kısıtlı metabolik dönüşüme sahip olduğunu göstermiştir (73, 74).

**2.7.1. Kimyasal Yapısı:** Tamamen sentetik antibiyotikler olan kinolonların temel yapısı, 1. pozisyonundaki nitrojen, 3. pozisyonundaki karboksil grubu ve 4. pozisyonundaki karbona çift bağla bağlanmış oksijenin bulunduğu ikili halkadan oluşmaktadır (75). Kinolonlar antibiyotik değildir, tamamen sentetik olarak üretilen saf kimyasal maddelerdir (76).

**2.7.2 Etki Mekanizmaları:** DNA giraz; DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımında görev alır. Topoizomeraz IV ise replikasyon sırasında oluşan yavru DNA iplikçiklerinin birbirinden ayrılarak yavru hücrelere geçmelerine yardım eder. Tip 2 topoizomerazlardan olan bu iki enzim kinolon grubu antibiyotiklerin hedefini oluşturmaktadır. Topoizomeraz-DNA kompleksine bağlanan kinolonlar DNA sentezini hızla inhibe ederler. Kinolonların bakterisidal etkilerinin ortaya çıkmasında DNA sentezinin inhibisyonu temel olmakla birlikte farklı mekanizmaların da hücre ölümünde rol oynadığı sanılmaktadır ( 75, 77).

**2.7.3. Gebelikte Florokinolon Kullanımı:** Birçok teratojenik madde plasentadan geçerek fetal dolaşıma katılmakta ve doğum sonrası yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Florokinolonların plasentadan geçerek fetal dolaşıma katıldığı tespit edilmiştir (78). Gebe maymunlara norfloksasin verilmesi fetus ossifikasyonunda hafif bir gecikmeye yol açmıştır (79). Berkovitch ve ark. çoğunluğu üriner enfeksiyon nedeniyle kinolon verilen 38 gebeyi başka antibiyotik kullanan hastalarla karşılaştırmıştır. Kinolon alan hastalarda fetal distres nedeniyle sezeryanla doğum daha fazla gerçekleşmiş ve bebeklerin doğum ağırlığı da daha fazla bulunmuştur (80). Sonuçta ilk trimesterde kinolon yapılan başka bir çalışmada intrauterin dönemde ofloksasine maruz kalan çocuklarda %11,9 gibi yüksek bir malformasyon oranı görüldüğü bildirilmiştir (81). Loebstein ve ark. gebeliğinde florokinolon kullanılan 200 kadını başka antibiyotik kullanan hastalarla karşılaştırmıştır. Kinolon alan grupta terapötik abortus oranı daha fazla bulunduysa da bu durum önyargılara bağlanmıştır. Bu gebeliklerden doğan çocuklarda kinolon toksisitesi saptanmamıştır. Bir grup araştırmacı gebeliğinde kinolon alan annelere küretaj yapılmasına gerek olmadığını vurgulamışlardır (82). Kinolonlar üzerine

yapılmış olan bir çalışmada siprofloksasinin yetişkin rat beyin ve karaciğer dokularında oksidatif hasara neden olduğu savunulmaktadır (83).

Fareler, ratlar ve tavşanlar üzerinde yapılan fetal gelişim çalışmasında 100 mg/kg kadar oral dozlarda siprofloksasin kullanılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gebelikte siprofloksasin kullanımının güvenli olup olmadığına dair net bilgi mevcut değildir. Siprofloksasin etkilerini araştırmak ve karşılaştırmak için gebe Wistar albino ratlar üzerinde yapılan bir çalışmanın verilerine göre; düşük yapma oranında artış, bir batında doğan yavru sayısında azalma, fetus boy ve kilolarında düşüş ve belirgin malformasyonlar görülmüştür (78).

Yine siprofloksasinin fetal dönemdeki etkilerine ilişkin yapılmış olan çeşitli araştırma sonuçlarına göre; fetal karaciğer hasarı, epifiz kıkırdak hasarı ve postnatal dönemde iskelet farklılaşmasında risk oluşturduğu saptanmıştır (84 – 87).

## 2.8. OKSİDATİF STRES

Hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşan serbest radikaller, atomik veya moleküler yapıda çiftleşmemiş en az bir elektron bulunduran yapılar olup yüksek reaktiviteye sahiptirler. Somatik hücreler ve bağışıklık sisteminde hasarlara neden olurlar. Serbest radikallerin etkilerini nötralize eden, kanser, kalp hastalıkları ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonlarını engelleyen moleküllere ise antioksidanlar denir (88 – 90).

**2. 8. 1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller:** Oksijen, canlılar için hayati önemi olan bir moleküldür ve hücrede enerji üretim süreçlerinde kullanılır. Serbest oksijen radikalleri enerji üretim süreçlerinin doğal bir yan ürünü olup yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı maddelerdir (91).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur, hücrede serbest radikaller artar. Serbest radikallerin hücrede artışı ve hücre fonksiyonları üzerinde yaptıkları olumsuz etkiye oksidatif stres (oksidatif hasar) denir. Serbest radikaller bir veya daha fazla



eşlenmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanır (92, 93).

Serbest radikal oluşumunda başlıca üç ana kaynak bulunmaktadır;

1) Bir molekülü oluşturan kovalent bağın homolitik yarılması sonucu paylaşılmamış elektronlardan herbirinin ayrı parçada kalması ile serbest radikaller meydana gelir.

2) Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa radikal formu oluşur.

3) Radikal özelliği taşımayan bir molekül tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektrona sahip oluyorsa, bu tür indirgenme radikal oluşumuna neden olabilir (94).

Organizmada oluşan serbest radikallerin büyük çoğunluğu oksijenle ilgili serbest radikallerdir. Memelilerin hücrelerindeki ATP üretiminin büyük bir kısmını mitokondrial elektron transport sisteminde, oksijenin dört elektronunun su ( $H_2O$ ) oluşturmak üzere alınmasıyla elde ederler. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşemez ve ara ürün olarak serbest oksijen radikalleri ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile reaktif oksijen türleri (ROS) meydana gelir (95, 96).

**2.8.1.1. Serbest Radikallerin Hücresel Yapılara Etkileri:** Serbest radikaller; hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşenlerine etki ederler.

**2.8.1.1.1 Membran Lipidlerine Etkileri:** Biyomoleküllerin birçoğu özellikle de lipidler serbest radikallerden etkilenir. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Peroksidasyona en duyarlı olanlar doymamış yağ asitleridir (88).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan, membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan ve böylece membran lipid yapısını değiştirerek hücre yapı ve fonksiyonlarını bozan kimyasal bir olaydır (97).

Lipid peroksidasyonu, başlama, ilerleme ve sonlanma olmak üzere üç safhali bir reaksiyon zinciridir. Bir membranda lipid peroksidasyonunun başlaması, bir hidrojen atomu kopartacak reaktivitesi olan herhangi bir reaktif türle gerçekleşebilmektedir. Hidrojen atomunun koparılmasından sonra, hidrojen atomunun tek bir elektronunun olmasından dolayı karbon atomunda ortaklanmamış bir elektron kalmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitindeki karbon radikali, moleküler bir düzenlenim geçirerek bir konjuge dien oluşturmaktadır. Bu da O<sub>2</sub> ile çabucak reaksiyona girerek bir hidroperoksi radikali oluşturmaktadır. Bu radikal diğer lipid moleküllerinden hidrojen atomları koparmakta ve böylece lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonları devam etmektedir. Hidroperoksi radikali bir hidrojen atomu ile birleşerek bir lipid hidroperoksit oluşturmaktadır (98).

Lipid peroksidasyonu sonucunda aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehit (MDA) gibi çeşitli kimyasal rezidüel ortaya çıkmaktadır. Bu yıkım ürünleri, zincir reaksiyonunun meydana geldiği yerden uzaklara difüze olabilmekte ve istenmeyen etkilere neden olabilmektedirler (96).

**2.8.1.1.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri:** Protein oksidasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) ile direkt olarak veya oksidatif stresin sekonder ürünleri ile reaksiyonu sonucu indirek olarak indüklenen, proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanmaktadır (99). Reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olan tüm reaksiyonlar ve ajanlar protein oksidasyonuna yol açabilmektedir (100). ROS ile protein ana yapısının reaksiyonu, amino asit  $\alpha$  karbonundan bir H atomunun OH<sup>•</sup>'e bağlanarak ayrılması ve H<sub>2</sub>O oluşturmaya ile başlar (101). Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere duyarlılığı çok fazla iken sistin, sistein, histidin, metiyonin, triptofan ve tirozin içeren proteinler oksidanlara en duyarlı olanlardır Serbest radikaller aminoasitlerin oksidasyonu yanında, peptid bağlarının hidroliz, disülfid bağları oluşumu ve çapraz bağlanmalara neden olduğundan dolayı enzimler fonksiyonlarını kaybedebilir (88).

**2.8.1.1.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri:** Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu; hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelir. Serbest radikallerin saldırıları sonucu polisakkaritlerin depolimerize olduğu

bildirilmiştir (90). OH'nin karbohidratlar da dahil olmak üzere hemen hemen tüm biyomoleküllere hasar verdiği bilinmektedir (102). Karbohidratlarda oksidan hasarın ölçülmesi ile ilgili olarak bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem ile deoksiriboz şekerine olan oksidatif hasar ölçülebilmektedir (103). Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler, proteine bağlanabilme özelliğinden dolayı antimitotik etki gösterirler (97).

**2.8.1.1.4. Nükleik Asit ve DNA Üzerine Olan Etkileri:** Stabil bir molekül olan DNA da lipidler, karbohidratlar ve proteinler gibi spontan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 103 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (97). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır. Yeni doğan ratlarda dahi oksidatif 8-hidroksi deoksiguanozin baz 16 modifikasyonunun (8OHdG) olduğu gösterilmiştir (104). Reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumundaki artma, antioksidan enzim düzeylerindeki azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır (105, 106). Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift dal kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları (baz katılımı, bazlarda yeniden düzenlenme), şeker hasarı meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanma olabilir (105, 106). Bu lezyonlardan bazıları fizyolojik koşullarda da oluşabilmektedir. Örneğin pürin kaybı ile apürinik alanların oluşması insan genomunda gün içinde 104 kez meydana gelebilmektedir. Oksidatif modifikasyon sonucunda DNA antijenik karakter kazanmakta ve anti DNA antikoru oluşmaktadır (97).

#### **2.8.1.2. Oksidatif Stresin BDNF ve Beyin Üzerine olan Etkileri**

Yaşamın erken dönemlerinde, çevre koşullarının erişkin dönemde davranışları ve fizyolojik fonksiyonları etkilediği, bu anlamda sosyal ve biyolojik açıdan büyük önem taşıdığı bilinmektedir (107). Davranış ve fizyolojik fonksiyonlarda ortaya çıkan değişikliklerin altında yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, sosyal çevrenin hipokampal BDNF ve nörogenezi modüle ettiği kabul gören

bir görüştür (108, 109). Tek veya tekrarlanan immobilizasyon stresinin ya da eksojen kortikosteron uygulamasının hipokampusta BDNF mRNA ve protein miktarını düşürürken (110), Adrenalektominin ise hipokampusta BDNF mRNA ve protein miktarını artırdığı gösterilmiştir (111). Nöronal yaşamda, gelişim sürecinde ve hasar sonrasında nörotrofik faktörler çok önemli rol oynamaktadır. Pek çok sistemde, nörotrofik desteğin yeterli olmaması apoptotik nöronal ölüme yol açmaktadır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, bu desteğin azalmasının dopaminerjik hücrelerde dejenerasyona yol açtığı ortaya konmuştur (112, 113).

BDNF geninin yapısı oldukça karmaşıktır. BDNF geninin aktivite-bağımlı kalsiyum ilintili düzenlenmesinde bir dizi işlemde ilk adım sitoplazmaya kalsiyum girişidir. Böylece BDNF ekson III ekspresyonun indüksiyonu seçici olarak aktiflenir. Ancak bu aktivasyon için CREB (cAMP/Ca<sup>++</sup> response element binding protein) gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. Aktivasyon için CREB'in Serin-133 bölgesinden cAMP bağımlı protein kinaz, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinaz IV ya da mitojence aktive edilen protein kinaz tarafından fosforilasyonu gerekmektedir (111).

Yapılan bilimsel çalışmalarda artan oksidatif hasarın CREB'in seviyesini azalttığı, NF-kB gen ekspresyonunu arttırdığı, BDNF düzeyini azalttığı ve kognitif fonksiyonlara hasar verdiği belirlenmiştir. BDNF'nin sinaptik plastisitedeki fonksiyonunun synapsin I ve CREB moleküllerin modülasyonu aracılığıyla olduğu belirtilmiştir (114, 115).

Nöronal membranlar arasında kalsiyum (Ca<sup>+2</sup>) trafiğinin hızlı olması, oksijen tüketiminin yüksek olması, eksitotoksik aminoasitler; glutamat ve aspartatın varlığı, bazı nörotransmitterlerin kolay otookside olmaları, beyin omurilik sıvısının (BOS) demir bağlama kapasitesinin plazmadan farklı olmaması, nöron zarlarında bulunan lipidlerin antioksidan enzimlerinin düşük seviyede olması, sitokrom P450 enziminin bazı beyin bölgelerinde bulunması, beyin metabolizmasının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturması, yüksek oranda kolayca okside olabilen çoklu doymamış yağ asiti içermesinden dolayı beyin ve sinir dokusu oksidatif strese yatkınlık göstermektedir (116).

## 2.9. ANTIÖKSİDAN MADDELER

Organizmada fizyolojik ya da patolojik yollarla sürekli şekilde serbest radikaller oluşmaktadır. Antioksidanlar reaktif oksijen ürünlerini ve meydana getirdiği hasarları önleyen bileşiklerdir. Normal sağlıklı kişilerde serbest radikaller/antioksidanlar denge halindedir (117, 118).

Antioksidanların etki mekanizması aşağıdaki gibidir

*A. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:*

1. Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki
2. Oksijeni uzaklaştırıcı ve konsantrasyonunu azaltıcı etki
3. Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki

*B. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:*

1. Temizleme etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2. Baskılama etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma etkisi: DNA'da oluşan hasarları azaltır.

4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (119 - 122).

### 2.9.1. Flavonoidler

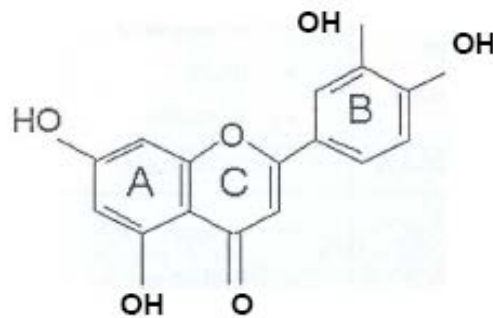
**2.9.1.1. Yapıları ve Genel Özellikleri:** Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşiklerdir. 15 C atomlu 2 fenilbenzopiron (difeniil propan) yapısı gösterirler. Bu yapıları nedeniyle polifenolik bileşikler olarak adlandırılırlar. Flavonoidler moleküler yapılarına göre başlıca antosiyoninler, flavanlar, flavanonlar, flavonlar, flavonoller ve isoflavonoidler şeklinde sınıflandırılır. Yaklaşık olarak 4000'den fazla flavonoid türü belirlenmiştir. Flavonoidler başlıca sebzeler, meyveler, kırmızı şarap, yeşil çay, soğan ve baklagillerde bulunur, çoğu çiçeklerin ve meyvelerin rengini verir (11, 13).

### 2.9.2. Quercetin

En iyi tanımlanmış flavonoidlerden biri olan Quercetin (3,5,7,3',4'-pentahidroksiflavon), sebze ve meyvelerde bulunan bileşiktir. Başlıca elma, soğan, brokoli, çilekçiller, bezelye ve yeşil çayda bulunur. Batı diyeti yaklaşık 25 mg/gün flavonoid içerir; Quercetin 16 mg/gün ile bu diyetle flavonoidlerin en büyük bileşeni oluşturur (11, 12). Flavonoidler ve Quercetin gıdalarda genellikle glikozid şeklinde bulunan büyük moleküllü yapılardır. Bu özelliklerinden dolayı bağırsaklarda emilmeleri zordur. Gastrointestinal sistemde serbest fenolik kısım ayrılır. Çünkü bunların bağırsaktan emilebilmesi için küçük molekül ağırlıklı formlara dönüşmeleri gerekir. Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmalar, flavonoid glikozidlerinin çözülmesini gerçekleştirirler. Yaklaşık % 1'i bozulmadan, büyük bir kısmı ise çeşitli hidroksiaromatik asitlere dönüştürülerek böbreklerden atılır (11, 123). Quercetin'in dağılım yarı ömrünün 3.8 saat, eliminasyon yarı ömrünün 16.8 saat olduğu bildirilmiştir (12).

**2.9.2.1. Antioksidan Özellikleri:** Quercetin'in diğer flavonoidlere göre antioksidan etkinliği oldukça güçlüdür. Flavonoidlerin serbest radikalleri temizleme ve antioksidan özellikleri, yapılarında bulunan üç gruptan ileri. Bu yapısal gruplar şunlardır:

- B halkasındaki o-dihidroksi (katesol) grubu,
- C halkasındaki karbonil grubunun 4-okso grubu ile 2, 3 çift bağın konjugasyonu,
- A halkasındaki 3 ve 5 hidroksil gruplarıdır (Şekil 2.5).



**Şekil 2.5.** Quercetin'in yapısı ve antioksidan özellik gösteren grupları (15).

B halkasındaki hidroksilasyon, antioksidan aktiviteye katkıda bulunur. Tüm flavonoidler 3'-4' dihidroksi konfigürasyonu ile antioksidan aktiviteye sahiptir. Polifenolik bileşiklerin antioksidan aktiviteleri molekül içerisindeki hidroksil grubu sayısına bağlıdır. Flavonoidlerin elektron verici özellikleri yoğun bir şekilde araştırılmış ve antioksidan özelliklerinin açıklanmasında kullanılmıştır (15,124). Quercetin yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir ve hücrede serbest radikalleri şu şekilde temizler:

a)  $O_2^{\cdot-}$  radikalinin temizlenmesi

b)  $OH^{\cdot}$  radikalinin temizlenmesi: Bu etkilerini metal iyonlarının şelasyonu aracılığıyla gerçekleştirirler (11, 12, 125).

c) NO'nin,  $O_2^{\cdot-}$  radikali ile etkileşmesi sonucu ONOO $^{\cdot}$  meydana gelir. Quercetin,  $O_2^{\cdot-}$  radikalini temizleyerek peroksinitrit radikalinin üretimini baskılayabilir (126, 127). NO moleküllerinin flavonoidler tarafından direkt olarak temizlendikleri de bildirilmiştir (128).

d) Lipid peroksil radikali (ROO $^{\cdot}$ ) ile reaksiyona girerek zincir kırıcı bir etki ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonu yaparlar.

Quercetin (Q $^{\cdot}$  OH), lipid peroksil radikali (ROO $^{\cdot}$ ) ile reaksiyona girerek onu indirgerken kendisi daha kararlı bir radikal yapı (Q $^{\cdot}$  O $^{\cdot}$ ) oluşturmaktadır (11, 12, 15).

e) Quercetin lipofilik bir antioksidandır ve lipid tabakalarının arasına yerleşerek lipid hasarını önleyici etkiye sahiptir (12, 129).

Quercetin ve diğer flavonoidlerin içerdiği katekol yapı güçlü bir radikal toplama aktivitesi gösterir. Flavonoidlerin antioksidan aktivitesi onların şelasyon özelliği ile açıklanabilir, çünkü demir iyonu gibi geçiş metal iyonları ROS üretiminde fenton-tip reaksiyonu ile çok önemli bir rol oynar. Buna ek olarak bu katesol grubunun flavonoidlerin şelasyon özelliği direkt olarak katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Aslında birçok çalışmada quercetin lipit peroksidasyonunu serbest radikal toplama ve/veya geçiş metal iyonlarının şelasyonu ile etkili olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (130).

### 3. YÖNTEM

**3.1.Hipotez:** Gebe ratlarda siprofloksasin kullanımının fetal beyin gelişimi ve morfolojik yapı üzerine etkilerinin araştırılması; quercetin'in olası koruyucu rolünün belirlenmesi.

**3.2. Araştırma Tipi:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun 2011/ A-44 nolu kararı ile onaylanmış deneysel hayvan çalışmasıdır.

**3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklem Büyüklüğü:** İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde (İNÜTF-DEHÜM) üretilen 250 gr ağırlığında 28 adet genç dişi Wistar albino türü rat kullanıldı. Her 2 dişiye bir erkek şeklinde akşam saat 17'de ratlar özel kafeslere alındılar. Ertesi gün saat 08'e kadar aynı kafeste tutuldu. Bu sürenin bitiminde erkekler dişilerin yanından ayrıldı. Dişi ratlardan vajinal smear alınarak mikroskop altında incelendi ve smearda spermium görülen dişiler 0,5 günlük gebe olarak kabul edildi. Gebelikleri smear ile + olarak tanımlanmayan dişiler deney dışı bırakıldı. Gebe ratlar, İNÜTF-DEHÜM'de, 20 gün (gebelik dönemi) süreyle 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamın sağlandığı ve aspiratörlerle sürekli havalandırılan  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 'lik odalarda tutuldular. Deney süresi boyunca ad-libitum beslendiler. Gebeliğin 20. gününde fetuslar sezeryan ile alındı. Toplamda 189 adet fetus, gelişim parametreleri olarak fetus ağırlığı, fetus CRL mesafesi, plasenta ve fetal beyin ağırlık ölçümleri yapıldıktan sonra histolojik değerlendirmede ve biyokimyasal analizlerde kullanıldı.

#### 3.4. Deney Grupları:

**Grup 1: Kontrol grubu:** Deney grupları ile eş zamanlı olarak çiftleştirilmiş 7 adet rattan vajinal smearda sperm görülen 6 adet rata deney süresince mısır yağı verildi. Gebeliğin 7-17. günlerinde günde iki kez intra peritoneal serum fizyolojik uygulandı. Gebeliğin 20. gününde sezeryan ile alınan 62 adet fetusun morfolojik yapıları ve gelişim parametreleri değerlendirildi. 62 adet fetusun beyin dokuları alındı. Fetal beyin dokularının bir kısmı, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), redükte glutatyon (GSH), glutatyon peroksidaz (GSH-PX), malondialdehit (MDA)



ve total protein analizlerinde kullanıldı. Diğer bir kısım fetal beyin dokusu ise histolojik değerlendirme ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerinin ölçülmesinde kullanıldı.

**Grup 2: Quercetin gurubu:** Deneye başlamadan önce çiftleştirilmiş 7 adet rattan gebelikleri vajinal smear ile + olarak tanımlanan 5 adet gebe rat üretime alındıkları gün ve gebelikleri süresince quercetin mısır yağı ile oral olarak verildi (21 gün). Gebeliğin 20. gününde sezeryan ile alınan 53 adet fetusun morfolojik yapıları ve gelişim parametreleri değerlendirildi. 53 adet fetusun beyin dokuları alınarak histolojik değerlendirme ve biyokimyasal analizler yapıldı.

**Grup 3: Siprofloksasin Grubu:** Deneye başlamadan önce çiftleştirilmiş 7 adet rattan gebelikleri vajinal smear ile + olarak tanımlanan 5 adet gebe rata gebeliğin 7.-17. günleri arasında siprofloksasin tedavisi uygulandı. Gebeliğin 20. gününde olan 5 adet gebe rattan sezeryan ile alınan 30 adet fetusun morfolojik yapıları ve gelişim parametreleri değerlendirildi. 30 adet fetusun beyin dokuları alınarak histolojik değerlendirme ve biyokimyasal analizleri yapıldı.

**Grup 4: Sipro + Quercetin Gurubu:** Deneye başlamadan önce çiftleştirilmiş 7 adet rattan gebelikleri vajinal smear ile + olarak tanımlanan 6 adet gebe rata gebeliğin 7.-17. günleri arasında siprofloksasin tedavisi uygulandı. Üretime alındıkları gün ve gebelik süresince (21 gün) quercetin oral olarak verildi. Gebeliğin 20. gününde olan 6 adet gebe rattan sezeryan ile alınan 44 adet fetusun morfolojik yapıları ve gelişim parametreleri değerlendirildi. 44 adet fetusun beyin dokuları alınarak histolojik değerlendirme ve biyokimyasal analizler yapıldı.

**Siprofloksasin Uygulama Yöntemi:** Gebeliğin 7.-17. günleri arasında günde 2 doz Siprofloksain (CİPRO 200 mg\100 ml Flakon Biofarma İlaç. San. İstanbul) i.p 20 mg/kg olacak şekilde verildi (84).

**Quercetin Uygulama Yöntemi:** Çalışma Süresince günlük (21 gün) 20 mg/kg quercetin (Quercetin dihydrate, %97, Alfa Aesar, German, CAS: 6151-25-3) mısır yağı içerisinde çözülerek oral gavaj ile verildi (131).

### 3.5. Değerlendirme Yöntemi:

**3.5.1. Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametreleri Değerlendirme Yöntemi:** Çalışma sonunda fetal gelişim parametreleri olarak bildirilen; fetus sayısı, fetus ağırlığı, fetus CRL mesafesi (Tepe-Oturma Noktası Uzunluğu, plasenta ve fetal beyin ağırlığı ölçüldü (52, 132).

### 3.5.2. Histolojik Değerlendirme Yöntemi:

Deney sonunda, ratların beyin dokuları alınarak % 10 formaldehid solüsyonu içinde tespit edildi. Dokular tespit olması için iki gün boyunca %10'luk formaldehid solüsyonunda bırakıldılar. Tespit sonrası çeşme suyu ile yıkandı. Dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden sonra dokular parafine gömüldü. Mikrotomla 5-6 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyondan sonra kesitlere hematoksilin- eozin (H-E) boyama yöntemi uygulandı. Boyanan preparatlar Leica DFC-280 ışık mikroskopu ile incelendi ve değerlendirildi. Korteks serebrinin10 farklı alanında X100 objektif kullanılarak nöron sayımı yapıldı.

**3.5.3. Biyokimyasal Analizler:** Beyin doku homojenatlarında MDA seviyesi, redükte GSH düzeyi; süpernatanda SOD, CAT, GSH-PX enzim aktiviteleri ölçüldü. Çalışma sonunda sıvı azot tankına alınan ve daha sonra -80°C derin dondurucuda bekletilen fetal beyin dokularında da BDNF düzeyi belirlendi.

**3.5.3.1. Dokuların Biyokimyasal Analizlere Hazırlanması:** Derin dondurucuda muhafaza edilen fetal beyin dokuları çalışma günü çıkarılarak tartıldı. %10'luk homojenat oluşacak şekilde fosfat tamponu ilave edilerek buz içinde 1-2 dakika süreyle 12000 devir/dakika homojenize edildi (IKA, Germany). Doku homojenatları 5000 rpm'de, +4 derecede, 30 dakika santrifüj edilerek süpernatant elde edildi.

**3.5.3.2. Süperoksit dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesi Ölçümü:** SOD enzim aktivitesi ölçümü; ksantin-ksantin oksidaz sistemiyle üretilen  $O_2^-$  'nin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgeyerek renkli formazon oluşturma esasına dayanan Sun ve arkadaşlarının yöntemine göre yapıldı (133).

**3.5.3.3. Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesi Ölçümü:** Katalaz aktivitesi Aebi'nin yöntemine göre; 240 nm'de absorbanı  $H_2O_2$  ile 0.500'e ayarlanmış pH 7 deki 50 mM fosfat tamponuna, numune eklenmesiyle 240 nm dalga boyunda absorbandsaki düşüşün 1 dk süreyle kayıt edilmesi esasına dayanarak yapıldı (134).

**3.5.3.4. Redükte Glutasyon (GSH) Miktarının Ölçümü:** GSH analizi, Ellman'ın tarif ettiği yöntemine göre yapıldı. Analiz tüpünde bulunan glutasyonun 5,5'-ditiyobis 2-nitrobenzoik asit ile reaksiyona girerek sarı-yeşilimsi renk vermesi ve oluşan bu rengin ışık şiddetinin 410 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunarak redükte glutasyon miktarının tayin edilmesi şeklinde ölçüldü (135).

**3.5.3.5. Malondialdehit Miktarının Ölçümü:** Uchiyama ve arkadaşlarının yöntemine göre; MDA'nın 95 °C'de tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan pembe renkli ürünün N-butanol fazından ekstrakte edilen süpernatanın spektrofotometre ile 535 ve 520 nm de ölçülmesiyle belirlendi (136).

**3.5.3.6. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX) Enzim Aktivitesi Ölçümü:** GSH-PX aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının yöntemine göre; NADP'ın enzim aktivitesiyle ortamdan uzaklaştırılması sonucu 340 nm 'de absorbanın azalması ölçüldü. (137).

**3.5.3.7. Protein Düzeylerinin Analizi:** Doku protein tayini Biüret yöntemi ile analiz edildi (138).

**3.5.3.8. BDNF Düzeyinin Hesaplanması:** Beyin dokuları alınır alınmaz seri olarak tartılarak sıvı azot tankına alındı. Daha sonra çalışma gününe kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Kesimden 1 hafta sonra Millipore Rat BDNF Sandwich ELISA Kit protokolüne uyularak 100mM Tris/HCl (pH 7) tamponu hazırlandı. Numuneler çözüldükten sonra beyin dokuları Tris/HCl tamponuyla 5 kat dilue edilerek 9500 rpm'de buz içinde homojenize edildi ve 14.000xg'de 30 dk santrifüj edilerek süpernatantlar alındı (IKA, Germany). Okumalar Basic Radim Immunoassay Operator (BRIO; Pomezia, Italy) marka cihazda otomatik olarak yapıldı.

**3.5.4. İstatistiksel Analiz:** Araştırma sonunda elde edilen gelişim parametrelerine ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediği öncelikle Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediği için ( $p < 0.05$ ) Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni

düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Biyokimyasal veriler için yapılan Shapiro Wilk testinde normal dağılım gösteren veriler ortalama ( $\bar{X}$ )  $\pm$  standart sapma (SD) olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise ortanca (min-max) şeklinde ifade edildiler. Normal dağılım gösteren veriler için gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) uygulandı, gruplar arası çoklu karşılaştırmalarda Tamhane ve Tukey'in HSD testi yapıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1.Morfolojik Yapı ve Gelişim Parametrelerinin Değerlendirilmesi

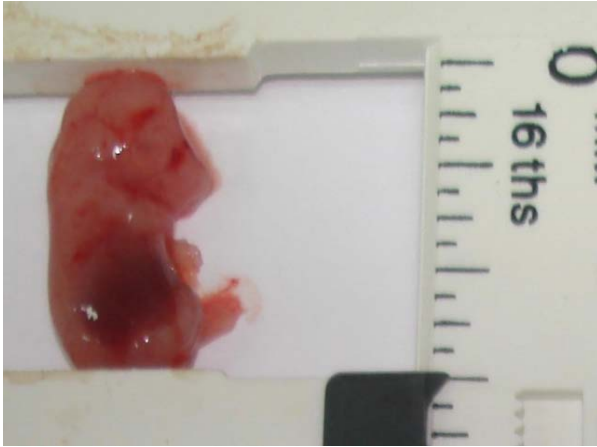
Tüm gruplardaki gebe ratlardan sezeryan ile alınan toplam 189 adet fetusda ağırlık, CRL mesafesi, plasenta ve beyin ağırlıkları ölçüldü. Belirtilen ölçümler Ek 1' de gösterilmiştir. Bir batındaki yavru sayısı kontrol grubunda ve quercetin grubunda 10 iken gebeliğin 7.-17. günleri arasında siprofloksasin uygulaması ile bir batındaki yavru sayısı 6'ya düşmüştür. Siprofloksasin ve quercetin'in eş zamanlı olarak uygulandığı grupta ise bir batındaki yavru sayısı ortalama 7 olarak gerçekleşti.



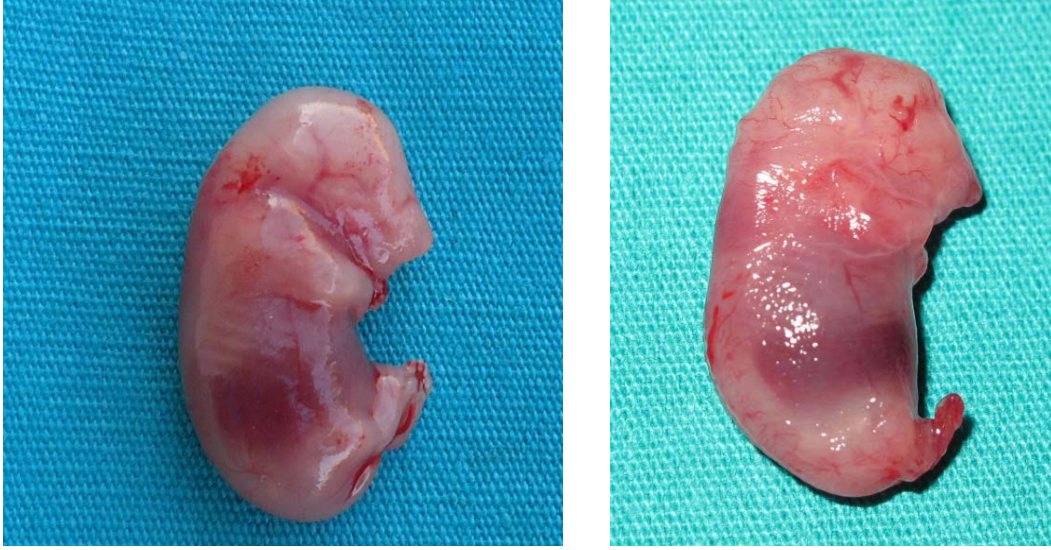
Şekil 4.1. Kontrol grubunda 20 günlük fetusta normal gelişim.



**Şekil 4.2.** Quercetin grubunda 20 günlük fetusta normal gelişim.



**Şekil 4.3.** Siprofloksasin grubunda gebeliğin 20. gününde alınan fetusta gelişim bozukluğu.



**Şekil 4.4.** Diğer siprofloksasin gruplarında da gebeliğin 20. gününde alınan fetuslarda görülen gelişim bozukluğu.



**Şekil 4.5.** Sipro + Quercetin grubunda 20 günlük fetusta siprofloksasinin neden olduğu gelişimsel bozukluk görülmemesine rağmen, deride malformasyonlar.





**Şekil 4.6.** Gruplar arasında 20 günlük fetusta gelişim farkları.

A) Kontrol, B) Siprofloksasin, C) Sipro + Quercetin

#### 4.1.1. Gelişim Parametrelerine Ait Bulgular

Çalışma sonunda kontrol grubu ve quercetin grubuna ait fetusların baş ile gövde arasındaki kıvrım belirgin olup ekstremitelerde ve deride herhangi bir malformasyona rastlanılmadı (Şekil 4.1, Şekil 4.2). Siprofloksasin uygulanan ratların fetuslarında baş ile gövde arasındaki kıvrım oluşmamış, üst ekstremitelik çıkıntıları kontrol grubuna göre belirgin olmayıp toraks ön duvarına yapışmış olmakla birlikte parmak çıkıntıları da belirgin değildi. Ayrıca deride incelme ve yüzeysel kanamalar dikkat çekiciydi (Şekil 4.3, Şekil 4.4). Siprofloksasin grubunda ekstremitelik eksikliği, ekstremitelik ve dış organlarda hasara rastlanılmadı. Fakat gebeliğin 20. gününde diğer gruplardan alınan fetuslar canlı iken bu gruba ait fetuslar canlılığını kaybetmişti. Sipro + quercetin grubunda siprofloksasinin neden olduğu gelişimsel bozukluk görülmemesine rağmen, derideki malformasyonlar belirgindi (Şekil 4.5). Kontrol, siprofloksasin ve sipro+quercetin grubuna ait fetuslar beraberce incelendiğinde bu farklılıklar açıkça görülmektedir (Tablo 4.1, Şekil 4.6).



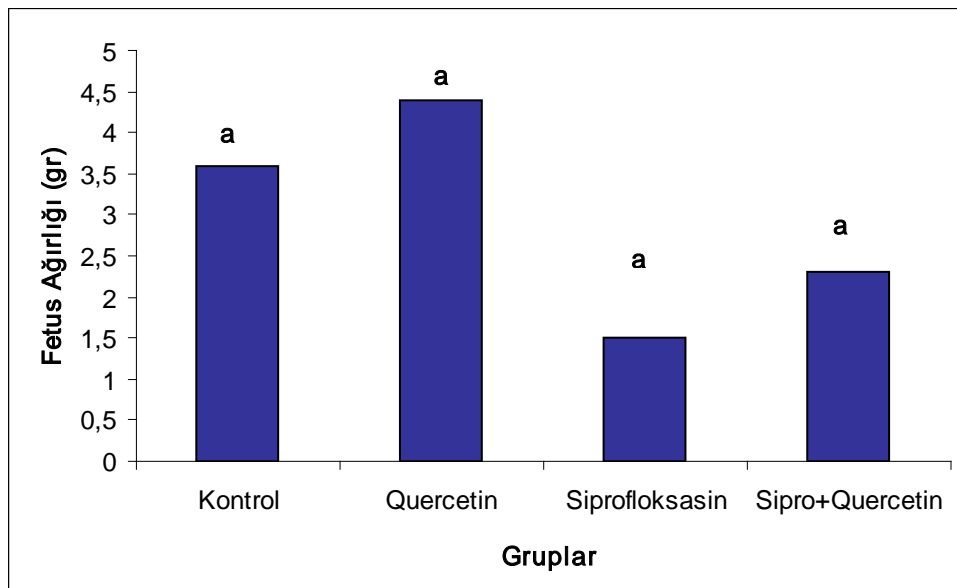
**Tablo 4.1.** Grupların Gelişim Parametrelerinin Dağılımı.

	Gruplar	Fetus Ağırlığı(gr) Med(Min-Max)	CRL Mesafesi(mm) Med(Min-Max)	Plasenta Ağırlığı(gr) Med(Min-Max)	Beyin Ağırlığı (gr) Med(Min-Max)
1	Kontrol (n= 62)	3,6 (2,9 – 5,1) <sup>a</sup>	32,5 (30 – 39) <sup>a</sup>	0,70(0,54 – 0,88) <sup>a</sup>	0,16(0,15 – 0,20) <sup>a</sup>
2	Quercetin (n= 53)	4,4 (3,7 – 5,4) <sup>a</sup>	35 ( 32 – 40) <sup>a</sup>	0,74(0,56 – 0,93) <sup>a</sup>	0,18(0,16 – 0,21) <sup>a</sup>
3	Siprofloksasin (n= 30)	1,5 (0,08–3,1) <sup>a</sup>	25 (15 – 31) <sup>a</sup>	0,54(0,38 – 0,68) <sup>a</sup>	0,11(0,06 – 0,15) <sup>a</sup>
4	Sipro+ Quercetin (n= 44)	2,3 (1,4 – 4,3) <sup>a</sup>	28 (24 – 34) <sup>a</sup>	0,62(0,52 – 0,80) <sup>a</sup>	0,13 (0,11 – 0,17) <sup>a</sup>

a =p< 0,05 diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

#### 4.1.1.1. Fetus Ağırlığının Karşılaştırılması

Yapılan ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 20 günlük fetuslarda gelişim parametresi olarak incelenen fetus ağırlıkları siprofloksasin grubunda anlamlı şekilde azalırken quercetin uygulaması düşen fetus ağırlığını istatistiksel olarak arttırdı (p= 0.001). Kontrol grubu ile quercetin grubu arasında da anlamlı fark görülmüştür (p=0,001), (Tablo 4.1, Şekil 4.7).

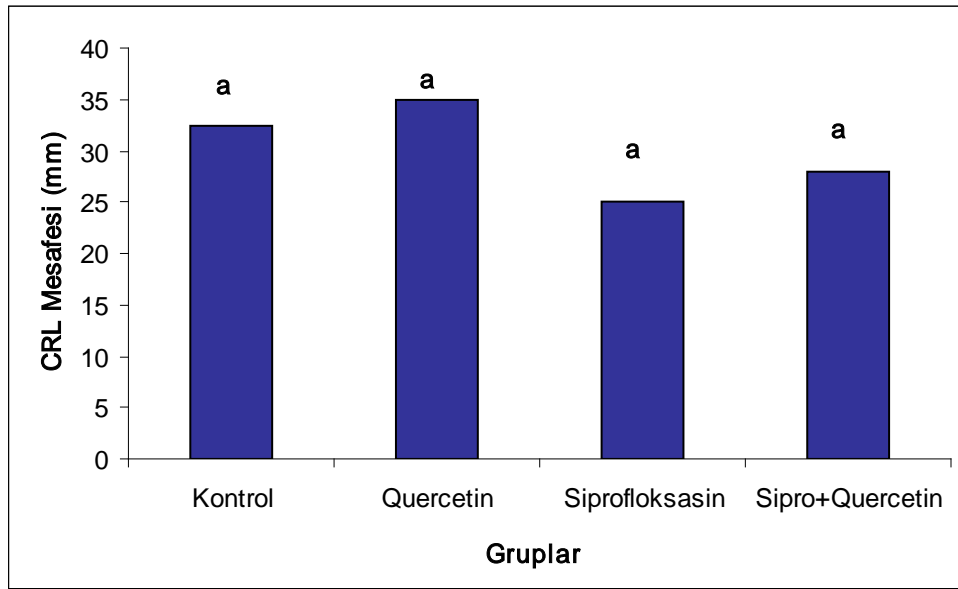


**Şekil 4.7.** Fetus ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.

a = p<0,05 diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

#### 4.1.1.2. CRL Mesafesinin Karşılaştırılması

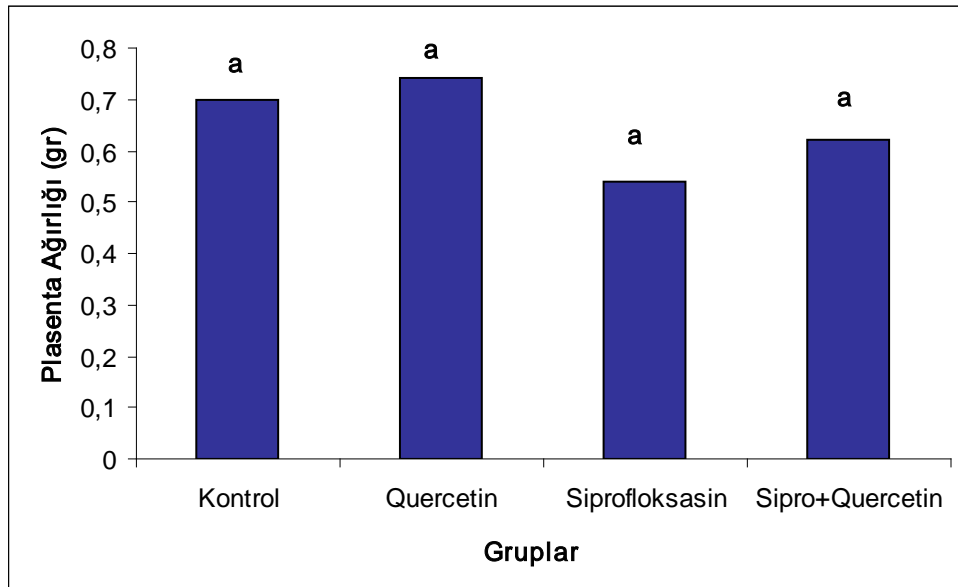
Yapılan ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 20 günlük fetuslarda gelişim parametresi olarak incelenen CRL mesafesi siprofloksasin uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır ( $p=0,001$ ). Siprofloksasinin etkilerine karşı kullanılan quercetin azalan fetus CRL mesafesini istatistiksel olarak arttırmıştır ( $p=0,001$ ). Fetus ağırlığında olduğu gibi CRL mesafesi de quercetin uygulaması ile kontrole göre artmıştır ( $p=0,001$ ), (Tablo 4.1, Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** CRL mesafesinin gruplara göre dağılımı.  
a =  $p<0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

#### 4.1.1.3. Plasenta Ağırlığının Karşılaştırılması

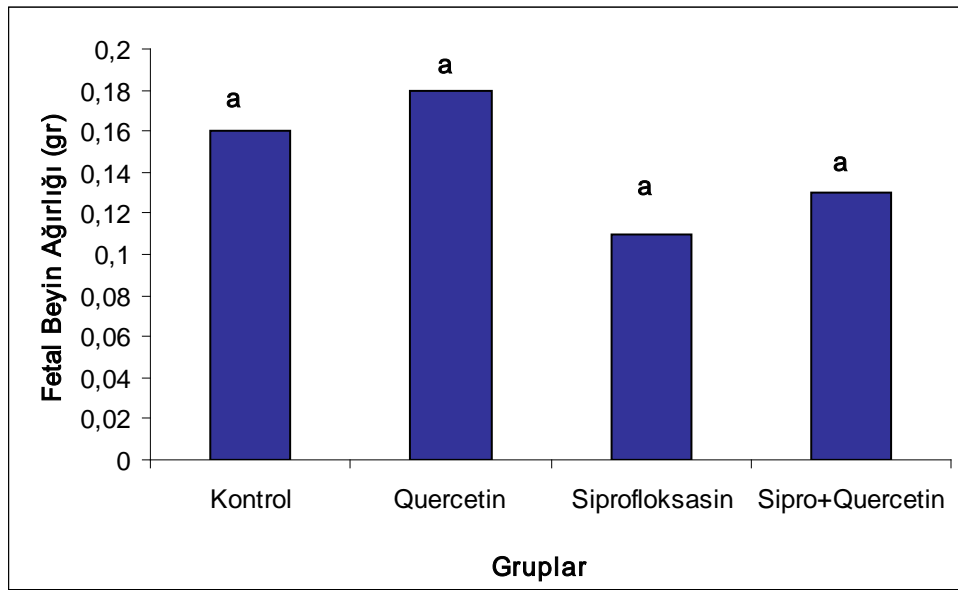
Yapılan ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 20 günlük fetuslarda gelişim parametresi olarak incelenen plasenta ağırlıkları siprofloksasin verilen grupta anlamlı ölçüde azalmıştır. Koruyucu olarak kullanılan quercetin ise düşen fetus ağırlığını anlamlı oranda artırmıştır ( $p=0,001$ ). Quercetin uygulanan ratların plasenta ağırlıkları kontrole göre artış göstermiştir ( $p=0,001$ ), (Tablo 4.1, Şekil 4.9).



**Şekil 4.9.** Plasenta ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.  
a =  $p<0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

#### 4.1.1.4. Fetal Beyin Ağırlığının Karşılaştırılması

Fetal beyin ağırlıkları siprofloksasin uygulaması ile anlamlı şekilde azaldı ( $p=0,001$ ). Koruyucu etkileri araştırılan quercetin azalan fetal beyin ağırlığını arttırdı ( $p=0,001$ ). Quercetin uygulanan ratların fetal beyin ağırlıkları kontrole göre artış göstermiştir ( $p=0,001$ ), (Tablo 4.1, Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** Beyin ağırlıklarının gruplara göre dağılımı.  
a =  $p<0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

## 4.2. Histolojik Değerlendirme

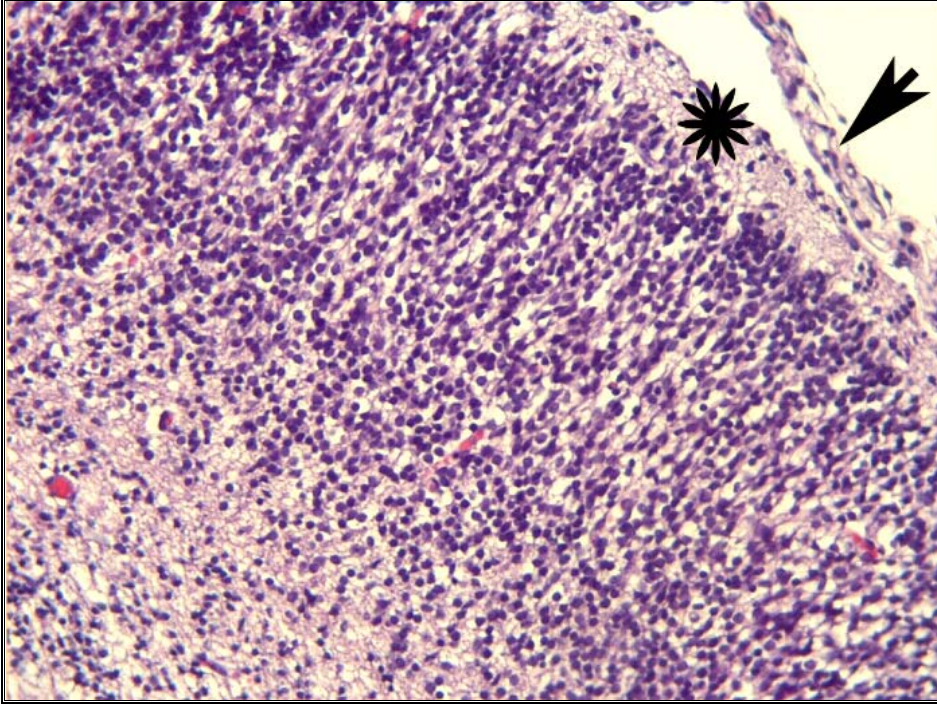
Deney gruplarının fetal beyin dokuları ışık mikroskopunda incelendi. Korteks serebrinin 10 farklı alanında X100 objektif kullanılarak nöron sayımı yapıldı. Siprofloksasin grubunda fetus beyinlerinin korteks serebrideki nöron sayısı kontrol ve quercetin grubuna göre anlamlı ölçüde azaldı ( $p=0,001$ ). Quercetin koruyucu olarak uygulandığı gruptaki nöron sayıları hem kontrol ve quercetin gruplarına göre hem de siprofloksasin grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ), (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Nöron sayısının gruplara göre dağılımı

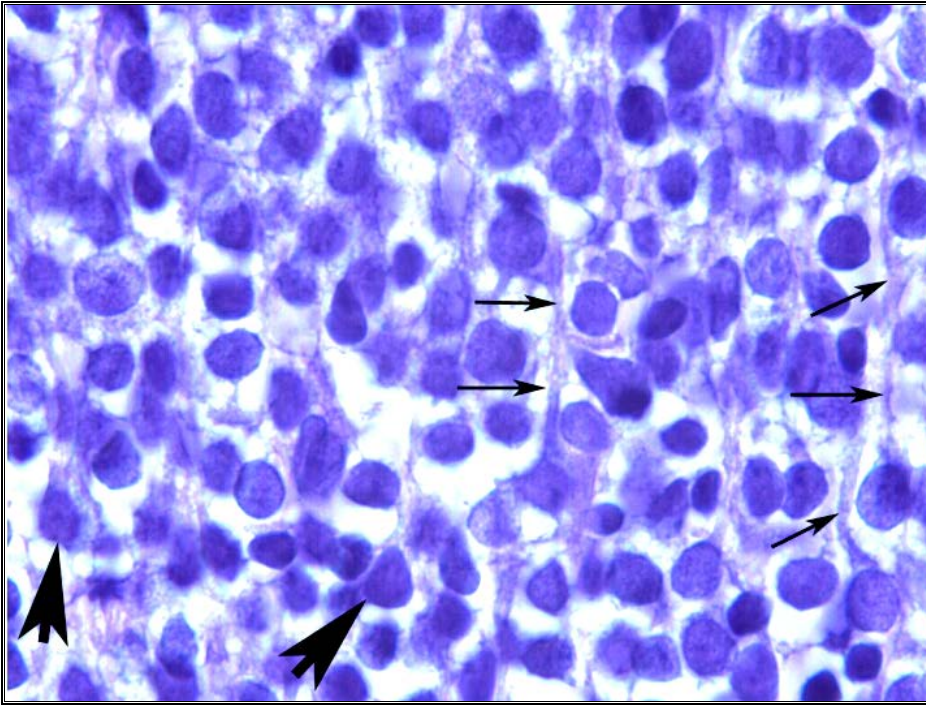
	<b>Gruplar (n=7)</b>	<b>Nöron Sayısı X±SD</b>
1	Kontrol	134,8±3,0
2	Quercetin	141,2±5,1
3	Siprofloksasin	55,7±2,7 <sup>a</sup>
4	Sipro + Quercetin	76,7±2,2 <sup>a</sup>

a=  $p<0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında

**4.2.1. Kontrol Grubu:** Korteks serebri dıştan gevşek bir bağ dokusu olan piamater ile sarılıydı. Korteks serebrinin tabakaları lamina molekülerinin dışında birbirinden ayırt edilemedi. Sinir doku hücreleri lamina molekülerine altında ve tüm korteks serebride homojen olarak dağılmıştı (Şekil 4.11). Nöronların sınırları düzenli ve nükleusları belirgindi. Genellikle oval ya da yuvarlak izlenen nöron nükleusları arasında, piramidal şekilli nöronlara da rastlandı. Hücre uzantıları belirgin ve düzgündü (Şekil 4.12).



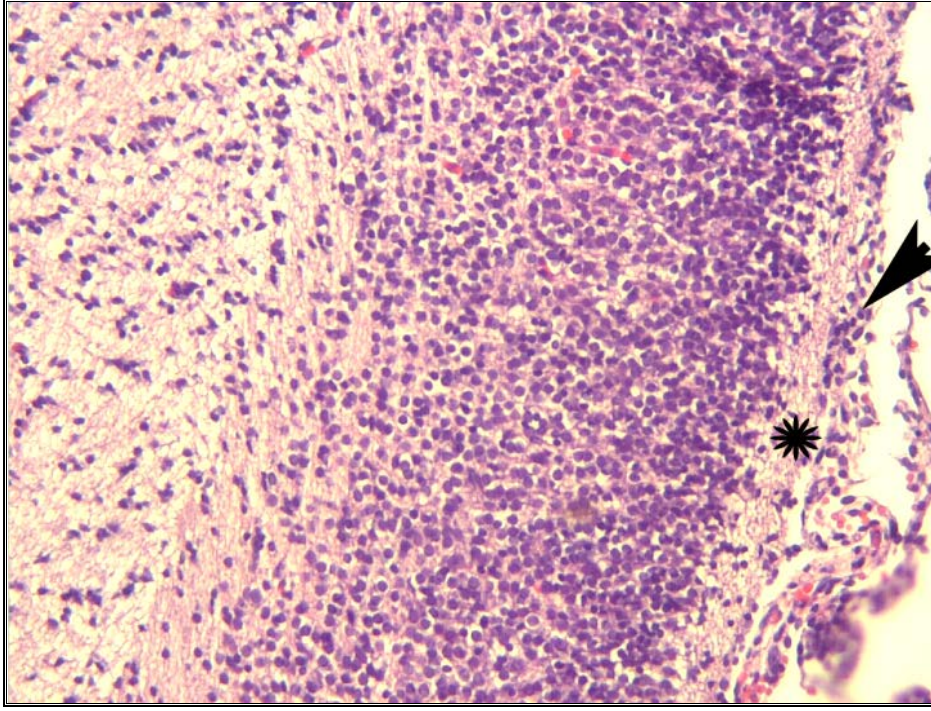
**Şekil 4.11.** Kontrol grubunda korteks serebride piamater (ok) ve lamina molekülerinin (yıldız) görünümü. H-E X20.



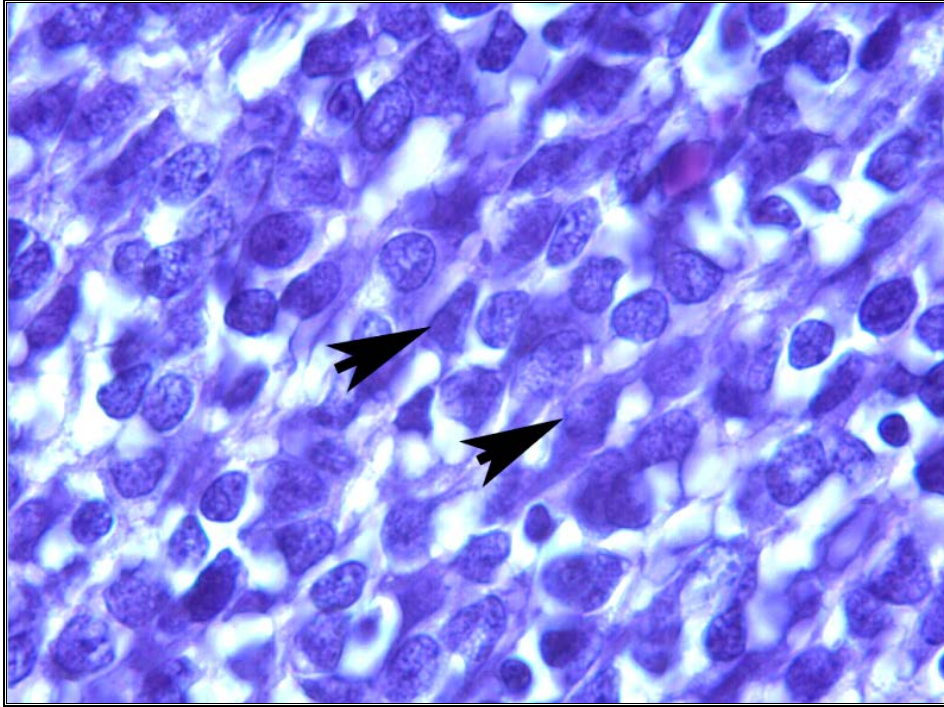
**Şekil 4.12.** Kontrol grubunda piramidal şekilli nöronlar (kalın oklar) ve nöron uzantıları (ince oklar), H-EX100.



**4.2.2. Quercetin Grubu:** Korteks serebrinin histolojik yapısı (Şekil 4.13) ve nöronların morfolojik görünümü (Şekil 4.14) kontrol grubuna benzerdi.

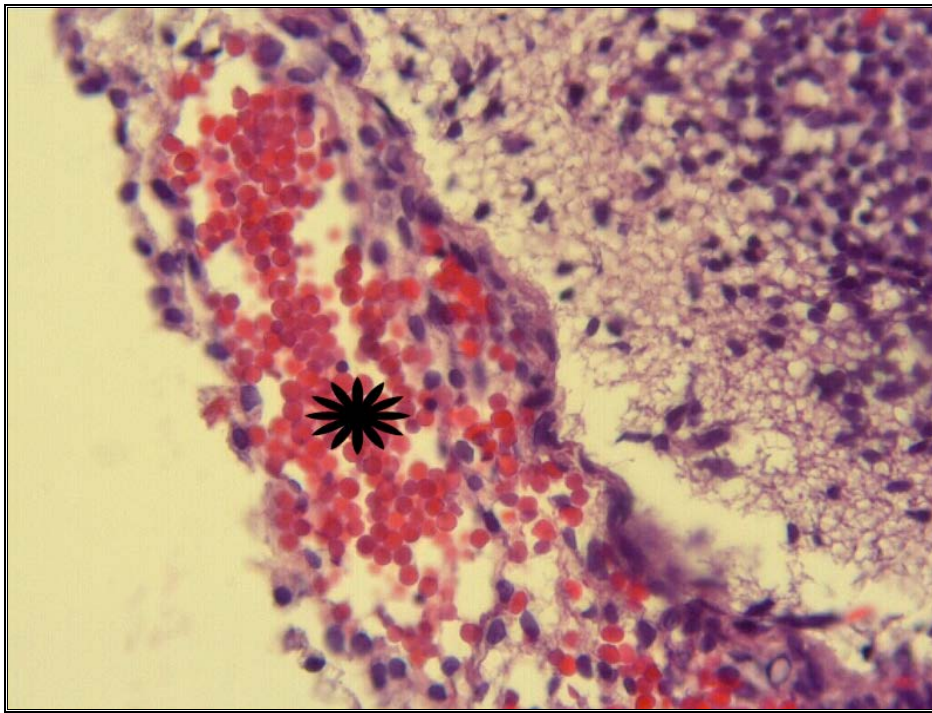


**Şekil 4.13.** Quercetin grubunda; korteks serebride piamater (ok) ve lamina molekülerinin (yıldız) görünümü kontrol grubuna benzer olarak görülüyor. H-E X20.



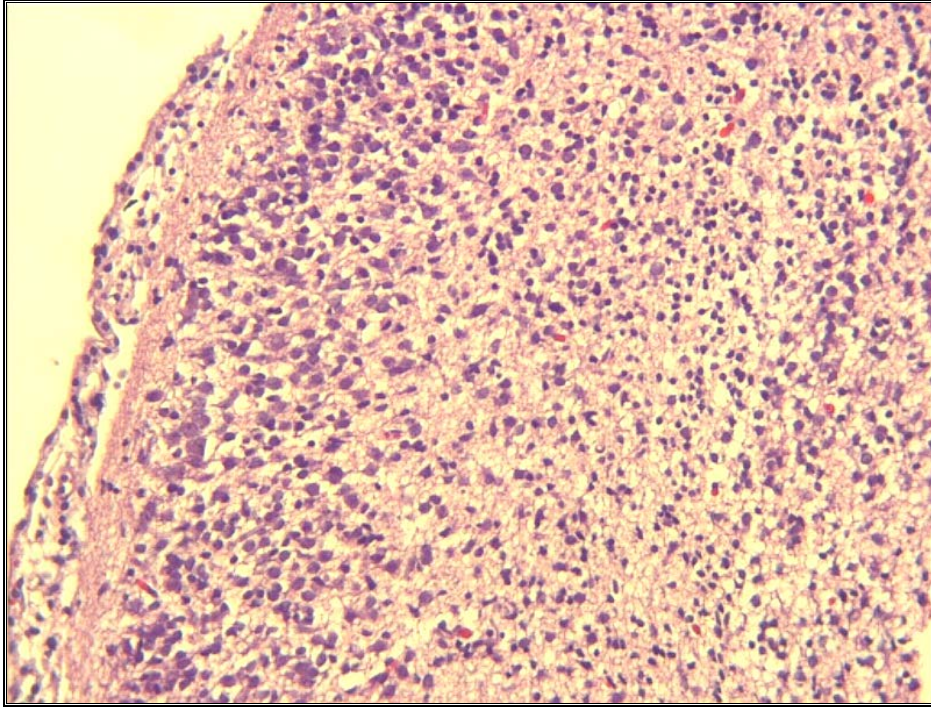
**Şekil 4.14.** Quercetin grubunda; sağlam olarak izlenen nöronlar. H-E X100.

**4.2.3. Siprofloksasin Grubu:** Bu grupta bazı kesitlerde, piamater altında kongesyon ve hemoraji alanları izlendi (Şekil 4.15). Korteks serebride ki nöronların düzeni bozulmuştu. Nöron yoğunluğu kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştı (Şekil 4.16). Bazı alanlarda nöron kaybı dikkat çekiciydi (Şekil 4.17). Nöron nukleusları yuvarlak-oval şekillerini kaybetmişti. Bazı nukleusların koyu piknotik, diğer bazılarının da şişerek yoğunluğunu kaybetmiş olduğu gözlemlendi (Şekil 4.18). Nöron uzantılarının dağılımı ve düzeni bozulmuştu.

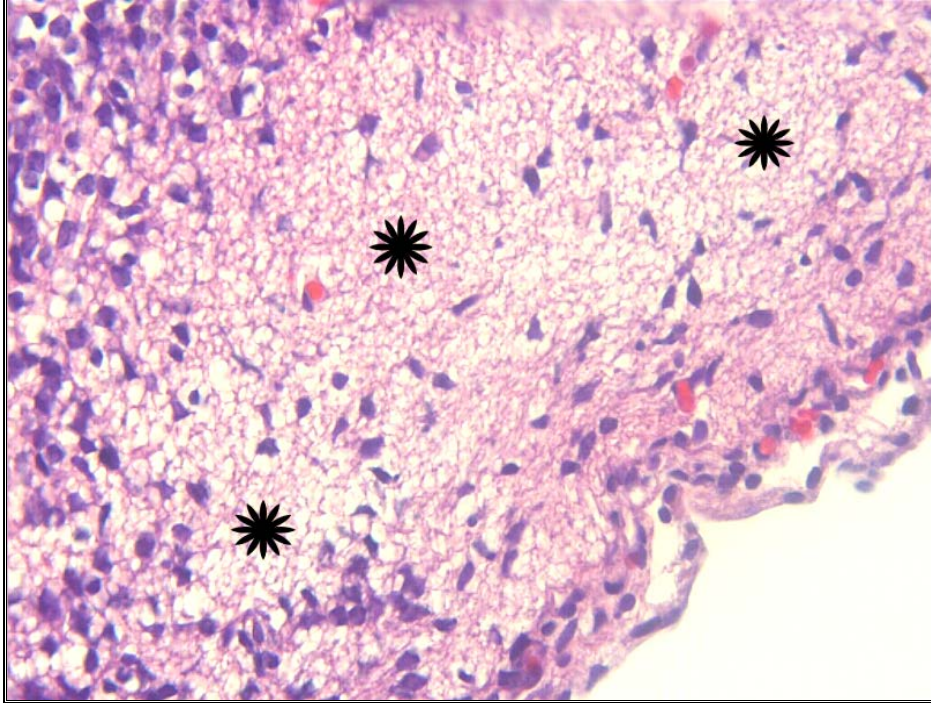


**Şekil 4.15.** Siprofloksasin grubunda; piamaterde izlenen hemorajik alanlar (yıldız).  
H-E X40.

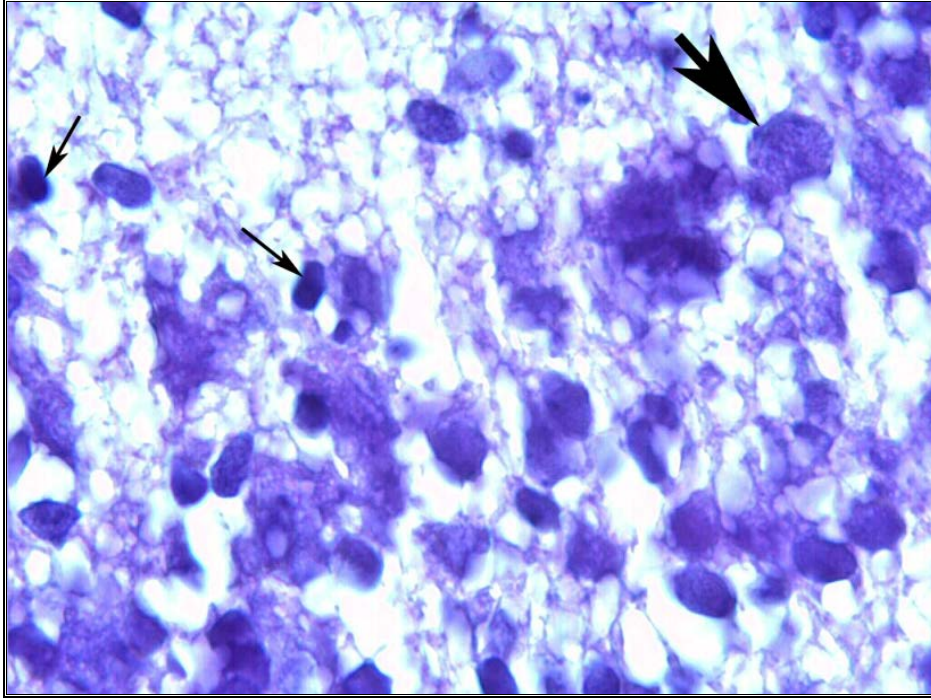




**Şekil 4.16.** Siprofloksasin grubunda; korteks serebrinin görünümü. Kontrollere göre azalmış hücre yoğunluğu dikkat çekmekte. H-E X20.



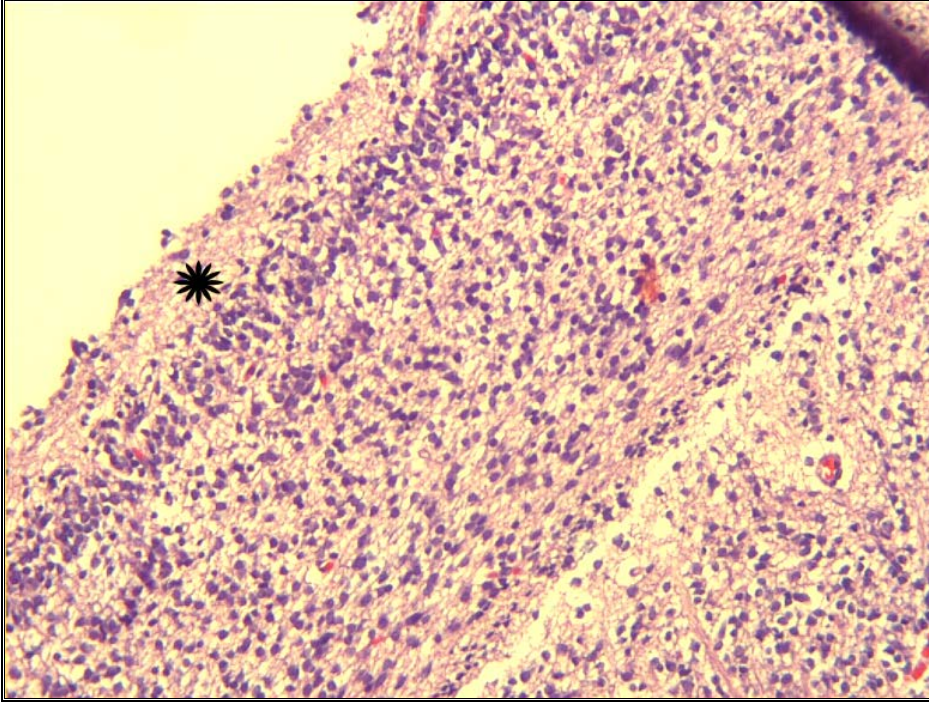
**Şekil 4.17.** Siprofloksasin grubunda, bazı alanlarda belirgin olarak izlenen nöron kaybı (yıldızlar). H-E X40.



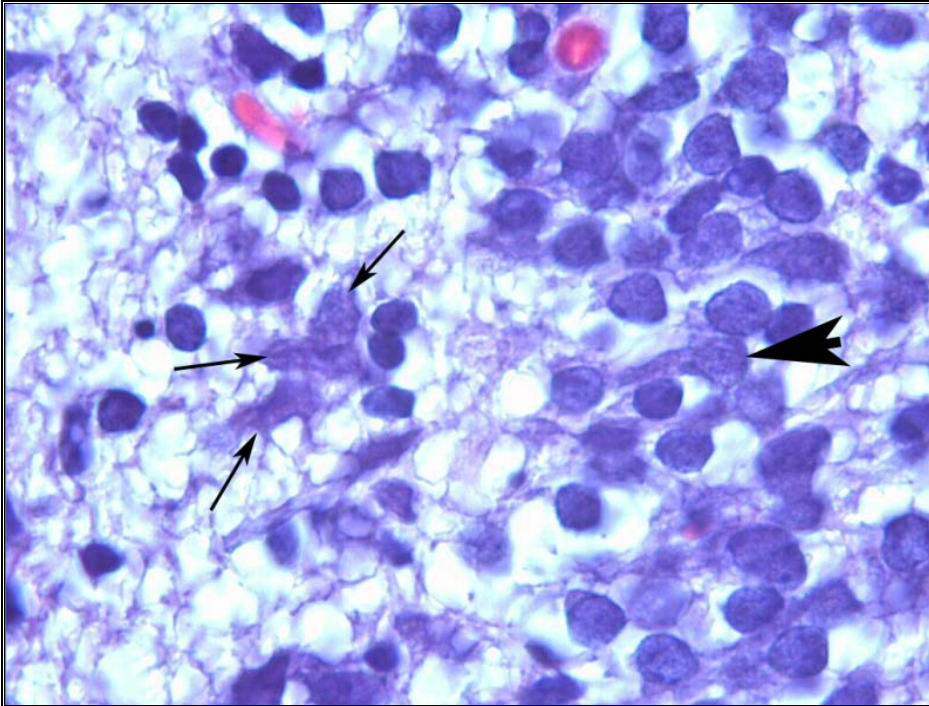
**Şekil 4.18.** Siprofloksasin grubunda; koyu (ince oklar) ve yoğunluğunu kaybetmiş (kalın ok) dejenere nöronlar. H-EX100.

**4.2.4. Sipro + Quercetin Grubu:** Korteks serebride yer alan nöronların dağılımı, siprofloksasin grubuna göre daha düzenli olmasına rağmen, nöron yoğunluğu kontroller seviyesine ulaşmadı (Şekil 4.19). Bu grupta kontrol grubuna benzer yapıda sağlam nöronlar izlendi. Ancak bu normal nöronların arasında yer yer düzensiz sınırlı ve nukleus yoğunluğu azalmış dejenere nöronların varlığı da dikkat çekiciydi (Şekil 4.20). Bu grupta nöron uzantılarının görünümü Siprofloksasin grubuna benzerdi.





**Şekil 4.19.** Sipro + quercetin grubunda; korteks serebrinin görünümü. Lamina molekölare (yıldız). H-E x20



**Şekil 4.20.** Sipro + quercetin grubunda; piramit görünümlü, sağlam izlenen nöronlar (kalın ok) yanında şekilleri bozuk ve yoğunlukları azalmış dejenere nöronlar (ince oklar). H-EX100.

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

#### 4.3.1. Grupların SOD Enzim Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması:

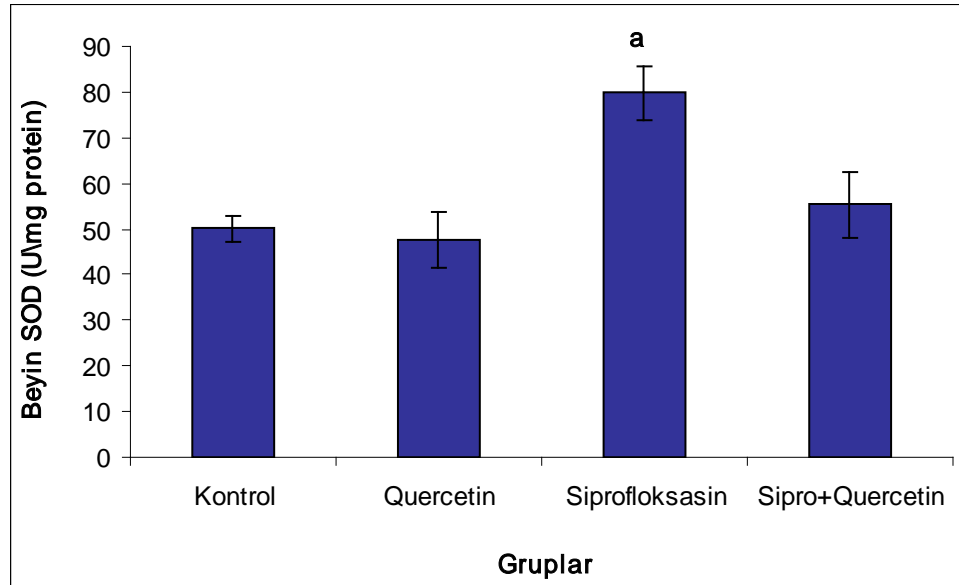
Yapılan istatistiksel analizler sonucunda fetal rat beyin SOD enzim aktivite düzeyleri: siprofloksasin uygulanan grupta anlamlı oranda artmıştır ( $p=0,006$ ). Quercetin uygulaması ise siprofloksasin grubunda artan SOD enzim aktivitesini kontrol grubu lehinde düşürmüş olup, kontrol grubu ile sipro + quercetin grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,912$ ), (Tablo 4.3, Şekil 4.21).

**Tablo 4.3.** Grupların beyin dokusunda SOD, GSHP-X ve GSH değerlerinin dağılımı.

	Gruplar	SOD U/mg protein X±SD	GSHP-x U/mg protein X±SD	GSH nmol/gr yaş doku X±SD
1	Kontrol (n=7)	50,1 ± 2,7	841,5±9,8	2086,8 ± 86,2
2	Quercetin (n=7)	47,62 ± 6,0	776±18,5	2125,2 ± 118,8
3	Siprofloksasin (n=6)	79,75 ± 5,8 <sup>a</sup>	779±24,2	1646,3 ± 82,9 <sup>b</sup>
4	Sipro + Quercetin (n=6)	55,31 ± 7,2	795±47,9	1899,5 ± 50,9 <sup>b</sup>

a =  $p<0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında,

b =  $p<0,05$  kontrol ve quercetin grubu ile karşılaştırıldığında.

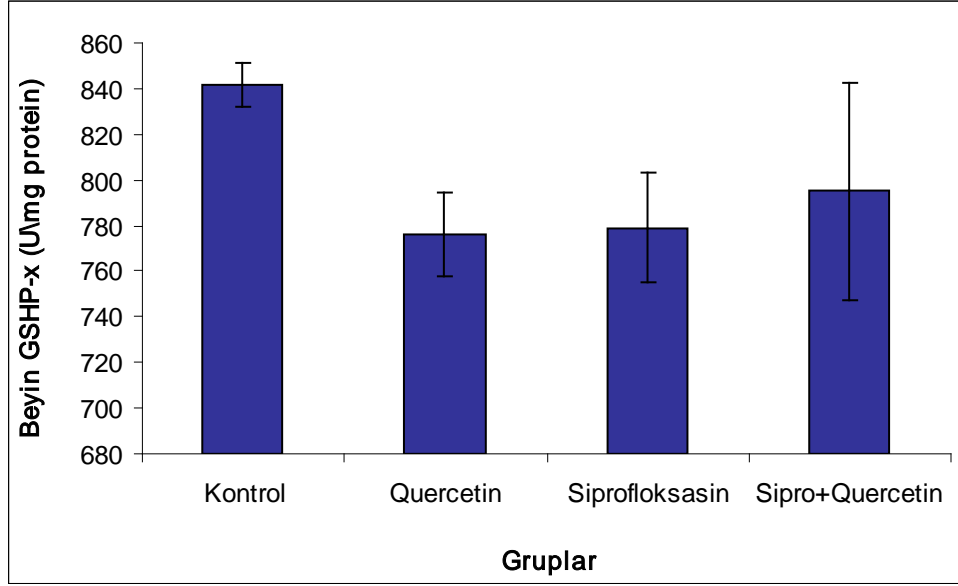


**Şekil 4.21.** Fetal beyin dokusunda SOD enzim düzeylerinin dağılımı.

a =  $p<0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

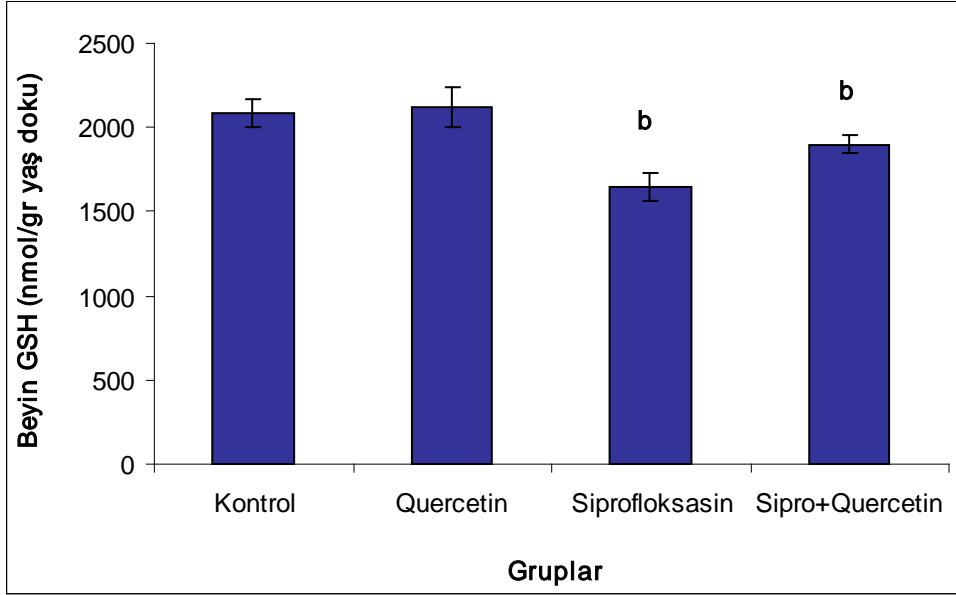
#### 4.3.2. Grupların GSH- PX Enzim Aktivitelerinin Karşılaştırılması

Yapılan ölçümler sonucunda fetal rat beyin GSH-PX enzim aktivite düzeyleri siprofloksasin, quercetin grubunda azalmış olup; gruplar arasında istatistiksel olarak hiçbir anlam bulunamamıştır ( $p=0,397$ ), (Tablo 4.3, Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Fetal beyin dokusunda GSH-PX enzim düzeylerinin dağılımı.

**4.3.3. Grupların GSH Düzeylerinin Karşılaştırılması:** Siprofloksasin uygulanması fetal rat beyin GSH düzeyini anlamlı şekilde düşürdü ( $P=0,013$ ). Koruyucu olarak quercetin uygulaması ise siprofloksasin grubunda azalan GSH düzeyini kontrol grubu lehinde arttırmıştır (Tablo 4.3, Şekil 4.23).



**Şekil 4.23.** Fetal beyin dokusunda GSH düzeylerinin dağılımı.  
b =  $p < 0,05$  kontrol ve quercetin grubu ile karşılaştırıldığında.

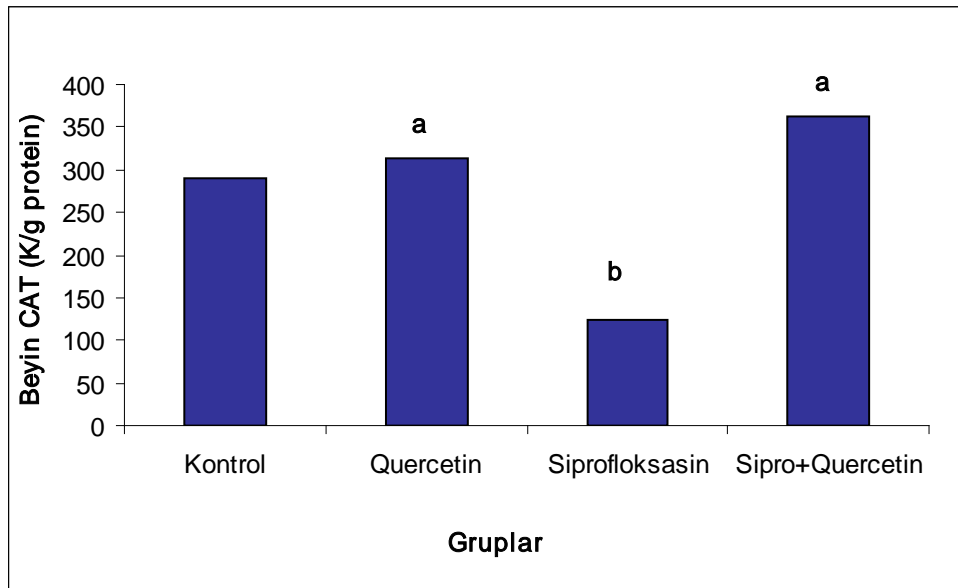
#### 4.3.4. Grupların CAT Enzim Aktivite Düzeylerinin Karşılaştırılması:

Yapılan ölçümler sonucunda fetal rat beyin CAT enzim aktivite düzeyleri siprofloksasin uygulanan grupta kontrol ve quercetin grubuna göre düşmüştür; fakat bu düşüş kontrol ile siprofloksasin grubu arasında anlamlı değil iken quercetin ile siprofloksasin grubu arasında anlamlı bulundu ( $p= 0,004$ ). Koruyucu olarak kullanılan quercetin; siprofloksasin grubunda azalan CAT enzim aktivitesini kontrol ve quercetin grupları yönünde arttırdı. Sipro+quercetin grubundaki artış, siprofloksasin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,004$ ), (Tablo 4.4, Şekil 4.24).

**Tablo 4.4.** Grupların beyin dokusunda CAT enzim sonuçları ve MDA değerlerinin dağılımı.

	<b>Gruplar</b>	<b>CAT</b> <b>K/g protein</b> <b>Med(Min-Max)</b>	<b>MDA</b> <b>nmol/gr yaş doku</b> <b>Med(Min-Max)</b>
1	Kontrol (n= 7)	289 (102-963)	831 (700-925)
2	Quercetin (n= 7)	314 (299-389) <sup>a</sup>	801 (670-992)
3	Siprofloksasin (n= 6)	124 (103-166) <sup>b</sup>	1248 (1156-1320) <sup>c</sup>
4	Sipro+Quercetin (n= 6)	362 (318-430) <sup>a</sup>	879 (854-1035)

a ile b karşılaştırıldığında ( $p<0.05$ ), c = $p<0.05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.

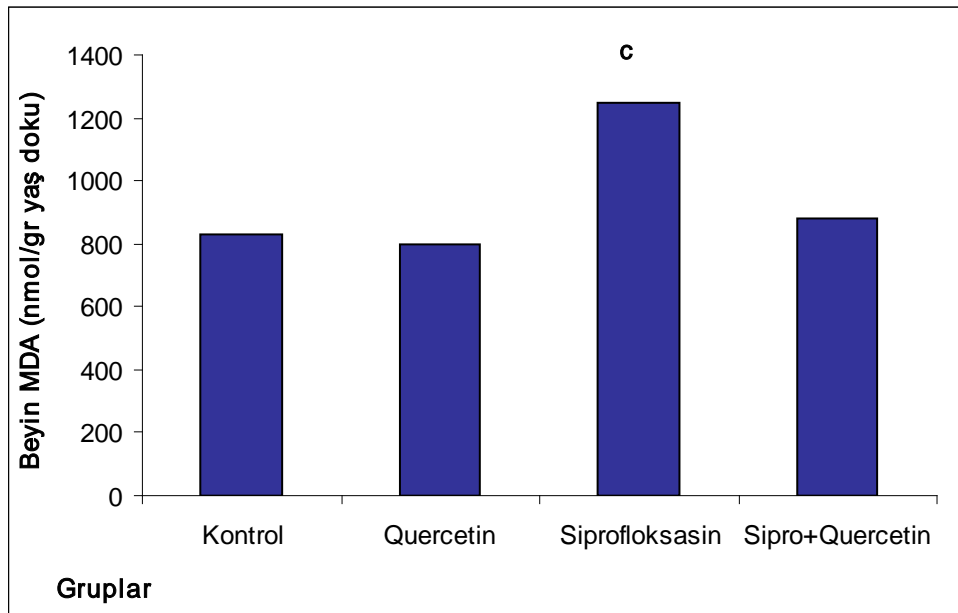


**Şekil 4.24.** Fetal beyin dokusunda CAT enzim düzeylerinin dağılımı.

a ile b karşılaştırıldığında ( $p < 0.05$ ).

#### 4.3.5. Grupların MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması

Siprofloksasin grubunda fetal rat beyin MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı ( $p = 0,001$ ). Quercetin'in koruyucu etkisi ile siprofloksasin grubunda artan MDA seviyesi kontrol grubu seviyesine yakın bir düzeye düştü ( $p = 0,001$ ) (Tablo 4.4, Şekil 4.25).



**Şekil 4.25.** Fetal beyin dokusunda MDA düzeylerinin dağılımı.

c=  $p < 0,05$  diğer gruplar ile karşılaştırıldığında.



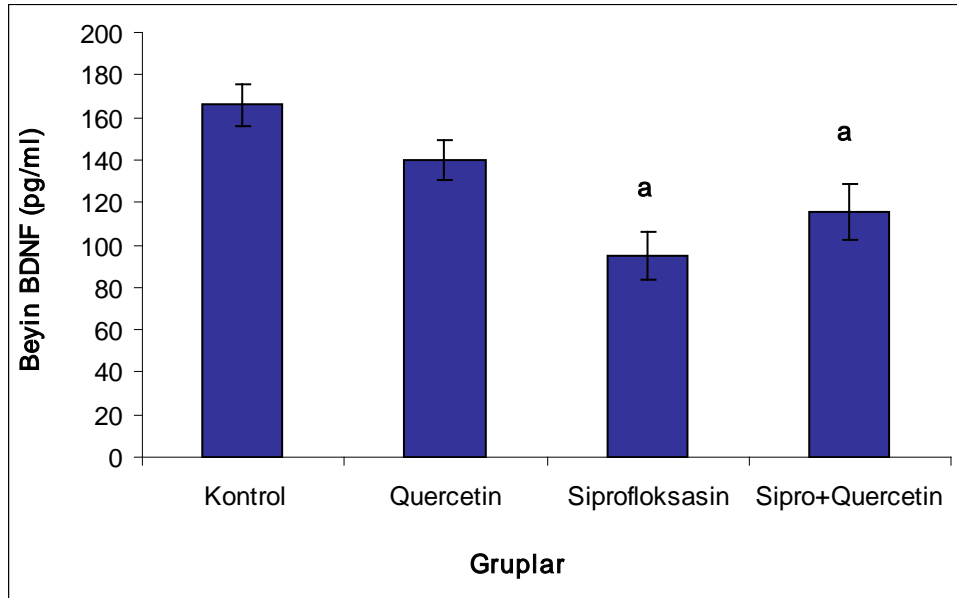
#### 4.4. Fetal Beyin Dokusunda BDNF Düzeylerinin Karşılaştırılması

Yapılan değerlendirmelerde fetal rat beyin BDNF düzeylerinde siprofloksasin uygulaması sonucu anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). Sipro+Quercetin grubuna ait BDNF değerleri sadece sipro verilen gruba göre artmıştı. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,567$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında siprofloksasin+quercetin grubunda BDNF seviyesindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,025$ ), (Tablo 4.5, Şekil 4.26).

**Tablo 4.5.** Grupların beyin dokusunda BDNF Düzeylerinin Dağılımı

Gruplar (n=6)	BDNF pg/ml
1 Kontrol	165,75 ± 10.3
2 Quercetin	139,72 ± 9.6
3 Siprofloksasin	94,44 ± 11.3 <sup>a</sup>
4 Sipro + Quercetin	115,41 ± 13 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  kontrol ve quercetin grubu ile karşılaştırıldığında.



**Şekil 4.26.** Fetal beyin dokusunda BDNF düzeylerinin dağılımı.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  kontrol ve quercetin grubu ile karşılaştırıldığında.

## 5. TARTIŞMA

Üriner sistem enfeksiyonu gebelerde en sık rastlanılan tıbbi komplikasyonlardan biri olup tüm gebelerin yaklaşık % 2-13'ünde asemptomatik bakteriüri, % 1-2'sinde ise semptomatik enfeksiyon şeklinde kendisini göstermektedir (65). Asemptomatik bakteriüri saptandığında hem annede hem de fetusta gelişebilecek muhtemel komplikasyonların önlenmesi için mutlaka uygun şekilde tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (4, 5, 65, 68). Florlanmış kinolonlar, üriner sistem enfeksiyonları gibi gerekli durumlarda kullanılmaktadır (7,8).

Fetal beyin, gebelik süresince kullanılan farmakolojik ajanlardan etkilenmeye açıktır. Özellikle ilk trimestirde organogenez nedeniyle etkilenme majör malformasyonlara neden olabilirken diğer trimestirlerdeki etkilenme ise kendini daha çok disfonksiyonla göstermektedir (139).

Florokinolonların plasentadan geçerek fetal dolaşıma katıldığı tespit edilmiştir (78). Loebstein ve arkadaşları yapmış oldukları klinik çalışma sonucunda gebelikte florokinolona maruz kalan annelere küretaj yapılmasına gerek olmadığını vurgulamışlardır (82). Bazı çalışmalarda ise siprofloksasinin de dâhil olduğu florokinolon grubu antibiyotiklerin fetal karaciğer hasarı, epifiz kırık hasarı ve post natal dönemde iskelet farklılaşmasında risk oluşturduğu saptanmıştır (84-87).

Gebelikte siprofloksasin kullanımının güvenli olup olmadığına dair net bilgi mevcut olmamakla beraber yapılan çalışmalar siprofloksasinin beyin gelişimi açısından etkilerini ortaya koyamamaktadır (74, 84-87). Bu çalışmada gebelikte siprofloksasin kullanımının fetus üzerinde oluşturabileceği malformasyonların tamamen ortaya çıkarılabilmesi açısından bu ilaca maruz kalan fetuslar morfolojik, histolojik ve biyokimyasal açıdan incelenmiştir. Böylece ilacın klinikte gebe insanlara kullanımının yavru üzerindeki etkileri çeşitli parametrelerle ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşikler olup en iyi tanımlanmış flavonoidlerden biri quercetindir (11-15).

### 5.1. Gelişim Parametreleri ve Histolojik Verilerinin Karşılaştırılması:

Birçok teratojenik madde plasentadan geçip fetal dolaşıma katılarak doğum sonrası yapısal bozukluklara neden olmaktadır. Araştırmacılar fetal dönemde maruz kalınan ilaçların fetuslar üzerinde oluşturabileceği konjenital etkilerini morfolojik açıdan ve organ düzeyinde incelemişlerdir (78, 84–87). Yapılan çalışmalarda gelişim parametreleri olarak fetus sayısı, fetus ağırlığı, fetal beyin ağırlığı ve fetus CRL mesafesi ölçülmüştür (78, 132). Siprofloksasin düşük yapma oranında artışa, bir batında doğan yavru sayısında azalmaya, fetus boy ve kilolarında düşüşe ve belirgin malformasyonlara neden olmuştur (78). Gebelik üzerine yapılmış olan bir başka çalışmada ise strese maruz kalan annelerin yenidoğan yavrularının vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (111). Bizim çalışmamızda da gelişim parametreleri ayrı ayrı incelendiğinde siprofloksasinin, fetus ağırlığında anlamlı düşüşe, CRL mesafesinde, plasenta ve fetal beyin ağırlığında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Ayrıca bir batında doğan yavru sayısı da siprofloksasin uygulamasına bağlı olarak azalmıştır. Gelişim parametrelerindeki bu olumsuz azalış literatür ile uyum göstermektedir (78).

Fetal beyin dokusu histolojik olarak incelendiğinde kontrol grubunda sinir doku hücrelerinin normal görünümde olup; siprofloksasin uygulanmış fetal beyin dokularında ise; piamater altında konjesyon ve hemoraji alanları izlendi. Korteks serebrideki nöronların düzeni bozulmuş, nöron yoğunluğu kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştı. Bazı alanlarda nöron kaybı varken, nöronların nukleuslarının da dejenerasyona uğradığı gözlenildi. Ayrıca nöron uzantılarının dağılımı ve düzeni de bozulmuştu. Bu verilere dayanarak gebelikte siprofloksasin kullanımının fetal beyin gelişiminde hasarlara neden olduğunu söyleyebiliriz. Yapmış olduğumuz literatür taramasında siprofloksasinin fetal beyin dokusu üzerine etkilerini gösteren histolojik bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Channa ve ark. yapmış oldukları çalışmada siprofloksasinin fetal karaciğer üzerinde hasara neden olduğunu histolojik olarak da göstermişlerdir (87).

Koruyucu olarak uyguladığımız antioksidan madde olan quercetin gelişim parametrelerinde, siprofloksasine bağlı olarak ortaya çıkan olumsuzlukları (fetus ağırlığında düşüş, fetus CRL mesafesinde azalma, fetal beyin ağırlığında ve plasenta

ağırlığında düşüş) anlamlı bir şekilde azalttığı görüldü. Quercetin uygulamasının siproflaksasin kaynaklı toksisite ve malformasyonlara karşı önemli derecede koruyucu etki göstermiş, ancak siprofloksasin kaynaklı toksik etkileri tam olarak engelleyememiştir. Bu durumun, quercetinin uygulama dozunun ve uygulama sıklığının yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülebilir. Histolojik bulgularımızda siprofloksasinin oluşturduğu hasarı quercetinin tamamen ortadan kaldırmamakla birlikte biyokimyasal bulgularımıza paralellik göstermektedir. Bütün bu verilerin ışığında quercetin, siprofloksasine bağlı olarak oluşan fetal beyin doku hasarını azaltmış olmakla beraber tamamen ortadan kaldıramamıştır. Quercetinin bu etkisi literatürde belirtilen iki mekanizmaya bağlı olabilir;

1. DNA giraza yarışmalı olarak bağlanabileceği ve böylece florokinolonların hasarlayıcı etkilerini ortadan kaldıracabileceği,
2. Siprofloksasinin fetal beyin dokusunda oluşturduğu oksidatif hasara karşı koruyucu olarak serbest radikal süpürücü ve serbest radikal baskılayıcı özelliği (119–121, 140,141).

Çalışma verilerinden elde edilen diğer bir bulgu da antioksidan mekanizmaların fetal gelişimi iyi yönde etkilediği hususundadır. Literatürde fetal dönemde ve erken çocukluk döneminde oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar yönünde bozulması sonucunda oluşan oksidatif hasarın beyinde kalıcı hasarlara yol açtığı vurgulanmaktadır (142, 143). Vanhees ve ark. gebelikte quercetin uygulamasının demir depolarını arttırarak oksidatif strese bağlı DNA hasarını azalttığını aynı zamanda erişkin dönemde de karaciğer dokusunda sitokinlerin ekspresyonunu arttırdığını vurgulamışlardır (144). Araştırma verilerimizin gelişim parametreleri incelendiğinde bu parametrelerin çoğunda quercetin uygulamasının fetal gelişime pozitif katkı yaptığı tespit edildi. Bu veriler ışığında gebelikte quercetin uygulanmasının fetus gelişimini olumlu yönde etkilediğini düşünmekteyiz. Bunu da oksidatif strese bağlı DNA hasarını azaltarak yaptığı kanaatindeyiz. Bulgularımız literatür ile de uyum göstermektedir (142-144).

Fetal gelişim parametreleri ve histolojik bulgular birlikte incelendiğinde siprofloksasin uygulamasının fetal gelişim geriliğine ve beyin doku hasarına yol

açtığı, quercetinin bu hasarı belli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca kuvvetli antioksidan özellik gösteren quercetinin fetal gelişimi desteklediği görüşündeyiz.

**5.2. Antioksidan Sistemlerin Karşılaştırılması:** Oksidatif stres; metabolik prosesler sonucunda açığa çıkan serbest radikallerin miktarının artmasına bağlı olarak antioksidant sistemlerin yetersiz kalması ile oluşur (145-147).

Kinolonlar üzerine yapılmış olan bir çalışmada siprofloksasinin beyin ve karaciğer dokularında oksidatif hasara neden olduğu ortaya konularak likopen gibi antioksidan bir maddenin siprofloksasine sinerjistik etki yaptığı belirlenmiştir. (83,148). Bu veriden yola çıkarak siprofloksasinin fetal gelişim parametrelerinde oluşturduğu geriliğin oksidatif hasarla olan ilişkisini irdeledik.

Merkezi sinir sistemi, yapısında bulunan endojen ve eksojen antioksidan sistemlerin diğer dokulara göre daha zayıf olmasından dolayı serbest radikallerin indüklediği oksidatif strese karşı daha fazla duyarlıdır (149). Bu nedenle çalışmamızda siprofloksasin kaynaklı toksisiteden fetal beyin dokusunun daha çok etkileneceğini düşündük. Dokularda oluşan süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), SOD enzimi tarafından hemen  $H_2O_2$  ve oksijene dönüştürülür (150,151). Diğer antioksidan enzimler olan CAT ve GSH-PX  $H_2O_2$ 'nin suya ve oksijene dönüşümünü sağlar. Hücrelerde temel strateji SOD, CAT, GSH-PX, kullanılarak  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'i detoksifiye etmek ve daha toksik ürünlerin oluşumunu önlemektir (152). Talla ve arkadaşları florokinolonların özellikle siprofloksasin ve levofloksasinin reaktif oksijen türleri aracılığıyla hücre hasarına yol açtığını vurgulamışlardır (153).

Çalışmamızda tüm gruplarda oksidatif hasarın değerlendirilmesi açısından lipid peroksidasyonunun göstergelerinden biri olan MDA düzeylerini, antioksidan mekanizmalardan enzimatik olmayan GSH düzeyleri ile GSH-PX, SOD ve CAT enzim aktivitelerini inceledik.

**5.2.1. Fetal Beyin Dokusunda SOD Enzim Aktivitesinin Karşılaştırılması:** SOD, endojen olarak oluşturulan süperoksit radikallerinin toksik etkilerinden hücreleri koruyan bir grup metalloenzimdir. SOD süperoksitin hidrojen perokside dönüşümünü katalizler ve oksiradikallere karşı primer koruyucudur (154).

Çalışmamız sonunda siprofloksasin uygulamasının fetal beyin dokusunda, süperoksit radikalının spesifik yakalayıcısı olarak bilinen ve endojen antioksidan olan SOD enziminin düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığını gözlemledik. Daha önceki araştırmacıların yapmış oldukları çalışmalar ışığında, akut patolojilerde dokularda aşırı serbest radikal üretimine karşılık, bu artışı dengelemek üzere SOD aktivitesinde önemli artışlar meydana gelir ki, bu durum; artan serbest radikal oluşumuna karşılık hücrenin antioksidan bir cevabı olarak düşünülmektedir (155). Fetal beyin dokusunda artan SOD enzim konsantrasyonunun, siprofloksasin metabolizması sonucu açığa çıkan serbest radikal artışına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Serbest radikal süpürücü etki gösteren quercetin uygulaması ile artan SOD enzim aktivitesinin kontrole yaklaşması da bunun göstergesidir.

**5.2.2. Fetal Beyin Dokusunda GSH düzeyinin, GSH-PX ve CAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesi:** Glutasyon ( $\gamma$ -glutamilsistein glisin), organizmada tiyol grubu içeren, düşük molekül ağırlıklı, tripeptit yapısında önemli bir antioksidandır. DNA ve protein sentezleri, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transportlar gibi hücre fonksiyonları dışında başlıca antioksidan olarak hücre savunmasında da önemli rolü vardır. İndirgenmiş glutasyon (GSH), içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayarak, hücreyi oksidatif hasarlara karşı korur. Glutasyon peroksidaz isimli enzimin kofaktörlüğünü yaparak, hidrojen peroksiti katabolize eder (156).

Ortamda artan serbest radikallerin detoksifikasyonu, glutasyonun indirgenmiş formu olan GSH ve oksitlenmiş dimer formu GSSG'ye dönüşümü ile sağlanmaktadır (156). Oksidatif stres sürecinde, GSH düzeyi azalırken, GSSG arttığı; bu durumda biriken  $H_2O_2$  ve organik hidroperoksitler glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve katalaz etkisiyle ortadan kaldırılır. Bu bileşiklerin aktif bir şekilde hücre dışına çıkarılması GSH tükenmesine yol açmaktadır (150, 157). Verilerimiz incelendiğinde de siprofloksasinin fetal beyin dokusunda GSH düzeyini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür. GSH düzeyi azalırken artan oksidatif hasar sürecinde ortaya çıkan serbest radikalleri süpürücü görev yapan CAT enzim aktivitesi azalmıştır. CAT, oksidatif hasara karşı çok hassas olan ve kısa sürede aktivitesini kaybedebilen bir antioksidan enzimdir. Siprofloksasin kaynaklı akut oksidatif strese, CAT'ın aktivitesini kaybetmiş olmasının kuvvetle muhtemel olduğunu düşünüyoruz.

Literatürdeki benzer çalışmalarda da oksidatif hasar reaksiyonlarında CAT enzim aktivitesinin azaldığı görülmüştür (147, 150, 154).

Beyindeki antioksidan kapasitenin az olması nedeniyle oksidatif strese karşı savunmada hücreler arası major antioksidan olan GSH'ın önemi büyüktür (158). Antibiyotiklerin, glutatyonun sülfhidril gruplarına bağlanarak antioksidan savunma mekanizmasındaki etkinliğini azalttığı bildirilmiş olup çalışmamızla örtüşmektedir (159).

Fırat S. Ş. ve ark. GSH-PX'in antioksidan etkisini gösterebilmesi için ortamda güçlü bir antioksidan molekül olan GSH'ın bulunması gerektiğini vurgulamışlardır (160). GSH, GSH-PX'in koenzimidir, GSH-PX aktivite gösterebilmek için GSH'a kuvvetle ihtiyaç duyar. Çalışma verileri gözden geçirildiğinde fetal beyin dokusunda oksidatif hasara bağlı olarak GSH düzeyinin azaldığı görülmüştür. Beyin dokusunda siprofloksasin kaynaklı oksidatif strese karşı GSH düzeyinin azaldığı, GSH-PX aktivitesindeki artışın sınırlandığı, serbest radikallerin ortadan kaldırılamadığı ve bunun sonucunda da oksidatif doku hasarlarının meydana geldiğini düşünüyoruz. Araştırma verilerimiz bu görüşümüzü kuvvetle desteklemektedir.

**5.2.3. Fetal Beyin Dokusunda MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması:** Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit oksidatif stresin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan önemli markırlardandır. Genel kanaat, oluşan oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonu sonucu MDA düzeylerinin artacağı yönündedir ve literatürde bu yaklaşımı destekleyen çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür (161-164).

Bizim çalışmamızda fetal beyin dokularında siprofloksasin kullanımının lipid peroksidasyonun önemli bir göstergesi olan MDA seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu artış oksidatif hasarın bir göstergesi olup, literatür ile uyumludur (161-164). Siprofloksasinin fetal beyin dokusunda oluşturduğu hasarlara karşı kuvvetli antioksidan özelliğe sahip flavonoidlerden olan quercetin kullanılmıştır. Quercetin uygulaması artan MDA seviyesini anlamlı düzeyde azaltmıştır. Siprofloksasin; membran fosfolipidlerindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olmasının yanı sıra membran lipid yapısını

değiştirerek, hücre yapı ve fonksiyonlarını bozup lipid peroksidasyonuna neden olmuştur. Enzimatik olmayan antioksidan maddeler içerisinde yer alan flavonoidlerden kuvvetli antioksidan yapıdaki quercetin, lipofilik olması nedeniyle, hücrelerin lipid fazlarında çözülerek lipid peroksil radikali ( $ROO^{\bullet}$ ) ile reaksiyona girer. Zincir kırıcı etkisi ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu sağlar. Quercetin ( $Q^{\bullet}OH$ ),  $ROO^{\bullet}$  ile reaksiyona girip onu indirgerken, kendisi daha kararlı bir radikal yapı ( $Q^{\bullet}O^{\bullet}$ ) oluşturmaktadır. Lipofilik bir antioksidan madde olan quercetin, lipid tabakalarının arasına yerleşerek lipid hasarını önleyici etki yapmıştır (11–15).

Sonuç olarak; fetal beyin dokusunda siprofloksasinin etkilerini ortaya koymaya yönelik çalışmamızın verileri incelendiğinde; artan MDA düzeyinin, azalan CAT aktivite ve GSH seviyelerinin, SOD aktivitesindeki artışın, literatürde antibiyotiklerin antioksidan savunma mekanizmalarının etkinliğini azalttığına yönelik verileri desteklemektedir (159). Tüm bu veriler ışığında siprofloksasinin gelişmekte olan fetal beyin dokusu üzerinde oksidatif hasara yol açtığını düşünmekteyiz. Gürbay ve ark. siprofloksasinin beyin ve karaciğer dokusunda gulutasyon redoks durumunda önemli değişikliklere neden olarak oksidatif hasara neden olduğunu vurgulamışlardır (83). Siprofloksasinin bu hasara serbest radikal oluşumu aracılığı ile neden olduğunu savunmaktadırlar. Bu veriler fetal beyin dokusunda elde ettiğimiz veriler ile paralellik göstermektedir. Kinolon grubu antibiyotiklerin bakterisid etki mekanizmalarını bakteriyal DNA giraz enziminin inhibisyonu ile sağladıkları bildirilmiştir (165).

Kinolonların fetal gelişim üzerindeki patolojik etki mekanizmasının dokularda oksidatif stres oluşturarak DNA üzerinde hasarlara yol açtığı kanaatindeyiz. Fetal beyin dokusunda MDA düzeyinin artması antioksidan sistemlerdeki iç dengenin bozulması bu hipotezimizi desteklemektedir.

Flavonoidler, bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan yararlı biyokimyasal ve antioksidan etkileri olan bileşikler olup quercetin ise en iyi tanımlanmış flavonoidlerden biridir (11,12). Literatürde quercetin'in siprofloksasin ile etkileşime girebileceği, DNA giraza yarışmalı olarak bağlanabileceği ve böylece florokinolonların hasarlayıcı etkilerini ortadan kaldıracabileceği belirtilmiştir (141). Araştırmamızda quercetin, siprofloksasinin fetal beyin dokusunda oluşturduğu



oksidatif hasara karşı koruyucu olarak serbest radikal süpürücü ve serbest radikal baskılayıcı özelliğinden dolayı kullanılmıştır (119,121).

Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz bulgular, quercetin antioksidan etki göstererek artan MDA seviyesini azaltmış, azalan GSH düzeyini artırmış, oksidatif strese cevap olarak artan SOD aktivitesinide düşürmüştür. Bu sonuçlar literatürle uyumluluk göstermektedir

### **5.3. BDNF düzeylerinin Karşılaştırılması**

Yalnızca insanlarda olmayıp diğer memelilerde de görülen, beyin gelişimi sürecinde gelişimin hızlı pik yaptığı ve büyük bir kompleksite kazandığı döneme 'brain growth spurt' adı verilir. İnsanda beyin bu gelişimsel dönemi gebeliğin 25. haftasında başlar, doğumda pik yapar ve daha sonra pik hızı yavaşlayarak yaşamın üçüncü yılında sonlanır. Bu fazda beyin ağırlığında hızlı artış, sinir hücresinin çoğalması, migrasyonu, farklılaşma, sinaptogenez ve apoptoz diye bilinen sinir hücresi eliminasyonu da dahil çok sayıda fizyolojik değişim gerçekleşir (139). Byrnes ve ark. etanolün teratojenik etkisini özellikle brain growth spurt' döneminde gösterdiğini vurgulamışlardır (166).

Bu veriler ışığında intrauterin dönemde fetal beyinde hasar meydana getiren ajanların bu etkilerinin ömür boyu devam edeceği açıktır. Araştırmamızda fetal dönemde siprofloksasinin beyin gelişimi üzerine etkisini BDNF düzeyi açısından da ortaya koymaya çalıştık.

Nörotrofik faktörlerden biri olan BDNF, nöronların büyümesi, sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin devamı için önemli bir moleküldür. BDNF'nin en önemli işlevsel özellikleri, nöronları koruması ve nöronun hayatta kalımını sağlamasıdır. BDNF, noradrenerjik ve serotonerjik nöronların gelişimini destekleyip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (27). Bir çalışmada fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişmenin arttığı gözlenmiştir (34).

Araştırmacılar artan oksidatif hasarın beyin BDNF düzeyini azalttığını vurgulamışlardır (114). Artan lipid peroksidasyonu ile azalan BDNF düzeyi arasında bir korelasyonun varlığından bahsedilmektedir. BDNF düzeyindeki azalışın mekanizmasının, oksidatif hasarın neden olduğu birçok mekanizmadan kaynaklanmasının muhtemel olacağı düşünülmektedir. BDNF miktarındaki bu azalışın, oksidatif hasara bağlı olarak BDNF gen ekspresyonunu baskılanması, CREB molekül miktarının azalması, NF-kB DNA-binding aktivitesindeki artış ve hücre içi enerjini azalması şeklinde gerçekleştiği bildirilmektedir (114, 167). BDNF'nin sinaptik plastisitedeki fonksiyonunun synapsin I ve CREB moleküllerin modülasyonu aracılığıyla olduğu belirtilmiş olup oksidatif hasar bu yapılar üzerinden de BDNF düzeyini azaltmaktadır (167).

Bizim sonuçlarımız da BDNF ve oksidatif hasar açısından bir bütün olarak incelendiğinde literatürle uyumlu olarak MDA düzeyi artmış, GSH ve antioksidan enzim seviyeleri ile BDNF miktarı azalmıştır (114). Azalan BDNF düzeyi gebelikte kullanılan siprofloksasinin fetal beyin gelişimini olumsuz yönde etkilediğini göstermiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızdaki tüm veriler incelendiğinde fetal gelişim döneminde siprofloksasin kullanımının literatürde belirtilen; fetal karaciğer hasarı, epifiz kırık hasarı ve postnatal dönemde iskelet farklılaşmasında risk oluşturmasının yanı sıra fetal gelişim parametrelerini baskılayarak fetal gelişimi de bozmaktadır (78, 84–87). Ayrıca siprofloksasin kökenli metabolitlere bağlı olarak fetal beyin dokusunda oksidatif hasar oluşturmakta ve oksidatif hasarın neden olduğu mekanizmalar ile birlikte BDNF düzeyi azalmaktadır. BDNF düzeyinin azalmasına bağlı olarak nöronların büyüme ve farklılaşması etkilenmekte olup uyarı almayan işlevi durmuş nöronlarda kayıplar görülmüştür. Bu da korteks serebrideki nöron sayısındaki anlamlı azalışı açıklamaktadır.

Tüm bu olumsuz etkilerin siprofloksasin metabolizması sonucu açığa çıkan metabolitlerin oluşturduğu oksidatif hasara bağlı olması, kuvvetli anti oksidan olarak kullandığımız quercetin uygulaması ile önemli ölçüde önlenmesi bunu kanıtlamaktadır.

Daha önceki çalışmalarda siprofloksasin'in gebelikte kullanımının kırık ve iskelet yapı üzerinde olumsuz etkileri ortaya konulmuş ancak beyin dokusu

üzerine yaptığı etkileri araştırılmamıştı. Biz bu çalışma ile siprofloksasin'in gebelikte kullanımının fetal beyin dokusunun gelişimini olumsuz etkilediğini ortaya koyduk. Gebelikte siprofloksasin kullanımının doğru olmadığı kanaatinde olmakla birlikte eğer gebenin ve yavrunun stabilitesinin korunması açısından tedavi şartsa; antioksidan ilaveli antibakteriyel tedavi yaklaşımlarının yararlı olabileceğini öneriyoruz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak; Gebelikte siprofloksasin kullanıldığında fetal gelişim bozukluklarına yol açtığı hem gelişim faktörleri incelenerek; hem de fetus beyinleri histolojik olarak değerlendirme sonucu ortaya konulmuştur. Quercetin ile birlikte uygulanan siprofloksasinin daha az hasar verdiği tespit edildi. Fetal beyin dokusunda MDA düzeylerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi ( $P<0.05$ ). Fetal beyin dokusu GSH düzeyleri; siprofloksasin grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli derecede düşük iken, quercetin+siprofloksasin grubunda ise kontrol grubuna yaklaşık değerde bulundu. Oksidatif hasarın varlığında akut dönemde artabilen SOD enzim düzeyi siprofloksasin grubunda diğer gruplara göre anlamlı ölçüde artmış olup quercetin uygulaması bu artışı kontrol grubu seviyesine düşürmüştür.

Beyin gelişimi hakkında bize önemli bilgiler sunan BDNF düzeyinin de siprofloksasin uygulaması ile anlamlı şekilde azaldığını belirledik ( $P<0.05$ ). Bu azalışın quercetin uygulaması ile tamamen ortadan kaldırılamadığını tespit ettik.

Bu sonuçlar ışığında, gebelikte fetal gelişim hasarını önleyebilmek için:

1-Kongenital bozukluklara yol açacak her türlü teratojenden uzak durulmalıdır.

2-Beslenme, stres, enfeksiyon gibi önemli kriterlere dikkat edilmelidir. Özellikle antioksidanlarca zengin diyet fetal gelişimi olumlu ölçüde etkilemektedir.

3-Gebelikte siprofloksasin kullanılmaması gerektiği kanaatindeyiz.

4- Gebelikte antibiyotik kullanımı mutlaka gerekli ise oksidan/antioksidan dengesinin bozulmaması için tedaviye, quercetin gibi kuvvetli antioksidanlardan biri takviye edilmesini şiddetle öneriyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Sadler, T.W. (1990). *Langman's Medikal Embriyoloji* (C. Başaklar, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık (1993).
2. İnci, O., Tuğrul, M., Biner, B. (1996). *Çocuk ve Erişkinlerde Ürogenital İnfeksiyonlar*. Edirne: Nobel Tıp Kitabevleri.
3. Walsh, P.C. (2005). *Campebell's Urology* (K. Anafarta, Ö. Yaman, Çev.). Ankara: 8. Baskı Güneş Kitabevi.
4. Romero, R., Oyarzun, E., Mazor, M., Sirtori, M., Hobbins, J.C., Bracken, M. (1989). Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol*, 7, 576–582.
5. Mittendorf, R., Williams, M. A., Kass, E. H. (1992). Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis*, 14, 927–932.
6. Vazquez, J.C., Villar, J. (2003). Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, 2256.
7. Hooper, D.C. (2000). *Quinolones. In Principles and Practice of Infections Diseases*, (C.L., Mandell, J.E. Bennet, R. Dolin Çev.). 51 h ed. Nevv York: Churchill Livingstone
8. Andriole, V.T. (1999). The future of the quinolones. *Drugs*, 58 iSupl. 2, 1–5.
9. Bökesoy, A.T., Çakıcı İ., Melli, M., (2000). *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı*. Ankara: Gazi Kitabevi
10. CİPRO: Erişim: 10 Ocak 2012  
[http://www.biofarma.com.tr/pdf/upload/P25\\_tr.pdf](http://www.biofarma.com.tr/pdf/upload/P25_tr.pdf)
11. Nijveldt, R.J., Nood, E., Hoorn, D.E.C., Boelens ,P.G., Noreen, K., Leeuwen, P.A.M. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanism of action and potential applications. *Clin. Nutr*, 74, 418-425.
12. Elliott, M., Kandaswami, C., Theoharides, T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Rev*, 52 (4), 673–751.

13. Peterson, J., Dwyer J. (1998). Flavonoids: Dietary Occurrence And Biochemical Activity. *Nutr. Res*, 18, 1995-2018.
14. Arıcı, M. (2006). *Kas Flepleri İskemi Reperfüzyon Hasarında Quercetin'in Etkileri: Deneysel Çalışma*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi, Eskişehir.
15. Burak, M., Çimen, Y. (1999). Flavonoidler ve Antioksidan Özellikleri. *T. Klin. TıpBilimleri*, 19: 296–304.
16. Moore, K. L., Persaud, T.V.N. (2009). *Embriyoloji ve Doğum Defetlerinin Temelleri* (7. Baskı). (S. Müftüoğlu, P. Atilla, F. Kaymaz, Çev. ). İstanbul: Güneş Kitabevi
17. Madazlı, R. (2008). *Plasenta*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
18. Moore, K. L., Persaud, T.V.N. (1998). *The developing human: clinically oriented embryology*. Philadelphia: Saunders.
19. Moore, K. L., Persaud T.V.N (2000). *Color Atlas of Clinical Embryology*. Philadelphia: Saunders.
20. Carlson, B.M. (2009). *Human Embryology and Developmental Biology* (4th ed.). Philadelphia: Churchill Livingtone.
21. Neural crest: Erişim 3 Nisan 2012  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Neural\\_crest](http://en.wikipedia.org/wiki/Neural_crest)
22. Bleyl, S.B., Braver, P.R., Francs West, P.H. (2009). *Lanser's Human Embryology* (4 th ed.). Philadelphia: Churchill Livingtone.
23. Embryonic Brain: Erişim 13 Ocak 2012  
<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:EmbryonicBrain.svg>
24. Early Brain: Erişim 13 Ocak 2012  
forebrain <http://mdc06kb.webnode.com/development-of-the-hindbrain>
25. Stahl, S.M. (2003). *Temel Psikofarmakoloji* (2. Bs.). (B. Taneli, Y. Taneli, Çev.) İstanbul: FSH Matbaacılık, Yelkovan Yayınevi.
26. Kulak, W., Sobaniec, W. (2004). Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. *Rocz Akad Med Bialymst.* 49, 227–236.

27. Cevher, N. (2009). *Bipolar Tip I Bozukluğu Olan Ergenlerde Serumda Beyinden Köken Alan Nörotrofik Faktör Düzeylerinin Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
28. Gülpınar, D., Erol, A., Mete, I. (2007). Depresyon ve Nöroplastisite. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 17, 100-110.
29. Tongiorgi, E., (2008). Activity-Dependent expression of brain-derived neurotrophic factor in dendrites: facts and open questions. *Neuroscience Res*, 61, 335–346.
30. Russo-Neustadt, A .A., Chen, M. J. (2005). Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant activity. *Curr Pharm Des*, 11,1495–1510.
31. Horch, H.W. (2004). Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev Neurosci*. 15, 117–129.
32. Horch, H.W., Katz, L.C. (2002). BDNF release from single cells elicits local dendritic growth in nearby neurons. *Nat Neurosci*, 5, 1177- 1184.
33. Horch, H.W., Kruttgen, A., Portbury, S.D., Katz, L.C. (1999). Destabilization of cortical dendrites and spines by BDNF. *Neuron*, 23, 353–364.
34. Palizvan, M.R., Sohya, K. (2004). Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neurosci*,126, 955–966.
35. Frechilla, D., Insausti, R. (2000). Implanted BDNF-producing fibroblasts prevent neurotoxin-induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Mol Brain Res*, 76, 306–314.
36. Nottebohm, F. (2002). Why are some neurons replaced in adult brain? *J Neurosci*, 22, 624–628.
37. Dermirdaş, A. (2006). *Ratlarda Oluşturulan Depresyonda Venlafaksin Tedavisinin Hipokampus Beyin Kaynaklı Büyüme Faktörü Üzerine Etkisi*. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
38. Nibuya, M., Takahashi, M., Russell, D.S. (1999). Chronic stress increases catalytic TrkB mRNA in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 267, 81–84.
39. Bonni, A., Brunet, A., West, A.E., Datta, S.R., Takasu, M.A., Greenberg, M.E. (1999). Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by

- transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science*, 286, 1358–1362.
40. Yulug, B., Ozan, E., Gonul, A.S., Kilic, E. (2009). Brain-derived neurotrophic factor, stres and depression: A minireview. *Brain Res. Bul*, 78, 267–269.
41. Schmidt, H.D., Duman, R.S. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive like behavior. *Behav Pharmacol*, 18, 391–418.
42. Arıncı, K., Elhan, A. (2001). *Anatomi-2.cilt.* (6. Basım). Ankara: Güneş Kitabevi.
43. James, D. (1995). *Neuroanatomy*. United States of America; Williams & Wilkins.
44. Kurt, A., Gökmen, F.G. (2003). *Sistematik Anatomi*. İzmir: GüvenKitabevi.
45. Taner, D. (2002). *Fonksiyonel Nöroanatomi*. Ankara; Metu Pres.
46. Dere, F. (2000). *Nöroanatomi- Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı*. Adana; Nobel Tıp Kitap Evi.
47. Arı, İ., Gökmen, F.G. (2003). *Sistematik Anatomi*. İzmir: GüvenKitabevi.
48. Tıpta Hayvan Çalışmaları ve Etik: Erişim 26 Şubat 2012  
<http://thefuar.com/icerik.asp?id=398&Uid=2>
49. Hayvan Deneyleri Etiği: Erişim 26 Şubat 2012  
<http://uvt.ulakbim.gov.tr/tip/sempozyum7/altug.pdf>
50. Hacıalioğulları, M. (2005). *Interleukin-12'nin Embriyonik Vitellus Kesesi Damarlanması Üzerine Etkileri* Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
51. Skosyeva, A.M. (1989). Comparative evaluation of the embryotoxic effect of various antibiotics. *Antibiot Khimioter*, 34, 779–782.
52. Soysal, H. (2010). *Sıçan fetuslarında fenitoin, folik asit ve vitamin E'nin kemik gelişimi üzerine etkileri* Doktora Tez., Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
53. Deneklerin Histolojik Özellikleri Bunların Deneysel Çalışmalarda Sınırlayıcı Yönleri. Erişim: 25 Ocak 2012  
<http://www.jcam.com.tr/files/KATD-366.pdf>
54. Bayramıçlı, M. (2005). *Deneysel Mikrocerrahi* (1. bs.). İstanbul: Argos.



55. Cantürk, N. Z., Sayek, İ. (2005). *Cerrahi Araştırma*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri.
56. Phylogenetic Expansion of Cortical Surface Area: Erişim; 16 Ocak 2012  
<http://psyc254.uconn.edu/meds5377/cortexstudents.html>
57. Kayaalp, S.O., Dalkara, T. (2002). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (10. Bs.). Ankara; Hacettepe Taş.
58. Warkany, J. (1971). *Congenital Malformations*. Notes and Comments. Chicago; Year Book.
59. Desdicioğlu, K., Malas, M. (2006). Fetal Büyümeye Etki eden Maternal Faktörler. *S.D.Ü. Tıp Fak. Der.*,13, (2) 47–54
60. Atasü, T., Gezer, A. (2000). *Gebelikte İlaç Kullanımı*. (2. bs.). Ankara; Nobel Tıp Kitabevleri.
61. Bozkurt, Ö. F., Kara, C., Akarsu, S., Çağlar, M., Ünsal, A. (2008). Comparison Efficacy Of Single Dose Fosfomycin With Ciprofloxacin In The Treatment Of Urinary Tract Infection In Symptomatic Women. *Türk Üroloji Derg*, 34, 360–362.
62. Saltoğlu, N., (2008). Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarına Yaklaşım. I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. *Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi*.61, 139–150.
63. Foxman, B. (2002). Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*, 8,113.
64. Krcmery, S., Hromec, J., Demesova, D. (2001). Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents*, 17, 279–282.
65. Dwyer, P.L., O'Reilly, M. (2002). Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 14, 537–543.
66. Kutlay, S., Kutlay, B., Karaahmetoglu, O., Ak, C., Erkaya, S. (2003). Prevalence, detection and treatment of asymptomatic bacteriuria in a Turkish obstetric population. *J Reprod Med*, 48, 627–630.
67. Faro, S., Fenner, D.E. (1998). Urinary tract infections. *Clin Obstet Gynecol*, 41, 744–754.

68. Smaill, F. (2004). Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2.
69. Christensen, B. (2000). Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother*, 46 Suppl A; 29–34.
70. Villar, J., Lydon-Rochelle, M.T, Gulmezoglu, A.M., Roganti, A. (2000). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* (2).
71. Eliopoulos, C. M. (1999). Activity of newer fluoroquinolones in vitro against Gram-positive bacteria. *Drugs*, 58. (Suppl. 2), 23–28.
72. Appelbaum, P.C. (1999). Quinolone activity against anaerobes. *Drugs*, 58 (Suppl. 2), 60–64.
73. Schaad, U.B. (1991). Use of quinolones in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 10, 355–360.
74. Greer, S.D.R. (1996). Indications and restrictions of fluoroquinolone use in children. *Br J Hosp Med*, 56, 420–423.
75. Nazik, H., Öngen, B. (2010). Türkiye’de Plazmit Aracılı Kinolon Direnci, *Ankem Derg*, 24, 46–54.
76. Leblebicioglu, H., Usluer, G., Ulusoy, S. (2003). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*, Ankara; Bilimsel Tıp Yayınevi. 407- 416.
77. Ruiz, J. (2003). Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemother*, 51, 1109–1117.
78. Siddiqui, M.A., Naqvi, S.N.H. (2010). Evaluation of the teratogenic potentials of ciprofloxacin in albino rat. *J. Morphol. Sci*, 27, 14–18.
79. Cukierski, M.A., Prahalada, S., Zacchei, A.G., Peter C.P., Rodgers J.D., Hess D.L., Cukierski, M. J., Tarantal, A.F, Nyland, T., Robertson, R.T. (1989). Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology*, 39, 39–42.
80. Berkovitch, M., Pastuszak, A., Gazarian, M., Lewis, M., Koren, G. (1994). Safety of new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 84, 535–538.

81. Schaefer, C., Amoura-Elefant, E., Vial, T., Ornoy, A., Garbis, H., Robert, E., Rodriguez-pinilla, E., Pexieder, T., Prapas, N., Merlob, P. (1996). Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol*, 69, 83–89.
82. Loebstein, R., Addis, A., Ho, E., Andreou R., Sage S., Donnenfeld A. E., Schick B., Bonati M., Moretti M., Lalkin A., Pastuszek A., Koren G. (1998). Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 1336–1339.
83. Gürbay, A., Hincal, F. (2004). Ciprofloxacin-induced glutathione redox status alterations in rat tissues. *Drug Chem Toxicol*, 27, 233–242.
84. Channa, M.A., Janjua, M.Z. (2003). Effects of ciprofloxacin on foetal hepatocytes. *J Pak Med Assoc*, 53, 448–450.
85. Channa, H.M., Ashfaq, M., Bangash, R., Abbasi, A., Qureshi, M.A. (2008). Preventive role of zinc chloride against toxicity of ciprofloxacin on the growing cartilage of Wistar albino rat litter. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 20, 77–81.
86. Channa, H.M., Ashfaq, M., Mastoi, S.M., Qureshi, M.A. (2006). Effect of ciprofoxacin on growing cartilage in albino rat pups. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 18, 50–54.
87. Channa, M.A., Ashfaq, M., Sanghi, S., Qureshi, M.A., Janjua, M.Z. (2004). Effects of ciprofloxacin on secondary ossification centers in juvenile Wistar albino rats. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 16, 43–46.
88. Yilmaz, Z. (2006). *Öğrenme Ve Hafızanın Şekillendiği Beyin Bölgelerinde Alkolün Oluşturduğu Hasarlarda Propolisin Etkileri*. Yüksek Lisans Tezi İnönü Üniversitesi, Malatya.
89. Yüce, A., Aksakal, M. (2006). *Ratlarda homosisteinin oksidan-antioksidan sistem ve koroner damarlarda oluşturduğu değişiklikler üzerine melatoninin etkisi*. F.Ü. Sağlık Bil. Derg, 20, 51–59.
90. Southorn, P.A., Powis, G. (1988). Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin. Proc*, 63, 381–389.

91. Janos, Z., Krishnamurti, D. (2005). *Oxidative Stres and Disease* 10 Nutrients and cell signaling. Taylor & Francis.
92. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T. (1997). Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi/Office Journal of the Turkish Nephrology, Association* 3–4, 92–95.
93. Burçak, G., Andican, G. (2004). Oksidatif DNA Hasarı ve Yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Derg.* 35, 4.
94. Bast, A., Haenen, G.R. Doelman, C.J. (1993). Oxidants and antioxidants state of art. *Am J Med* 1991; 91: 2S-13S. Cheesman K.H. ve Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 49, 481–493.
95. Cheesman, K.H., Slater, T.F. (1995). An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 49, 481-493.
96. Uysal, M. (1998). Serbest radikaller; lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan antioksidan dengeyi etkileyen kosullar. *Klinik Gelisim*, 11, 336–341.
97. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (2001). *Free Radicals in Biology and Medicine*, London; Oxford University Press.
98. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* 219, 1-14.
99. Shacter, E. (2000). Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev*, 32, 307–326.
100. Berlett, B.S., Stadtman, E.R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stres. *J Biol Chem*, 272, 20313–20316.
101. Stadtman, E.R., Levine, R.L. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 25, 207-218.
102. Anbar, M., Neta, P. (1967). A compilation of specific biomolecular rate constants for the reactions of hydrate electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals with inorganic and organic compounds in aqueous solutions. *Int. J. Appl. Radiat. Isot*, 18, 493-523.
103. Aruoma, O.I. (1994). Deoxyribose assay for detecting hydroxyl radicals. *Methods Enzymol*, 233, 57-66.
104. Randerath, K., Zhou, G.D., Monk, S.A., Randerath, E. (1997). Enhanced levels in neonatal rat liver of 7, 8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-

- hydroxydeoxyguanosine), a major mutagenic oxidative DNA lesion. *Carcinogenesis*, 18, 1419–1421.
105. Cooke, M.S., Evans, M.D., Dizdaroglu, M., Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J*, 17, 1195–1214.
106. Evans, M.D., Cooke, M.S. (2004). Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, 26, 533–542.
107. Morley-Fletcher, S., Rea, M., Maccari, S., Laviola, G. (2003). Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *Eur J Neurosci*, 18, 3367–3374.
108. Branchi, I., D'Andrea, I., Sietzema, J., Fiore, M., Di Fausto, V., Aloe, L., Alleva, E. (2006). Early social enrichment augments adult hippocampal BDNF levels and survival of BrdU-positive cells while increasing anxiety- and "depression"-like behavior. *J Neurosci Res*, 83, 965–973.
109. Branchi, I., D'Andrea, I., Fiore, M., Di Fausto, V., Aloe, L., Alleva, E. (2006). Early social enrichment shapes social behavior and nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in the adult mouse brain. *Biol Psychiatry*, 60, 690-696.
110. Schaaf, M.J., Jong J., Kloet, E.R., Vreugdenhil, E. (1998). Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain Res*, 813, 112–120.
111. Bozkurt, M. M. (2006). *Değişik çevre koşullarının anne ve yavru sıçanlarda oluşturduğu davranış değişiklikleri ve hipokampus bdnf düzeyi üzerine etkilerinin araştırılması*. Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
112. Beck, K.D., Valverde, J., Alexi, T., Poulsen, K., Moffat, B., Vandlen, R.A., Rosenthal, A., Hefti, F. (1995). Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature*, 373, 339-341.
113. Gash, D.M., Zhang, Z.M., Ovadia, A. (1996). Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature*, 380, 252-255.

114. Kapczinski, F., Frey, B. N., Andreazza, A. C., Anna, M. K., Cunha, B.M., Post, R. M. (2008). Increased oxidative stress as a mechanism for decreased BDNF levels in acute manic episodes, *Rev Bras Psiquiatr*, 30, 243-245.
115. Wu, A., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2004). The interplay between oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci.*, 19, 1699–1707.
116. Aksu, İ. Y. (2006). *Egzersizin sıçan beyninde oksidan-antioksidan denge üzerine etkilerinin araştırılması*. Doktora Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir.
117. Chi, N., Watanabe, A., Shi, H. (2003). Diverse functions of antioxidants. *Free Rad. A Res*, 2000, 33. 809–817.
118. Memişoğulları, R., Bakan, E. (2004). Levels of ceruloplasmin, transferrin, and lipid peroxidation in the serum of patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 18, 193– 197.
119. Cherubini, A., Ruggiero, C., Polidori, M.C., Mecocci, C. (2005). Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radical Biology & Medicine*, 39, 841 – 852.
120. Young, I.S., Woodside, J.V. (2001). Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*, 54, 176–186.
121. Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y. (2002). *Yaşlanma Biyokimyası (Eds) İnsan Biyokimyası*, Ankara; Palme Yayıncılık.
122. Taysi, S., Gul, M., Sari, R.A., Akcay, F., Bakan, N. (2002). Oxidant/antioxidant status in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med*, 40, 684–688.
123. Schroeter, H., Spencer, J.P.E., Rice-Evans, C. (2003). Current status of the potential role of flavonoids in neuroprotection. Critical reviews of oxidative stress and aging: advances in basic science, diagnostics and intervention Vol. I.(ed.by I Cutler R.G., Rodriguez H.) Singapore; World Scientific Publishing.
124. Kahraman, A., Önal, M. E. (2002). Protective effects of quercetin on ultraviolet a light induced oxidative stress in the blood of rat. *J. Appl. Toxicol*, 22, 303–309.

125. Lenton, K. J., Therriault, H., Fulop, T., Payette, H., Wagner, J. R. (1999). Glutathione and ascorbate are negatively correlated with oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Carcinogenesis*, 20, 607–613.
126. Tadolini, B., Franconi, F. (1998). Carvedilol inhibition of lipid peroxidation. A new antioxidative mechanism. *Free Radic. Res*, 29, 377–387.
127. Van, Acker, S.A., Tromp, M., Haenen, G.R., Van der Vijgh W. J., Bast A. (1995). Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical. *Biochem Biophys Res Commun*, 214, 755–759.
128. Priya, S. D., Shyamala, Devi, C. S. (1999). Protective effect of quercetin in cisplatin-induced cell injury in the rat kidney. *Indian J. Pharmacol*, 31, 422–426.
129. Kahraman, A., Serteser, M., Köken, T. (2002). Flavonoidler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 3, 1–8.
130. Vurmaz, A. (2005). Etanol Verilen Ratlarda Quercetin'in Eritrosit Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6pd) Enzim Aktivitesi Üzerine Etkisi. Yüksek lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
131. Ciftci, O., Özdemir, İ. (2011). Protective effects of quercetin and chrysin against 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induced oxidative stress, body wasting and altered cytokine productions in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 33, 504–508.
132. Uysal, İ.İ., Karabulut, A. K., Şeker, M., Gürbilek, M. (2004). Klorakinin rat embriyosu gelişimi ve morfolojik yapısı üzerine etkileri ve serbest radikallerin bu etkideki rolü. *Genel Tıp Derg*, 14, 83-89.
133. Sun Y., Oberley L.W., Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Che*, 34, 497-500.
134. Aebi, H. (1974). Catalase. In Bergmeyer Hu (ed). *Methods of Enzymatic Analysis*. New York and London; Academic Pres, 673-677.
135. Elman, G.L. (1979). Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*, 95, 351–358.
136. Uchiyama, M. Mihara M. (1978). Determination of MDA precursor in tissue by TBA test. *Anal Biochem*, 36, 271-278.

137. Paglia, D.E., Valentine, W. N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, 70, 158-170.
138. Anonim (1998). Spectrophotometric Determination of total Protein-Biuret Method A New Approach Founded by the National Science Foundation. Dorey and Draves University of Central Arkansas, Department of Chemistry Conway, AR 72035 Update :5/98.
139. Dağ, E. (2006). Sıçanlarda maternal dönemde lamotrigine ve Topiramate kullanımının yavrularda beyin gelişimi ve bilişsel fonksiyonlara etkisi. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi. Elazığ.
140. Singh, A., Naidu, P.S. (2003). Kulkarni S.K. Reversal of aging and chronic ethanol-induced cognitive dysfunction by quercetin a bioflavonoid. *Free Radic Res*, 37, 1245–1252.
141. Hilliard, J. J., Krause, H. M., Bernstein, J. I., Fernandez, J. A., Nguyen, V., Ohemeng, K. A., Barrett, J. F. (1995). A comparison of active site binding of 4-quinolones and novel flavone gyrase inhibitors to DNA gyrase. *Adv Exp Med Biol*, 390, 59–69.
142. Özmert, E. N. (2005). Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-I: *Beslenme Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg*, 48, 179–195.
143. Demircioğlu, Y., Yabancı, N. (2003). Beslenmenin Bilişsel Gelişim Ve Fonksiyonları İle İlişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Derg*, 2, 170–179.
144. Vanhees, K., Godschalk, R. W., Sanders, A., van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, S.B., van Schooten, F.J. (2011). Maternal quercetin intake during pregnancy results in an adapted iron homeostasis at adulthood. *Toxicology*, 18, 350-358.
145. Hücre- II. Oksidan Stres ve Hücre Hasarı. (1993). *Tıpta Temel Bilimler Kolu Kurs notları*, Sonbahar Okulu – Kızılcahamam.
146. Cheng, F.C., Jen, J.F., Tsai, T. H. (2002). Hydroxyl radical in living systems and its separation methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 5, 481-496.



147. Singh, A., Naidu, P.S., Kulkarni, S.K. (2003). Reversal of aging and chronic ethanol –induced cognitive dysfunction by quercetin a bioflavonoid. *Free Radical Res*, 37, 1245 -1252.
148. Han, C.H., Yang, C.H., Sohn, D.W., Kim, S. W., Kanq, S. H., Cho, Y. H. (2008). Synergistic effect betweenlycopene and ciprofloxacin on a chronic bacterial prostatitis ratmodel. *Int J Antimicrob Agent*, 315, 102–107.
149. Kozan, R., Bostancı, M. O., Ayas, B., Aslan, A., Bağırıcı, F. (2009). Sıçan Serebellumunda Demir Nörotoksisitesine Karsı Vitamin E'nin Koruyucu Etkisi. *Fırat Tıp Derg*, 14, 07–11.
150. Fadillioğlu, E., Erdoğan, H., Polat, A., Emre, H. (2002). Renal antioksidant status in rats with hypertension induced by N sup omega Nitro-L-Arginine Methyl Ester. *Kidney Blood Pres Res*. 25, 211–216.
151. Polat, A. (2004). *Safra Kanal Ligasyonu Yapılmış Sıçanlarda Aspirinle Oluşturulan Mide Dokusu Hasarında Melatoninin Etkileri*. Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
152. Beyer, C.E., Steketee, J.D., Saphier, D. (1999). Antioxidant properties of melatonin – an emergingmystery. *Biochem Pharmacol*, 15, 1265–1272.
153. Talla, V., Veerareddy, P. (2011). Oxidative stress induced by fluoroquinolones on treatment for complicated urinary tract infections in Indian patients. *J Young Pharm*, 3, 304–309.
154. Akdoğan, M., Akkuş, S., Akkuş, F., Koyu, A. (1998). Romatoid Artrit ve Osteoporozlu Hastalarda Eritrosit Süperoksit Dismutaz, Glutasyon Peroksidaz ve Katalaz Enzim Düzeyleri. *Van Tıp Derg*, 5, 2.
155. Yılmaz, O., Taşkiran, D. (2010). Cytotoxicity in Astrocyte Cultures Due to pH Changes and Protection by Glutathione. *Journal of Neurological Sciences*, 27, 61–68.
156. Aslan, R. (2007). *Nonilfenol Toksikasyonuna Maruz Bırakılan Ratlarda Taurinin Malondialdehit, Glutasyon, Süperoksit Dismutaz ve Nitrik Oksit Üzerine Etkilerinin Araştırılması*. Doktora Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Afyonkarahisar.
157. Son Erişim tarihi 3/01/2012  
<http://www.oksante.com.tr/OS-brosur.pdf>

158. Turunç, S. E. (2007). *Kainik Asit Aracılı Eksitotoksistide Hücresel Redoks Düzeylerine C-FOSmRNA Ekspresyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, İzmir.
159. Sanchez, A.R. Almedia, A. Medina, J.M. (2002). Oxidative stres in preterm rat brain is due to mitochondrial dysfunction. *Pediatric Res*, 51, 34–39.
160. Fırat, Ş. S., Canacankatan, N., Korkmaz, B., Yıldırım, H., Tamer, L., Sarı, A., Tunçtan, B., (2008). The Effect of Inducible Nitric Oxide Synthase Inhibition on Increased Oxidative Stres in the Liver of Endotoxemic Rats. *Mersin Univ. Sağlık Bilim Derg*, 1 (3).
161. Claeson, K., Aberg, F., Karlberg, B. (2000). Free malondialdehyde determination in rat brain tissue by capillary zone electrophoresis: evaluation of two protein removal procedures. *Journal of Chromatography B*, 740, 87–92.
162. Ray, G., Batra, S., Shukla, N.K., Deo, S., Raina, V., Ashok, S., Husain, S.A. (2000). Lipid peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 59, 163–170.
163. Doganay, S., Borozan, M. (2006). The Effect of Resveratrol in Experimental Cataract Model Formed by Sodium Selenite. *Current Eye Research*, 31, 147–153.
164. Ilhan, N., Halifeoglu, I., Ozercan, H.I., Ilhan, N. (2001). Tissue malondialdehyde and adenosine triphosphatase level after experimental liver ischaemia-reperfusion damage. *Cell Biochem Funct*, 19, 207–212.
165. Guzmán, A., García, C., Marín, A.P., Willoughby, C., Demestre, I. (2003). Developmental toxicity studies of the quinolone antibacterial agent irloxacin in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung*, 53, 121–125.
166. Byrnes, M. L., Reynolds, J. N., Brien, J. F. (2001). Effect of prenatal ethanol exposure during the brain growth spurt of the guinea pig. *Neurotoxicol Teratol*, 23, 355–364.
167. Zhe Ying, A. W., Gomez- Pinilla, F. (2004). The interplay between oxidative stres and brain-derived neurotrophic factor modulates the outcome of a saturated fat diet on synaptic plasticity and cognition. *European journal of neuroscience*, 19, 1699–1707.

**EK 1: Çalışmada Kullanılan Rat Fetuserına Ait Ağırlık, CRL Mesafesi, Plasenta Ve Beyin Ağırlık Ölçümleri**

Fetus No	Fetus Ağırlığı (gr)				CRL Mesafesi (mm)				Plasenta Ağırlığı (gr)				Beyin Ağırlığı (gr)			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
1	3,5	4,4	0,78	2	32	36	16	27	0,56	0,56	0,42	0,69	0,15	0,18	0,07	0,13
2	4,3	4,4	0,75	2	33	36	15	27	0,71	0,71	0,44	0,69	0,16	0,19	0,06	0,13
3	4,5	4,5	0,77	2,1	30	37	16	25	0,86	0,63	0,42	0,58	0,18	0,18	0,06	0,12
4	4,2	4,3	1,3	2,2	30	34	23	26	0,64	0,68	0,53	0,59	0,17	0,17	0,1	0,11
5	5,1	4,5	1,1	2,3	33	37	23	28	0,85	0,63	0,49	0,69	0,19	0,18	0,09	0,13
6	4,4	5,4	1,2	2,1	30	39	24	29	0,78	0,74	0,57	0,7	0,17	0,21	0,1	0,13
7	3,4	5,2	3	2,9	34	38	28	31	0,74	0,69	0,63	0,58	0,16	0,2	0,15	0,15
8	3,4	5,3	3,1	1,9	34	38	31	26	0,69	0,67	0,59	0,63	0,16	0,21	0,14	0,12
9	3,1	4,9	2,2	2,5	31	39	26	30	0,63	0,74	0,59	0,68	0,15	0,21	0,11	0,13
10	5,1	5,3	2,3	1,9	39	38	28	26	0,88	0,85	0,61	0,58	0,2	0,19	0,12	0,13
11	3,5	4,9	2	4	32	37	25	30	0,57	0,81	0,55	0,7	0,16	0,18	0,11	0,15
12	3,5	5,1	2,2	4,3	32	40	29	33	0,56	0,93	0,62	0,8	0,15	0,19	0,12	0,17
13	2,9	5	2,3	4	31	38	28	31	0,59	0,87	0,68	0,69	0,15	0,18	0,13	0,15
14	3,4	5,3	2,1	4,2	32	38	24	34	0,56	0,85	0,52	0,62	0,16	0,2	0,12	0,16
15	2,9	5,3	1,4	4,2	31	38	24	33	0,54	0,82	0,38	0,55	0,16	0,2	0,1	0,17
16	3	5,2	1,6	2,2	32	39	27	26	0,59	0,8	0,58	0,6	0,16	0,2	0,13	0,12
17	2,9	4,9	2	2,3	31	38	28	28	0,59	0,71	0,54	0,69	0,15	0,19	0,14	0,13
18	3,2	4,9	1,8	2,1	35	39	28	27	0,64	0,63	0,54	0,7	0,15	0,2	0,12	0,13
19	3,1	4,7	2	2	35	38	30	24	0,63	0,7	0,59	0,59	0,15	0,17	0,13	0,12
20	4,2	5,1	0,079	2,5	33	38	17	29	0,68	0,74	0,48	0,65	0,16	0,2	0,08	0,14
21	4,3	5,2	0,081	2,4	33	38	17	28	0,69	0,79	0,52	0,64	0,17	0,2	0,09	0,13

22	4,1	5,1	0,077	2,4	32	38	16	28	0,65	0,77	0,43	0,58	0,17	0,21	0,07	0,11
23	4,4	4,4	0,079	2,5	34	36	17	27	0,7	0,56	0,52	0,67	0,18	0,18	0,09	0,12
24	4,3	4,4	0,081	2,6	32	36	17	30	0,68	0,71	0,54	0,68	0,16	0,19	0,09	0,13
25	3,9	4,2	1,6	1,6	31	39	28	25	0,59	0,68	0,67	0,53	0,16	0,18	0,12	0,11
26	4,1	4,4	1,4	1,4	32	36	26	24	0,64	0,84	0,62	0,68	0,17	0,19	0,11	0,11
27	4,2	3,8	1,4	1,6	33	33	25	24	0,67	0,68	0,59	0,64	0,18	0,18	0,11	0,12
28	4,3	4,3	1,8	1,8	33	34	27	27	0,68	0,68	0,64	0,68	0,18	0,17	0,12	0,13
29	4,2	4,2	1,6	2	32	33	27	29	0,69	0,69	0,59	0,65	0,17	0,17	0,11	0,13
30	3,2	4,1	1,2	2,1	32	32	22	28	0,75	0,69	0,54	0,57	0,16	0,16	0,1	0,12
31	3,1	4,2		2,5	33	33		30	0,57	0,75		0,61	0,15	0,17		0,14
32	3,1	3,9		2,4	32	33		30	0,66	0,76		0,54	0,15	0,17		0,14
33	3,3	3,9		2,4	32	34		29	0,64	0,78		0,55	0,17	0,18		0,13
34	3,2	4,1		2,3	32	34		29	0,75	0,71		0,52	0,16	0,17		0,13
35	3,6	4,2		2,1	32	35		27	0,78	0,74		0,55	0,17	0,18		0,12
36	3,5	4,2		2,3	33	34		29	0,75	0,75		0,59	0,17	0,17		0,13
37	3,7	3,9		2,1	34	32		28	0,74	0,71		0,55	0,16	0,16		0,13
38	3,6	3,8		2,1	33	32		28	0,72	0,68		0,57	0,16	0,16		0,13
39	3,5	3,8		2,4	32	32		29	0,71	0,71		0,62	0,16	0,16		0,14
40	3,4	3,9		2,6	34	33		30	0,74	0,74		0,6	0,16	0,17		0,15
41	3,4	4		2,1	34	34		27	0,69	0,77		0,59	0,16	0,18		0,14
42	3	4,1		2,2	32	34		28	0,64	0,78		0,62	0,15	0,18		0,13
43	3,3	4,1		2,4	32	35		29	0,59	0,77		0,67	0,16	0,18		0,14
44	3	4,4		2,6	32	35		30	0,63	0,72		0,58	0,15	0,19		0,15
45	3,1	4,4			31	34			0,71	0,77			0,15	0,19		
46	3,4	4,5			32	35			0,72	0,81			0,16	0,2		
47	3,5	4,4			33	34			0,75	0,8			0,17	0,19		
48	3,5	4,6			33	35			0,72	0,82			0,17	0,21		

49	3,7	5,1			34	36			0,78	0,74			0,18	0,2		
50	3,4	5,1			33	35			0,74	0,88			0,17	0,19		
51	3,6	5,3			33	35			0,75	0,89			0,18	0,21		
52	4,2	3,7			34	35			0,78	0,7			0,18	0,16		
53	4,1	4,2			33	34			0,71	0,71			0,17	0,17		
54	4,2				32				0,71				0,16			
55	4,1				32				0,7				0,17			
56	4,2				33				0,74				0,17			
57	4,6				32				0,75				0,17			
58	4,5				33				0,74				0,18			
59	4,2				34				0,78				0,17			
60	4,1				33				0,74				0,17			
61	4,2				34				0,78				0,16			
62	4,1				33				0,69				0,16			

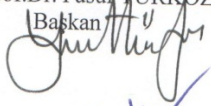
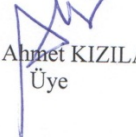

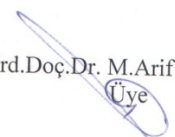

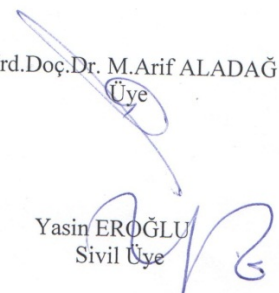
**EK 2: ETİK KURUL ONAYI**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI**

Toplantı Tarihi : 18-05-2011  
 Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya  
 Araştırma Protokol no.su : 2011/A-44  
 Deneide Kullanılacak Hayvanın Türü : Ratus norvegicus  
 Deneide Kullanılacak Hayvanın Soyu : Wistar albino  
 Deneide Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Farketmez  
 Deneide Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 28 adet  
 Deneide Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : Erişkin/250 gr

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Aymelek ÇETİN 'in yürütücüsü olduğu  
 “Gebe Ratlarda Siprofloksasin Kullanımının Fetal Beyin Gelişimi ve Morfolojik Yapı  
 Üzerine Etkilerinin Araştırılması; Quercetin Olası Koruyucu Rolünün Belirlenmesi”  
 isimli 2011/A-44 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp  
 Fakültesi Denei Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve  
 sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca  
 bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr. Yusuf TÜRKÖZ Başkan 	Doç.Dr. Abdurrahman KARAMAN Başkan Yard. <i>katılmadı</i>	Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye <i>katılmadı</i>
Prof.Dr. Ahmet KIZILAY Üye 	Prof.Dr. Selim DOĞANAY Üye 	Yrd.Doç.Dr. M.Arif ALADAĞ Üye 
Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye <i>katılmadı</i>	Salih AVCI Sivil Üye 	Yasin EROĞLU Sivil Üye 

## ÖZGEÇMİŞ

16.05.1980 Ankara'da doğdu. İlk orta ve lise eğitimini Adıyaman'da tamamladı. 2004 yılında Gaziantep Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. 2004-2006 yılları arasında İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji A.D Yüksek lisans yaptı. 2006 yılında aynı üniversitenin Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde Uzman Biyolog olarak göreve başladı. Halen bu görevi devam ettirmektedir. 2008 yılında İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi A.D doktora eğitimine başladı.

SCI kapsamındaki dergilerde yayınlanmış 8 adet yurt dışı, 1 adet yurt içi yayını bulunmaktadır. Yurt dışı yayınlarına SCI' de taranan dergilerde 77 atıf almıştır. 1 adet Uluslararası dergi hakemliği bulunmaktadır. Uluslararası ve Ulusal Bilimsel Toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan 19 adet bildirisi bulunmaktadır. Ulusal düzeyde 9 adet kursa katılarak sertifika almaya hak kazanmıştır. 8 kez Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Kurs Koordinatör Yardımcılığı yapmış olup, teorik ve pratik derslerde eğitici olarak görev almıştır.