



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Erken dönem civciv embriyo modelinde dimenhidrinatın nöral tüp gelişimi üzerine etkisi

Effect of dimenhydrinate on neural tube development in early chick embryo model

Alperen Sarıtaş<sup>1</sup>, Gülan Albaş Kurt<sup>1</sup>, Abdülkadir Bilir<sup>1</sup>, Ozan Turamanlar<sup>2</sup>, Fatih Gürsoy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Turkey

<sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Departmanı, Afyonkarahisar, Turkey

*Cukurova Medical Journal 2022;47(4):1507-1515*

**Abstract**

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the effects of dimenhydrinate on neural tube development in an early chick embryo model.

**Materials and Methods:** 32 fertile, specific pathogen free eggs were used in the study. All eggs were divided into four groups with 8 eggs in each group. At the 28th hour of the incubation, three different doses of dimenhydrinate (0.7, 1.4, 2.1 mg/kg) were injected into the experimental groups and physiological saline was injected into the control group. At 48th hour of incubation, all embryos were dissected and evaluated histologically under the light microscope.

**Results:** When the control, low, medium and high dose group embryos were evaluated morphologically, their mean craniocaudal lengths were 8493.73±1342.90 µm, 5743.61±770.3 µm, 5572.62±315.32 µm, 5306.55±1135.99 µm respectively, mean of somite numbers were 15.91±1.62, 15.38±1.19, 15.13±0.83, 10.63±5.15 respectively. Craniocaudal lengths and somite numbers decreased depending on the increase in the dimenhydrinate dose. The incidence of open neural tube increased due to the increase in dimenhydrinate dose.

**Conclusion:** Neurogenesis and morphological development were negatively affected due to the increase in dose in the groups treated with dimenhydrinate in the early chick embryo model.

**Keywords:** Chick embryo, dimenhydrinate, neural tube defect, morphology

**Öz**

**Amaç:** Bu çalışmada dimenhidrinat'ın erken dönem civciv embriyo modelinde nöral tüp gelişimi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 32 fertil, spesifik patojen olmayan yumurta kullanıldı. Tüm yumurtalar her bir grupta 8 adet olacak şekilde dört gruba ayrıldı. İnkübasyonun 28. saatinde deney gruplarına üç farklı dozda (0,7, 1,4, 2,1 mg/kg) dimenhidrinat ve kontrol grubuna serum fizyolojik enjekte edildi. İnkübasyonun 48. saatinde tüm embriyolar diseksi edildi ve ışık mikroskobu altında histolojik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Kontrol, düşük, orta ve yüksek doz grubu embriyoları morfolojik olarak değerlendirildiğinde, kraniokaudal uzunluk ortalamaları sırasıyla; 8493,73±1342,90 µm, 5743,61±770,3 µm, 5572,62±315,32 µm, 5306,55±1135,99 µm, somit sayıları ortalamaları sırasıyla; 15,91±1,62, 15,38±1,19, 15,13±0,83, 10,63±5,15'dir. Dimenhidrinat dozundaki artışa bağlı olarak kraniokaudal uzunluklarının ve somit sayılarının azaldığı tespit edildi. Dimenhidrinat doz artışına bağlı olarak nöral tüp açıklığının arttığı belirlendi.

**Sonuç:** Bu çalışmada, erken dönem civciv embriyo modelinde dimenhidrinat uygulanan gruplarda doz artışına bağlı olarak nöroenezisin ve morfolojik gelişimin olumsuz etkilendiği görüldü.

**Anahtar kelimeler:** Civciv embriyosu, dimenhidrinat, nöral tüp defekti, morfoloji

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Alperen Sarıtaş, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Turkey. E- mail: alperen.saritas@hotmail.com  
Geliş tarihi/Received: 30.03.2022 Kabul tarihi/Accepted: 14.08.2022

## GİRİŞ

Gebelikte hamilelerin yaklaşık olarak %80'inde mide bulantısı ve kusma semptomları görülmektedir. Gebeliğin 4-16 haftaları arasında yaşanan bu durum çoğunlukla hamileliğin 20. haftasında sonlanmaktadır. Ancak bu semptomlar gebelik süresi boyunca da devam edebilmektedir<sup>1</sup>. Gebelikteki bulantı ve kusmalar için birçok neden gösterilmesine rağmen etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple seçilen tedavi nedene yönelik değil şikâyete yöneliktir<sup>2,3</sup>.

Hamilelerde bulantı ve kusma anne adayında halsizlik, günlük aktivitelerinde kısıtlama, yeme problemleri, su ve elektrolit dengesinin bozulması, vitamin eksikliği ve kilo kaybı gibi komplikasyonlara neden olabilir<sup>4</sup>. Bu nedenle bulantı ve kusma tedavisinde genellikle farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. Farmakolojik tedaviler için daha çok antihistaminikler, antikolinerjikler ve antiemetikler tercih edilmektedir<sup>5</sup>.

Literatürde daha çok kusmayı önleyen ilaçlar olarak sınıflandırılan antiemetikler, gastrointestinal problemlerde, taşıt tutmasında ve viral hastalıklarda ortaya çıkan bulantı ve kusmada kullanılır. Ayrıca bu ilaçlar cerrahi, kemoterapi, anestezi ve gebelik gibi tıbbi durumların oluşturabileceği mide bulantısı ve kusmanın tedavisinde de hekimlerce reçetelendirilir. Bulantı ve kusma için sık kullanılan antiemetikler arasında pridoksin, doksilamin, siklizin, meklizin ve dimenhidrinat yer alır<sup>1,6</sup>.

Dimenhidrinat, etanolamin grubundan olan difenhidramin ve 8-kloroteofilin tuzudur. Moleküler formülü  $C_{24}H_{28}ClN_5O_3$  şeklinde gösterilirken, ağırlığı ise 469,9638 g/mol'dür. Food and Drug Administration (FDA)'nın ilaç sınıflandırmasına göre B kategorisinde yer alır ve H1 grubunda yer alan reçeteli antihistaminiklerdendir<sup>7,8</sup>. Ayrıca antikolinerjik, antivertigo ve antiemetik özellik gösterir. Özellikle ameliyat sonrasında, taşıt tutmasında ve gebelikte ortaya çıkan mide bulantısında ve kusmada kullanılır<sup>9</sup>.

Dimenhidrinat, antihistamin özelliğinden farklı olarak antiemetik özellik göstermektedir. Dimenhidrinat, ilk defa 1949 yılında hava ve deniz tutmasına bağlı oluşan bulantı ve kusmanın engellenmesinde kullanılmıştır<sup>10,11</sup>. Bu zaman dilimini takip eden süreçte kullanım alanı genişletilerek, vestibüler ve kemoreseptör kaynaklı kusmanın etkisinin azaltılabilmesinde veya önlenmesinde kullanılmıştır<sup>12</sup>.

Nöral tüp defektleri (NTD), nöral tüpün kapanma sürecinde yaşanan başarısızlıklar sonucunda oluşan merkezi sinir sisteminin konjenital malformasyonudur<sup>13</sup>. NTD, çoğunlukla kapalı ve açık olmak üzere iki grupta ele alınır. Açık NTD'nin klinik tablosu kapalı NTD'ye göre daha ağır seyredir<sup>14</sup>. NTD'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte birçok etken ve durum bu bozukluğa neden olabilmektedir. NTD'ye neden olan faktörler arasında genetik ve bazı çevresel etmenler yer alır. Bu nedenle NTD'yi belirlemek ve tedavi edebilmek için deneysel modellere ihtiyaç duyulmaktadır<sup>15</sup>.

Civciv embriyosunun ilk 48 saatlik nörolasyon süreci ile insan embriyosunun ilk 30 günlük nörolasyon süreci birbirine benzerlik göstermektedir<sup>16</sup>. Bu yüzden erken dönem civciv embriyo modelleri, nöral tüp gelişiminin incelenmesinde ve olası malformasyonların belirlenmesinde literatürde sıklıkla tercih edilmektedir<sup>17,18</sup>. Deney maliyetlerinin ucuz olması, uygulama kolaylığı ve manipülasyon işlemlerinin basitliği de bu yöntemlerin tercih skalasını genişletmektedir. Ayrıca bu model, ilaç ve kimyasal ajanların embriyonik gelişim üzerine teratojenik etkilerinin kapsamlı bir şekilde incelenmesini de sağlamaktadır<sup>19</sup>.

Embriyonun maruz kaldığı kimyasalların, toksik maddelerin ve ilaçların NTD'ye neden olduğu bilinmektedir<sup>15</sup>. Gebelikteki bulantı ve kusmalarda da dimenhidrinat sıklıkla kullanılmaktadır<sup>20</sup>. Araştırdığımız kadarıyla literatürde dimenhidrinat'ın deney hayvanı modellerinde nörolojik gelişim üzerine teratojenik etkilerinin incelendiği detaylı ve karşılaştırmalı bir çalışma mevcut değildir. Bu sebeple, bu çalışmada antiemetiklerden olan dimenhidrinat'ın erken dönem civciv embriyo modelinde nöral tüp gelişimi üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca, bu çalışma ile klinikte rutin olarak reçete edilen bu ilacın teratojenik etkileri belirlenerek ilacın güvenli kullanım dozunun belirlenmesine, klinik uygulamalar için etkili stratejilerin geliştirilmesine ve tedavi maliyetlerinin düşürülmesine katkı sağlayabilecek sonuçların ortaya konması hedeflenmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için deney hayvanları yerel etik kurulundan (Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, sayı: 49533702/117; tarih: 29 Eylül 2021) izin alındı. Çalışmanın tüm aşamaları Afyonkarahisar Sağlık

Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarlarında "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi.

### Deney hayvanları

Çalışmada, 32 adet white leg horn cinsi spesifik patojen içermeyen (SPF) döllenmiş yumurta kullanıldı. Çalışmada yer alan SPF yumurtalar, ortalama  $65 \pm 5$  g ağırlığındaydı. Yumurtalar İzmir Bornova Veteriner Kontrol Enstitüsü'nden temin edildi. Nakil sürecinde yumurtalar soğuk zincir ile muhafaza edilerek ( $10-14^{\circ}\text{C}$ ), embriyoların gelişimi duraklatıldı.

### İnkübasyon ve deney koşulları

Embriyonel canlılığın korunması için tüm yumurtalar inkübasyon haznelere keskin uçları aşağıya bakacak ve dikey düzlemle  $45^{\circ}$ lik açı oluşturacak şekilde yerleştirildi. İnkübasyon süresi boyunca sıcaklık  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  aralığında ve nem % 60-70 aralığında olacak şekilde ayarlandı. İnkübasyon boyunca yumurtalar iki saatte bir dikey eksene  $45^{\circ}$  açıyla otomatik olarak döndürüldü.

### Deney gruplarının oluşturulması ve kimyasallar

Ertekin ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışma verileri baz alınarak yapılan güç analizine göre etki değeri %98,  $\alpha$  hata 0.05,  $\beta$  hata 0.05 (güç: 0.95) olarak varsayıldığında gerekli minimum örneklem büyüklüğü her grup için 7 olarak hesaplandı ve fire payı da düşünülerek çalışma her grupta 8 yumurta olacak şekilde planlandı<sup>21</sup>. 32 adet SPF yumurta her grupta 8 adet olacak şekilde rastgele dört gruba ayrıldı. Literatür incelemesi sonucunda optimal dimenhidrinat dozunun 50 ile 100 mg/gün arasında değiştiği tespit edildi<sup>22-25</sup>. Bu çalışma için optimal kullanım dozu 50 mg/gün dimenhidrinat (Dramamine® Ampul, Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş) olarak belirlendi. Kontrol grubu (0,9 % NaCl çözeltisi), düşük doz deney grubu (0,7 mg/kg), orta doz deney grubu (1,4 mg/kg) ve yüksek doz deney grubu (2,1 mg/kg) dimenhidrinat grupları olacak şekilde ayarlandı.

### Çalışma protokolü ve tasarımı

Yumurtaların inkübatöre yerleştirildiği gün 0. gün olarak kabul edildi. Hamburger ve Hamilton (H&H) sınıflamasına göre civciv embriyolarında 8. evre

nörülasyonun başlangıcı olarak kabul edilmekte ve bu evre 28. saate denk gelmektedir<sup>19</sup>. Bundan dolayı çalışmamızda 28. saatin sonunda döllenmiş yumurtalar inkübatörden çıkarıldı. İnkübatörden çıkarılan yumurtaların kabuğu ilk olarak alkol (%70) ile sterilize edildi. Ardından yumurtaların künt ucunda kutba yakın olarak 5 mm çapında bir pencere açıldı. Böylelikle görünür hale gelen embriyonel diskin altına  $30 \mu\text{l}$ 'lık farklı dozlardaki dimenhidrinat çözeltileri ve serum fizyolojik (SF) subblastotermik olarak Hamilton enjektörü ile enjekte edildi. Enjeksiyon sonrasında açılan pencereler sızdırmaz draperler ile kapatıldı. Kapatılan kısımlar aşağıya gelecek şekilde yeniden inkübatör haznelere yerleştirildi.

H&H evrelerine göre 12. evre nöral tüpün tamamen kapandığı dönemi gösterir ve bu evre embriyonel gelişimin 48. saatine denk gelmektedir<sup>19</sup>. Bu sebeple tüm yumurtalar embriyoların nöral tüp gelişim durumunu (açık/kapalı pozisyonda) belirlemek için 48. saatin sonunda kuluçka makinesinden çıkartıldı. Daha sonrasında tüm yumurtalar dikkatlice açıldı ve tüm embriyolar diseke edildi<sup>21</sup>. Diseksiyon sonrasında tüm embriyolar ışık mikroskobu altında incelendi. İncelemeler sonucunda tüm gruplardaki embriyoların nöral tüplerinin açık-kapalı olma durumları, H&H sınıflamasına göre evreleri, somit sayıları ve kraniokaudal uzunlukları bağımsız olarak değerlendirildi. Histolojik inceleme için rutin takip işlemleri yapıldıktan sonra hematoksilen-eozin boyaması yapıldı. Diseksiyonlar AS, AGK ve AB tarafından, histolojik inceleme AB tarafından, verilerin analizleri, AB ve OT tarafından yapıldı. Yapılan tüm işlemler anatomi anabilim dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Değerlendirme sonucunda ortaya çıkan anlaşmazlıklar, çekilen embriyo resimleri üzerinden yeniden değerlendirildiği ve nihai bir kararın verildiği bir fikir birliği toplantısında tartışıldı. Son olarak çalışma sonuçları FG, AB ve OT tarafından bilimsel literatür eşliğinde yorumlandı. Çalışmanın tüm aşamaları Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

### İstatistiksel analiz

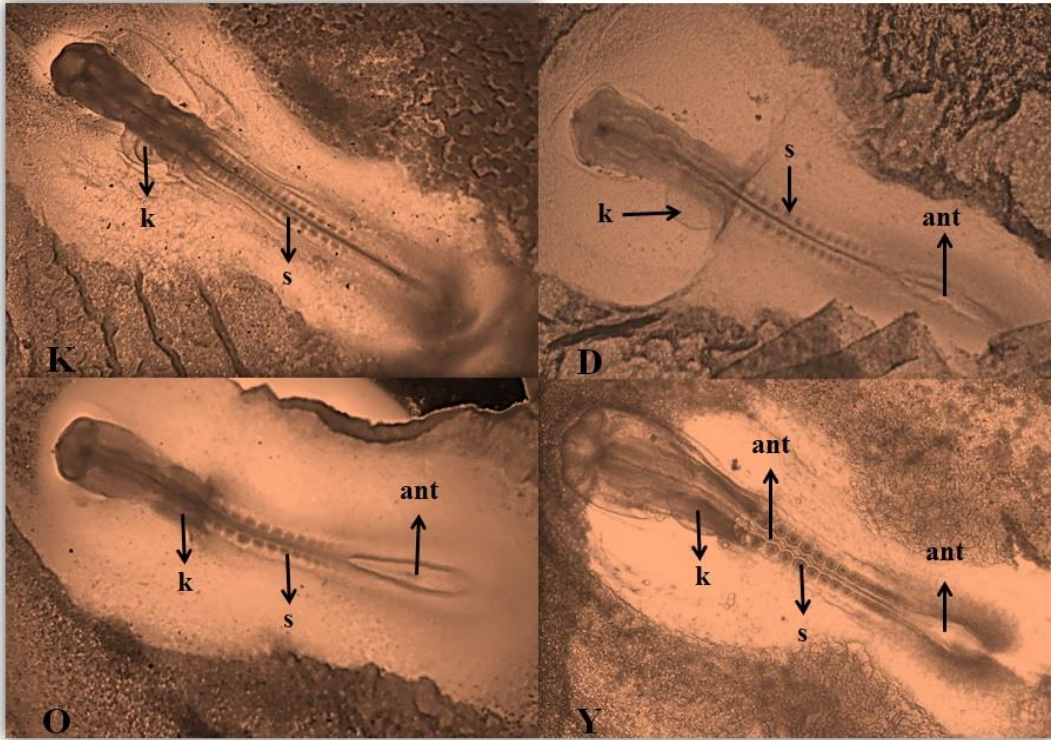
Çalışma verileri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20 Paket programı kullanılarak yapıldı. Nöral tüpün pozisyonu ile ilgili veriler Ki Kare testi kullanılarak analiz edildi. Kraniokaudal uzunluklar ve somit sayıları Kruskal-Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Ortalama istatistiksel değerler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $O \pm SS$ ) olacak

şekilde gösterildi ve  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda farklı dozlardaki dimenhidrinat'ın nöral tüp gelişimi üzerine etkileri 48 saatlik civciv embriyo modeli ile değerlendirildi. Deney ve kontrol gruplarına ait değerlendirme sonuçları aşağıda detaylı olarak sunuldu.  $O \pm SS$  değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 1'de gösterildi. Kontrol grubunda yer

alan embriyolara sadece SF enjekte edildi. Bu grupta yer alan 8 embriyonun tamamının nöral tüpü kapalıydı ve hiçbir embriyoda gelişim geriliği gözlenmedi. Işık mikroskobu ile yapılan makroskobik inceleme sonucunda, bu grup embriyoların H&H sınıflamasına göre 12. evre ile uyumlu olduğu belirlendi. Bu evredeki embriyoların kafalarının sol tarafa doğru döndüğü, primer optik keseciklerin ve optik sak'ın tamamen belirginleştiği, ön nöroporlarının kapandığı ve kalbin hafif bir "S" şeklini aldığı gözlemlendi.



Şekil 1. Civciv embriyolarının deney gruplarına göre ışık mikroskobu altındaki makroskobik görüntüleri.

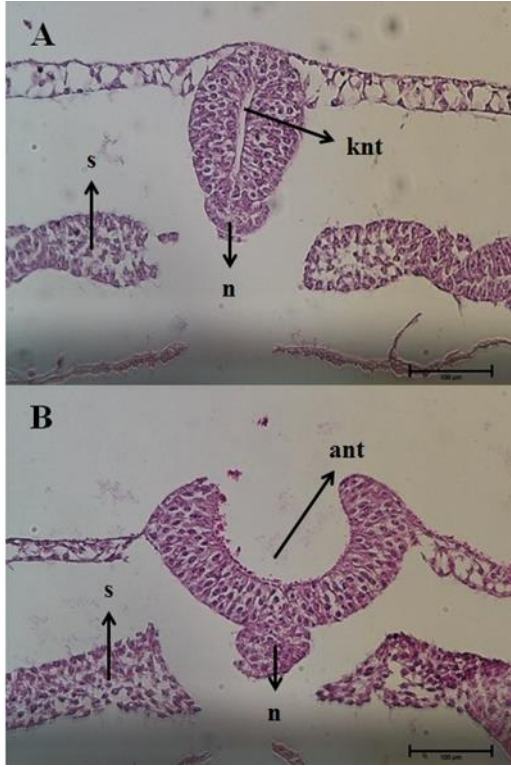
K: kontrol grubu, D: düşük doz grubu, O: orta doz grubu, Y: yüksek doz grubu; k: kalp, s: somit, ant: açık nöral tüp.

Tablo 1. gruplar arası embriyolojik gelişim analizi

Parametreler	Kontrol Grubu n= 8	Düşük Doz Grubu n= 8	Orta Doz Grubu n= 8	Yüksek Doz Grubu n= 8	P değeri
Nöral Tüp (Açık/Kapalı)	0/8	*4/4	*5/3	*8/0	$p < 0,001$
Kraniokaudal Uzunluk ( $\mu\text{m}$ )	8493,73 $\pm$ 1342,90	*5743,61 $\pm$ 770,3	*5572,62 $\pm$ 315,32	*5306,55 $\pm$ 1135,99	$p=0,002$ $p=0,024$ $p=0,014$
Somit Sayısı	15,91 $\pm$ 1,62	15,38 $\pm$ 1,19	15,13 $\pm$ 0,83	*10,63 $\pm$ 5,15	$p=0,01$

\*; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.;  $\mu\text{m}$ : Mikrometre, n: Örneklem sayısı.

Makroskobik görüntüsü Şekil 1'de, histolojik görüntüsü ise Şekil 2'de gösterildi. Morfolojik değerlendirmede ise, somit sayılarının ortalaması  $15,91 \pm 1,62$  iken, kraniokaudal uzunluk ortalaması ise  $8493,73 \pm 1342,90$   $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü (Tablo 1).



**Şekil 2. Hemotoksilen eozin boyası ile boyanmış civciv embriolarının histolojik görüntüleri.**

A: nöral tüpü kapalı embriyo, B: nöral tüpü açık embriyo; n: notokord, s: somit, knt: kapalı nöral tüp, ant: açık nöral tüp.

Düşük doz grubunda yer alan embriyolara 0,7 mg/kg dimenhidrinat enjekte edildi. Bu grupta yer alan 8 embriyonun 4'ünün nöral tüpü kapalı, 4'ünün ise nöral tüpünün açık olduğu belirlendi (Şekil 2). Ayrıca hiçbir embriyoda gelişim geriliği gözlenmedi ve bu grupta yer alan embriyoların da H&H sınıflamasına göre embriyonel gelişimi 12. evre ile uyumlu olduğu tespit edildi. Makroskobik görünümüleri kontrol grubu ile benzerdi. Morfolojik değerlendirmede, somit sayılarının ortalaması  $15,38 \pm 1,19$  iken, kraniokaudal uzunluk ortalaması ise  $5743,61 \pm 770,63$   $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü (Tablo 1).

Orta doz grubunda yer alan embriyolara 1,4 mg/kg dimenhidrinat enjekte edildi. 8 embriyonun nöral tüplerinin 5'i açık 3'ü kapalıydı. Ayrıca hiçbir

embriyoda gelişim geriliği gözlenmedi ve bu grupta yer alan embriyoların H&H sınıflamasına göre embriyonel gelişiminin de 12. evre olduğu belirlendi (Şekil 1). Makroskobik görünümüleri kontrol grubu ile benzerdi. Morfolojik değerlendirmede, somit sayılarının ortalaması  $15,13 \pm 0,83$  iken, kraniokaudal uzunluk ortalaması ise  $5572,62 \pm 315,32$   $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü (Tablo 1).

Yüksek doz grubunda yer alan embriyolara 2,1 mg/kg dimenhidrinat enjekte edildi. Bu grupta yer alan tüm embriyoların nöral tüpü açıktı ve 8 embriyonun 4'ünde gelişim geriliği gözlendi. Ayrıca bu grupta yer alan embriyoların H&H sınıflamasına göre embriyonel gelişimi 9.-11. evre arasında değişiklik gösteriyordu (Şekil 1). Makroskobik görünümüleri incelendiğinde, bazı embriyolarda primer optik keseciklerin ve kalbin yeni oluşmaya başladığı görüldü. Bazı embriyolarda ise, kafalarının hafif fleksiyonda olduğu, ön nöroporlarının kapanmaya başladığı ve kalbin sağa doğru kıvrıldığı gözlendi. Morfolojik değerlendirmede, somit sayılarının ortalaması  $10,63 \pm 5,15$  iken, kraniokaudal uzunluk ortalaması ise  $5306,55 \pm 1135,99$   $\mu\text{m}$  olarak ölçüldü (Tablo 1). Sonuç olarak uygulanan dimenhidrinat doz artışına bağlı olarak ortalama somit sayılarında ve kraniokaudal uzunluklarda azalma olduğu gözlendi. Bu azalmalar istatistiksel olarak, kraniokaudal uzunluk ortalamalarında kontrol grubu ile tüm dimenhidrinat grupları arasında anlamlı iken, somit sayıları ortalamalarında ise sadece kontrol grubu ile yüksek doz dimenhidrinat grubu arasında anlamlıydı ( $p < 0,05$ ), (Tablo 1). Deney grupları arasındaki nöral tüp pozisyonun (açık, kapalı) değerlendirilmesinde, kontrol grubu ile tüm dimenhidrinat doz grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Ayrıca embriyoların gelişim durumunun (gelişim geriliği var/yok) değerlendirmesinde ise, kontrol grubu ile yüksek doz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ).

## TARTIŞMA

Hamileliğin ilk dönemlerinde maruz kalınan teratojenik, kimyasal ve tıbbi maddeler embriyoda ve nöral tüp gelişiminde problemlere yol açmaktadır. Bu problemlerin meydana gelmesi kişinin genetiğinden, metabolik faaliyetlerinden ve çevresi ile arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır<sup>15</sup>. Bu etkileşimler, implantasyon öncesi olduğunda embriyonun ölümüne sebep olabilmekte iken, implantasyon sonrasında ise embriyonun ölümüne yol açmasa da



büyüme ve gelişmeyi olumsuz yönde etkileyebilmektedir<sup>15,26,27</sup>. Ayrıca teratojenik, kimyasal ve tıbbi ajanların dozajlarına ve plasentadan geçişine bağlı olarak oluşabilecek malformasyonlar da değişiklik gösterebilir<sup>15,26,27</sup>.

Gebelikteki bulantı ve kusma şikâyetlerinin tedavisinde dimenhidrinat kadın doğum uzmanları tarafından sıklıkla önerilen ve en yaygın kullanılan antiemetiklerden biridir<sup>5,28</sup>. Erken gebelik döneminde alındığında insan plasentasından fetüse geçebilir. Bu nedenle fetüslerde önemli yan etkilere ve malformasyonlara neden olabilir. Bazı deneysel çalışmalar, embriyonal dönemde dimenhidrinat kullanımının bazı organlarda teratojenik etkilere neden olabileceğini göstermiştir<sup>22,29-32</sup>.

Fazloğulları ve arkadaşlarının yaptıkları embriyo kültürü çalışmasında rat embriyolarına gelişimlerini sağlayabilecekleri minimum ve maksimum doz aralıklarında dimenhidrinat verilmiştir. Embriyonun fleksiyonu, kalp gelişimi, nöral tüp gelişimi, kraniokaudal mesafe, somit sayısı gibi morfolojik parametreler değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda dimenhidrinatın en küçük dozdan itibaren önemli derecede teratojenik etkiye neden olduğu belirtilmiştir<sup>32</sup>. Czeizel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yarık dudaklı veya yarık damaklı doğan 1950 bebeğin annelerinde dimenhidrinat kullanımı değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin sonucunda, dimenhidrinat kullanımının yarık damaklı bebeğe sahip olan annelerde daha yaygın olduğu belirtilmiştir<sup>30</sup>. Yine Czeizel ve Vargha'nın yaptıkları başka bir çalışmada herhangi bir malformasyonu bulunmayan 38151 yenidoğan bebekten 1726 (%4,5)'sının annesinin gebelik döneminde dimenhidrinat kullandığını ve konjenital malformasyona sahip 22843 yeni doğan bebekten sadece 914'ünün (%4) annesinin gebelikleri sırasında dimenhidrinat ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda dimenhidrinat'ın teratojenik etkiye sahip olmadığını tespit etmişlerdir. Ancak gebeliklerinin ilk dönemlerinde dimenhidrinat tedavisi alan gebelerin bebeklerinde düşük oranda obsturiktif üropatiye neden olduğunu belirtmişlerdir<sup>31</sup>. Lemay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, doğum esnasında 20 hastada intravenöz olarak uygulanan 100 mg dimenhidrinat'ın etkileri incelenmiştir. Uygulama sonrasında uterus aktivitesinin arttığı ve hastaların 4 (%20)'ünde hipoksik tipte fetal kalp hızında yavaşlama meydana geldiği belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda doğum sırasında dimenhidrinat kullanımının fetüs için zararlı

olduğu kabul edilmiştir<sup>29</sup>. Gordon ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarında ise, 100 mg dimenhidrinat'ın deniz tutmasına karşı etkili olduğu, ancak psikomotor işlevi olumsuz etkilediği ifade edilmiştir<sup>2</sup>. 2. Son olarak Alman Tabipler Birliği İlaç Komisyonu Bilimsel Komitesi İlaç Güvenliği Postası 2018-72 nolu raporunda, 3 yaş altı çocuklarda aşırı doz dimenhidrat kullanımının ciddi yan etkilere yol açtığı hatta bazı vakalarda ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir<sup>33</sup>.

Bizim yaptığımız civciv embriyo modeli çalışmasında ise, dimenhidrinat uygulanan gruplarda doz artışına paralel olarak nöral tüp açıklık oranının arttığı belirlendi. Uygulanan doz artışına ters orantılı olarak somit sayıları ve kraniokaudal uzunluklarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldiği tespit edildi. Bu sonuçlar yukarıda bahsedilen literatür çalışmaları uyumluluk göstermektedir. Literatürde de bu bağlantı ise şöyle açıklanmaktadır. Histamin merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi içerisinde yer alan sinapslar arasındaki asetilkolin adı verilen nörotransmitterin salınımını engelleyen ve post-sinaptik nöronda hücre içi sıklık guanasin monofosfat seviyelerini arttıran bir bileşiktir. Dimenhidrinat da alerjik reaksiyonlar ve enfeksiyon sonucu salınan histamini bloke eden H1 histamin reseptörünün rekabetçi bir antagonisttir<sup>12</sup>. Bu bağlamda, dimenhidrinat'ın gebelik döneminde kullanımı dolaylı olarak fetüsteki histamin salınımını da azaltabilir. Böylelikle sinaptik nöranların işleyişinde bozulmalar meydana gelir. Bu bozulmalar embriyonal süreçteki nöroenezisi etkileyerek nöral tüpün kapanmasını geciktirebilir hatta nöral tüp defektlerine sebep olabilir. Bu sonuçlar, dimenhidrinat'ın hamilelik döneminde fetüsteki nöroenezisi bozduğu şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde yer alan bu çalışmaların aksine McColl'un gebe ratlar ve tavşanlar üzerinde yaptığı in vivo çalışmada, insanda kullanılan normal dozlara göre oldukça yüksek dozlar kullanılmasına rağmen bir batında bulunan yavru büyüklüğü, ağırlığı ve mortalitesi bakımından hiçbir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmada ratlar için günlük 75mg/kg, tavşanlar için de 50-100mg/kg dimenhidrinat verilmiştir. Diseksiyon mikroskobu altında iç organları değerlendirilmiş ancak kontrol grubuna göre bir farklılık gözlenmemiştir<sup>34</sup>. McColl ve arkadaşlarının tavşan fetüsleri üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada, dimenhidrinat kullanımına bağlı malformasyonları değerlendirmek için 308 deney ve 377 kontrol grubuna ait tavşan fetusunu incelemiştir.

Gebe tavşanlara gebeliklerinin 8. gününden 16. gününe kadar oral yolla 100 mg/kg dimenhidrinat enjekte edilmiş ve aynı gebelerden ilaç öncesi ve sonrasında yavrular alınmıştır. Değerlendirmeler sonucunda dimenhidrinat'ın herhangi bir anomali oluşturmadığı bildirilmiştir<sup>35</sup>. Desdicioğlu ve arkadaşlarının yaptıkları histopatolojik bir çalışmada ise, gebeliklerinin ilk 7 gününde intramusküler yolla 115 mg/kg/gün olmak üzere dimenhidrinat hamile ratlara uygulanmıştır. Bu ratlardan doğan yavrularının yenidoğan, laktasyon ve erişkin dönemlerinde beyin, akciğer, kalp, karaciğer ve böbrek dokuları incelenmiştir. Çalışma sonucunda verilen dimenhidrinat'ın yeni doğan dönemi, laktasyon dönemi ve erişkin dönemde ratların organlarında histopatolojik olarak herhangi bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir<sup>36</sup>. Bunlara ek olarak, gebelik döneminde dimenhidrinat kullanıma bağlı konjenital malformasyonların incelendiği arşiv taramalarında, Mellin ve Katzenstein'in yaptıkları çalışmada dimenhidrinat tedavisi gören 266 gebenin, Brut ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dimenhidrinat tedavisi gören 64 gebenin yeni doğan bebekleri değerlendirilmiş ve dimenhidrinat tedavisi ile konjenital malformasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>37,38</sup>. Bu bilgiler doğrultusunda da çalışmamız sonuçları ile yukarı da verilen çalışmaların sonuçları çelişmektedir. Bu çelişkiler arşiv çalışmaları ile deneysel çalışmalar arasında görülmesi beklenmedik bir durum değildir. Çünkü arşiv taramalarında sonuçlar çoğu zaman objektif olarak değerlendirilememekte hatta veri eksikleri sebebi ile sonuçlar gerçeği tam olarak yansıtamamaktadır. Diğer deneysel çalışma sonuçları ile olan farklılıklar ise, deney gruplarında uygulanan dimenhidrinat dozlarındaki farklılıklardır. Hatta deney gruplarında uygulanan dozları aynı olsa bile çalışmalarda kullanılan deney hayvanı ve deney modellerindeki farklılıklar var olan bu çelişkileri kuvvetlendirmektedir. Ayrıca literatürde sinir sistemi gelişimini kapsamlı olarak değerlendiren çok sayıda araştırmanın olmaması da bu çelişkilerin ortaya çıkmasının esas kaynağı olarak gösterilebilir.

Nöral tüp çalışmalarında, çoğunlukla erken dönem (evre 8 ile 12 arası) embriyo gelişimi değerlendirildiği için dimenhidrinat etkisinin 12. evreden sonra devam edip etmediğinin belirlenememesi çalışmamızın kısıtlılığı olarak ele alınabilir. Ayrıca bir diğer kısıtlılık, çalışmamız için finansal destek olmaması sebebi ile deney gruplarına paylaşılan yumurta sayılarının minimal düzeyde tutulması ve nöral tüp gelişimini

değerlendiren immünohistokimyasal ve biyokimyasal belirteçleri temin edemememizdir.

Sonuç olarak, dimenhidrinat'ın gebelik döneminde kullanımının fetüslerin nöral gelişimi üzerinde teratojenik etkiler gösterdiği belirlenmiş olup, aynı zamanda civciv embriyolarında gelişim geriliğine yol açtığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak, 50 mg/kg dimenhidrinat doz aşımının sinir sistemi gelişiminde gebeler üzerinde zararlı etkiler oluşturabileceği ve bu dozun kullanım için eşik değer olabileceğini düşünüyoruz. Bu sebeple, dimenhidrinat'ın gebelik dönemlerinde özellikle ilk trimesterde kullanılması gerekli ise, kar-zarar dengesi gözetilerek kullanım dozunun iyi ayarlanması ve bu ilacın kullanımının doktor kontrolü ile yapılması önerilmektedir. Ayrıca erken dönem civciv embriyo modelinde yapılan bu çalışmanın tam olarak insanlara uyarlanamayacağını ve çalışmamız sonuçlarının da göz önüne alınarak daha kapsamlı deneysel ve vaka-kontrol araştırmalarının yapılması gerekliliğini düşünmekteyiz.

**Yazar Katkıları:** Çalışma konsepti/Tasarımı: AS, AB; Veri toplama: AS, GAK, AB; Veri analizi ve yorumlama: AB, OT; Yazı taslağı: AS, GAK, AB; İçeriğin eleştirel incelenmesi: AB, OT, FG; Son onay ve sorumluluk: AS, GAK, AB, OT, FG; Teknik ve malzeme desteği: AS, GAK, FG; Süpervizyon: AB, OT, FG; Fon sağlama (mevcut ise): yok.  
**Etik Onay:** Bu çalışma için Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı (sayı: 49533702/117; tarih: 29 Eylül 2021).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Yazarın Notu:** Bu çalışma VII. INSAC Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi'nde (ICHES-2021) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

**Author Contributions:** Concept/Design : AS, AB; Data acquisition: AS, GAK, AB; Data analysis and interpretation: AB, OT; Drafting manuscript: AS, GAK, AB; Critical revision of manuscript: AB, OT, FG; Final approval and accountability: AS, GAK, AB, OT, FG; Technical or material support: AS, GAK, FG; Supervision: AB, OT, FG; Securing funding (if available): n/a.

**Ethical Approval:** Permission was obtained from the Local Ethics Committee of Afyonkarahisar Kocatepe University Animal Experiments for this study (number: 49533702/117; date: September 29, 2021).

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The authors have declared that there is no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** The authors declare that they have not received financial support.

**Acknowledgement:** This work is VII. It was presented as an oral presentation at the INSAC International Health Sciences Congress (ICHES-2021).

## KAYNAKLAR

- Desdicioğlu K, Cankara N, Evcil EH, Desdicioğlu R, Malas MA. Effects of dimenhidrinat and ondansetron used in pregnant rats on postnatal morphometric development. *Balkan Med J.* 2011;2011:1-9.

2. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. *Can Fam Physician*. 2007;53:2109-11.
3. Babaei AH, Foghaha MH. A randomized comparison of vitamin B6 and dimenhydrinate in the treatment of nausea and vomiting in early pregnancy. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2014;19:199-202.
4. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis gravidarum: a current review. *Am J Perinatol*. 2000;17:207-18.
5. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2003;68:121-8.
6. Leathem AM. Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Clin Pharm*. 1986;5:660-8.
7. Kanamaru Y, Kikukawa A, Miyamoto Y, Hirafuji M. Dimenhydrinate effect on cerebral oxygen status and salivary chromogranin-A during cognitive tasks. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:107-15.
8. Freyer AM. *Drugs in pregnancy and lactation 8th edition: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Obstet Med. 2009;2:89.
9. Dural EAÖ. *Farmakoloji*. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
10. Gay LN, Carliner PE. The prevention and treatment of motion sickness I. seasickness. *Science*. 1949;109:359.
11. Strickland BA, Hahn GL. The effectiveness of dramamine in the prevention of airsickness. *Science*. 1949;109:359-60.
12. Halpert AG, Olmstead MC, Beninger RJ. Dimenhydrinate produces a conditioned place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75:173-9.
13. Podgórski R, Stompor - Gorący M, Kubrak T, Podgórska D. Neural tube defects: risk factors and prevention. *Eur J Clin Exp Med*. 2017;15:151-6.
14. Avagliano L, Massa V, George TM, Qureshy S, Bulfamante GP, Finnell RH. Overview on neural tube defects: from development to physical characteristics. *Birth Defects Res*. 2019;111:1455-67.
15. Thomas JA, Markovac J, Ganong WF. Anencephaly and other neural tube defects. *Front Neuroendocrinol*. 1994;15:197-201.
16. Umur A, Yaldiz C, Bursalı A, Umur N, Kara B, Barutcuoglu M et al. Evaluation of the effects of mobile phones on the neural tube development of chick embryos. *Turk Neurosurg*. 2013;23:742-52.
17. Emon ST, Orakdogan M, Uslu S, Somay H. Effects of the popular food additive sodium benzoate on neural tube development in the chicken embryo. *Turk Neurosurg*. 2015;25:294-7.
18. Gürcü B, Mete TO, Çöllü F, Aydemir İ, Tuğlu Mİ. The effects of lacosamide in the early stages of neural tube development in chick embryos. *Celal Bayar Univ J Sci*. 2018;14:51-5.
19. Hamburger V, Hamilton HL. A series of normal stages in the development of the chick embryo. 1951. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat*. 1992;195:231-72.
20. Lutz BH, Miranda VIA, Silveira MPT, Dal Pizzol T da S, Mengue SS, da Silveira MF et al. Medication use among pregnant women from the 2015 pelotas (brazil) birth cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:E989.
21. Ertekin T, Bilir A, Aslan E, Koca B, Turamanlar O, Ertekin A et al. The effect of diclofenac sodium on neural tube development in the early stage of chick embryos. *Folia Morphol (Warsz)*. 2019;78:307-13.
22. Gordon CR, Gonen A, Nachum Z, Doweck I, Spitzer O, Shupak A. The effects of dimenhydrinate, cinnarizine and transdermal scopolamine on performance. *J Psychopharmacol*. 2001;15:167-72.
23. Quaynor H, Ræder JC. Incidence and severity of postoperative nausea and vomiting are similar after metoclopramide 20 mg and ondansetron 8 mg given by the end of laparoscopic cholecystectomies. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:109-13.
24. Turner KE, Parlow JL, Avery ND, Tod DA, Day AG. Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting with oral, long-acting dimenhydrinate in gynecologic outpatient laparoscopy. *Anesth Analg*. 2004;98:1660-4.
25. Hüseyinoğlu Ü, Ülker K. Preoperative use of 10-mg metoclopramide and 50-mg dimenhydrinate in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in elective caesarean births: A prospective randomized clinical study. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66:252-8.
26. Bailey J, Knight A, Balcombe J. The future of teratology research is in vitro. *Biog Amines*. 2005;19:97-145.
27. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Manolopoulos L, Ferekidis E, Kreatsas G. Treating common ear problems in pregnancy: what is safe? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265:139-45.
28. Abell TL, Riely CA. Hyperemesis gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am*. 1992;21:835-49.
29. Lemay M, Samaan M, St Michel P, Granger L, Pigeon R. Effets immédiats du dimenhydrinate sur la contraction utérine e le rythme cardiaque foetal durant le travail. *Can Med Assoc J*. 1982;127:606-7.
30. Czeizel AE, Sárközi A, Wyszynski DF. Protective effect of hyperemesis gravidarum for nonsyndromic oral clefts. *Obstet Gynecol*. 2003;101:737-44.
31. Czeizel AE, Vargha P. A case-control study of congenital abnormality and dimenhydrinate usage during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;271:113-8.
32. Fazliogullari Z, Karabulut AK, Uysal II, Unver Dogan N, Acar H. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of antiemetics on rat embryos cultured in vitro. *Anat Histol Embryol*. 2013;42:239-46.



33. Drug Safety Mail 2018-72. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2018-72.html> (accessed 19.12.2021).
34. McColl JD. Dimenhydrinate in pregnancy. *Can Med Assoc J.* 1963;88:861.
35. McColl JD, Robinson S, Globus M. Effect of some therapeutic agents on the rabbit fetus. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1967;10:244-52.
36. Desdicioğlu K, Cankara N, Evcil EH, Desdicioğlu R, Kapucuoğlu N, Malas MA. Gebe ratlarda kullanılan dimenhidrinat ve ondansetronun postnatal dönemdeki yavru ratların organlarında oluşturacağı etkilerin histopatolojik yönden araştırılması. *J Clin Obstet Gynecol.* 2010;20:149-54.
37. Mellin GW, Katzenstein M. Meclozine and foetal abnormalities. *Lancet.* 1963;1:222-3.
38. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:906-9.