

## KAS GEVŞETİCİ OLARAK FENİRAMİDOLÜN ERKEN DÖNEM TAVUK EMBRİYOLARINDA NÖRAL TÜP GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Fatih KIRAR, 0000-0002-3822-8719

Geliş Tarihi/Received  
24.11.2021

Kabul Tarihi/Accepted  
26.12.2021

Yayın Tarihi/Published  
31.12.2021

*Sorumlu Yazar: Fatih Kirar, dr.fa.kir@gmail.com*

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada nöroşirürji pratiğinde miyorelaksan bir ajan olarak sıklıkla kullanılan feniramidolün civciv embriyolarında orta hat kapanmasına etkisi ve nöral tüp defekti oluşturma mekanizmasını incelemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmada 80 adet spesifik patojen içermeyen yumurta, ağırlıkları ölçülüp,  $37,8 \pm 0,2^\circ\text{C}$  'de ve %65–75 nem ortamında kuluçka makinesinde 30 saat inkübe edildi. İnkübasyonun 30. saatinde tüm yumurtalar pencereleme tekniği kullanılarak açıldı ve dört temel gruba ayrıldı (n=20). Feniramidol suda steril şartlarda çözülerek uygun solüsyonlar hazırlandı. Kontrol grubuna %0.9 steril serum fizyolojik, diğer gruplara 0.8 mg/kg dan başlayarak artan dozlarda (8mg/kg, 80mg/kg) 20 mikrolitre subblastodermik enjeksiyon yapıldı. Enjeksiyon sonrası açılmış pencereler steril drape ile kapatılıp daha sonra yumurtalar 180 derece çevrilerek yeniden inkübatöre konulup, inkübasyon süresi 72 saate tamamlandı. Yumurtalar, inkübasyonun 72. saatinde embriyolojik gelişimin değerlendirilmesi için New tekniği kullanılarak açıldı ve Hamburger-Hamilton Tavuk Embriyo Sınıflandırma Sistemi temel alınarak değerlendirildi. Çıkan sonuçlar SPSS V22.0 programı ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmada grupların istatistiksel analizinde feniramidol yüksek doz kullanılan gruplarda nöral tüp defektinin arttığı ve feniramidolün artan konsantrasyonlarda, erken tavuk embriyolarında orta hat kapanma kusurlarının arttığı gözlemlendi.

**Sonuç:** Sıkça kullanılan bir miyorelaksan olan ve etkisini internöronal blokaj üzerinden gösteren feniramidol, tavuk embriyosunda doz bağımlı olarak orta hat kapanma kusurlarına neden olduğu düşünülmektedir. Ancak kesin sonuçlar için ileri araştırma önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Feniramidol, Nöral tüp defekti, Tavuk embriyosu

## THE EFFECT OF PHENYRAMIDOL ON CLOSURE OF THE MIDLINE IN EARLY CHICKEN EMBRYOS

### ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to investigate the effect of phenyramidol, which is often used as a myorelaxant agent in neurosurgical practice, on midline closure in chicken embryos and the mechanism of neural tube defect formation.

**Materials and Method:** In the study, fertilized chicken eggs with no specific pathogens were randomly divided into 4 groups. All of the eggs were incubated at  $37.8 \pm 2^\circ\text{C}$  and  $60 \pm 5\%$  relative humidity in an incubator. Eggs were opened through window procedure after 30-hour incubation. Phenyramidol was administered via subblastodermic route at volumes of 20  $\mu\text{L}$  thus, four groups were formed. Each of these four groups were as increasing doses of LEV (0.8micgr, 8micgr, 80micgr) and control group (0.9%NaCl). After the eggs were covered with sterile drapes, they were incubated. All the eggs were opened at the 72th hour and the embryos

were evaluated according to Hamburger-Hamilton chicken embryo classification system, morphologically and histopathologically. The results were analyzed statistically with SPSS V22.0 program.

**Results:** The effects of Phenyramidol on the embryo were correlated with the dose of Phenyramidol. In the light of the results, it was determined that the use of increasing doses of Phenyramidol led to defects of midline closure in early chicken embryos.

**Conclusion:** Phenyramidol, a frequently used myorelaxan and showing its effect via interneuronal blockage, is thought to cause dose-dependent midline closure defects in the chicken embryo. However, further research is recommended for definite conclusions.

**Key Words:** Phenyramidol, Neural Tube Defect, Chicken Embryo

## GİRİŞ

Nöral tüp defekti (NTD), intrauterin hayatta embriyogenezin erken döneminde kapanması gereken nöral tüpün kapanma kusurları nedeniyle oluşan santral sinir sisteminin (SSS) anomalilerini kapsayan konjenital bir hastalık grubudur. NTD'ler kalıcı deformitelere yol açabileceği gibi bazen fatal olabilen doğumsal malformasyonlardır (1). SSS'nin doğumsal anomalileri, canlı doğumların %1'idir (2). Bu anomalilerin üçte ikisi, vücudun arka-orta hattında nöral tüpün kapanma ya da gelişim bozukluğu sonucu oluşmaktadır (3,4). Fetal yaşamın ilk dört haftasında nöral tüpten beyin ve omurilik gelişir. Henüz tam olarak nedeni bilinmeyen ancak genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı düşünülen bazı durumlarda nöral tüp oluşumunu tamamlayamaz (5).

Nöral tüp defektleri nöral tüpün oluşumu ve kapanma dönemini kapsayan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoyu etkileyen faktörler sonucu nöral tüpün çeşitli kısımlarının kapanmasındaki yetersizlik sonucu oluşmaktadır. Kapanmanın ne zaman ve ne kadar kesintiye uğradığına bağlı olarak hem kranial hem de kaudal uçlarında defektler oluşabilir. 23 ve 26. gün hasarları, kranial nöropor etkilenmesi nedeni ile daha çok anensefali, 26. gün sonrası gelişen hasarlar ise kaudal nöropor kapanmayı etkilemesi nedeniyle meningomyelosele olarak karşımıza çıkar (6)

Nöral tüpün gelişimi, genler tarafından sıkı sıkıya kontrol edilen ve bir dizi çevresel faktör tarafından modüle edilen çok aşamalı bir süreçtir. Gen-gen, gen-çevre ve gen-nütrisyon etkileşimleri içerir. Yıllarca yoğun epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalara rağmen, NTB'nin kesin etyolojisi oldukça karmaşık ve anlaşılması zordur. Genetik ve çevresel faktörler NTD'ye katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte, NTD vakalarının çoğunun multifaktör kökenli olduğu, etyolojileri açısından önemli bir genetik bileşeni olan ve bir dizi çevresel risk faktörü ile etkileşime girmesiyle oluştuğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda 200'ün üstünde NTD ye neden olan gen ekspresyonu tanımlanmış ancak en iyi bilinenler arasında folat bağımlı

enzimler Metilenetetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), MTHFR C677T ve MTHFR A1298C'nin iki polimorfizmi, NTD'ler için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Bu nedenle koruyucu olarak gebelik öncesi 400mg folik asit önerilmiştir. Bu risk faktörleri içerisinde annenin yetersiz beslenmesi, yüksek ateş, hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite gibi sağlık sorunları beraberinde annenin özellikle embriyogenez sırasında kullandığı ya da maruz kaldığı ilaç, kimyasal ve fiziksel teratojenik etkenler yer almaktadır (7,8).

Nöral Tüp Defektlerinin farklı Klinik Tipleri olmakla birlikte Anensefali/Akrani En ağır NTD formu (9,10); ensefalosel en az görülen NTD'dir (11). Diğer NTD tipleri iniensefali, Meningosel, Meningomyelosel (Spina Bifida Cystica), Spina Bifida Okkulta, Diastometamyeli, Dermal Sinüs, Nöroenterik Kist ve Lipomeningomyeloseldir.

Hamburger V, Hamilton HL. 1951 yılında civciv embriyo gelişim dönemlerini tanımlamasıyla yeni bir deney modeli kendini göstermiştir. Özellikle endüstri ve teknoloji ürünlerinin gelişimiyle bu ürünlerin insan emriyosu üzerine etkilerini araştırmada bu iyi tanımlanmış civciv embriyosunun önemli bir model olacağı düşünülmüştür. O tarihten itibaren kanatlı embriyo modeli; gıda katkı maddeleri, ağır metaller, endüstriyel bileşikler, mikotoksinler, pestisitler ve ilaçlar gibi ürünlerin embriyotoksik, teratojenik, mutajenik ve genotoksik etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan testlerde kanatlı embriyo modeli sıklıkla tercih edilir olmuş ve bu model zaman içinde gelişimini sürdürmüştür. Bu amaçla Jelinek 1977'de dömlü tavuk yumurtası kullanarak Tavuk Embriyotoksisite Belirleme Testini (Chicken Embryotoxicity Screening Test, CHEST) geliştirmiştir (12). Bu test CHEST-I; embriyotoksik doz sınırlarının belirlenmesi ve CHEST-II; teratojenik parametrelerin tespiti olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilmektedir. CHEST-I'den elde edilen sonuçların memelilere uyarlanabilmesi de söz konusudur. Belirlenen embriyotoksik aralıktaki sulandırma konsantrasyonlarının  $10^{-2}$  ile çarpılmasıyla elde edilen değer memeli gebe annenin canlı ağırlığının kg başına alması gereken toksik sınırlar olarak kabul edilmektedir. Etkisiz son doz ve etkili ilk doz arasındaki bölge embriyotoksik saha olarak belirlenir (13).

Feniramidol; 1960'dan beri kas gevşetici olarak kullanılan bir ilaçtır. Oral ve intramuskular formları mevcuttur. Sedasyon yapıcı özelliğinin olmayışı önemli bir tercih sebebidir. Non sedatif miyorelaksan Feniramidol; propandiol türevidir. Kimyasal formülü  $C_{13}H_{14}N_2O$  şeklinde ifade edilen Feniramidol; 214,263 g/mol ağırlığında 1-fenil-2-(piridin-2-ilamino) etanol olarak adlandırılan bir bileşiktir. Kas gevşetici aktivitesini Nöronlar arası(internöronal) blokaj mekanizmasıyla oluşturmaktadır. Emilimin ardından öncelikle kas

yapılarınca tutulur ve dolaşıma salınımı yavaş yavaş gerçekleşir bu durum etki süresini uzatır. (14).

Nöral tüp defektlerine neden olan çeşitli ajanlar, değişik yöntemlerle daha önceden araştırılmıştır. Ancak yaptığımız bilimsel yayın araştırmalarında, günlük hayatta sıkça kullandığımız bir kas gevşeticisi olan Feniramidol nöral tüp gelişimine etkileri hakkında yapılmış spesifik tavuk embriyo çalışmasına rastlamadık. Biz bu çalışmada, feniramidol'ün civciv embriyolarında nöral tüp orta hat kapanmasına olan etkilerini histopatolojik olarak inceleyerek ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 20.07.2017 tarih ve 2017/192 sayılı onay kararı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu(TUEK); 67 protokol numaralı onay kararı ile Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmanın histopatolojik değerlendirme aşamaları, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Servisi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada Ağırlıkları  $65 \pm 5$  gr arasında 80 adet beyaz Süper Nick cinsi yumurtalar, fertil ve günlük SPF yumurtalar kullanıldı. Laboratuarda kullanılan diğer malzemeler ise inkübatör, büyük cam kap, petri kutusu, saat camı, penset, doku makası, gaz tampon, insülin enjektörü, flaster, araştırılan etken maddenin istenilen dilüsyon oranının sağlanması için hassas terazi, lup ve elde edilen embriyoların saklanması için %5'lik formol dolu cam şişe ile ependorf kaplardır.

Çalışmada Hamilton tekniği tercih edildi. Feniramidol(CABRAL® 800 mg/3 ml ampul), suda steril şartlarda çözülerek uygun solüsyonlar hazırlandı. Hamilton mikrosiringası kullanılarak tüm gruplara 20 mikrolitre subblastodermik injeksiyon yapıldı. Kontrol grubuna %0.9 steril serum fizyolojik uygulandı.

Grup 1: 56mikrog/2ml (20 mikrolitre)

Grup 2: 560mg/2ml (20 mikrolitre)

Grup 3: 5600mg/2ml (20 mikrolitre)

Grup 4: %0.9 SF (20 mikrolitre)

Bu planlamada, feniramidol pozolojisinin 2-3\*400 mg/gün olduğu ve günlük kabul edilebilir alım miktarı olan minimal doz 0.8 mg /kg dan başlayarak artan dozlarda 8mg/kg ve yüksek doz olarak 80mg/kg dozda 20 mikrolitre subblastodermik injeksiyon yapılacak şekilde hesaplandı. Bunun ortalama 70 kg'lık bir insanda olduğu göz önünde bulundurularak,  $65 \pm 5$  gr ağırlığındaki bir yumurta için doz ayarlaması yapıldı.

Enjeksiyon sonrası açılmış pencerelester steril drape ile kapatıldı. Daha sonra yumurtalar 180 derece çevrilerek yeniden inkübatöre konuldu ve inkübasyon süresi 72 saate tamamlandı. Yumurtalar, inkübasyonun 72. saatinde embriyolojik gelişimin değerlendirilmesi için açıldı. New tekniği kullanılarak yumurtalar açıldı. Hamburger- Hamilton Tavuk Embriyo Sınıflandırma Sistemi(HH skala) temel alınarak, Nikon ZMS–20 marka ışık mikroskobu yardımıyla 40 büyütme altında embriyolar değerlendirildi. Nöral tüpün kapalı olması, açık olması ve embriyolojik gelişim olmaması parametreleri göz önünde tutularak, her bir grup ayrı olacak şekilde embriyolar sınıflandırıldı

### ***İstatiksel Analiz***

Elde edilen sonuçların analizi SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar gözlem sayısı ve % şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Fisher's exact chi-square testi uygulanarak değerlendirildi.  $P < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışmada 1 kontrol grubu olmak üzere 4 temel gruba artan dozlarda feniramidol ve kontrol grubuna %0.9 serum fizyolojik mikroşışına ile 20 mikrolitre subblastodermik enjekte edildi.

1. grupta 56 mikrogram/20mikrolitre feniramidol enjeksiyonu sonrası 18 embriyoda nöral tüpün kapalı olduğu (%90), 1 embriyoda gelişimin olmadığı (%5), 1 embriyoda nöral tüpün açık olduğu (%5) görüldü.

2. grupta 560 mikrogram/20mikrolitre feniramidol enjeksiyonu sonrası 14 embriyoda nöral tüpün kapalı olduğu (%70), 3 embriyoda gelişimin olmadığı (%12.5), 3 embriyoda nöral tüpün açık olduğu (%12.5) görüldü.

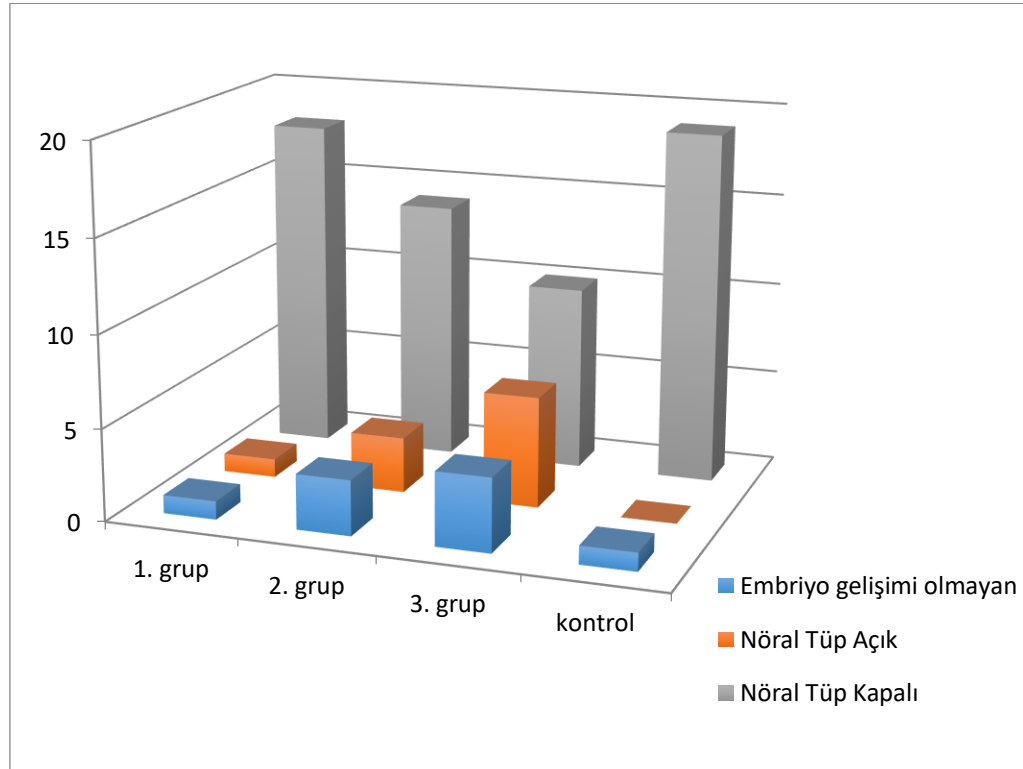
3. grupta 5600 mikrogram/20mikrolitre feniramidol enjeksiyonu sonrası 10 embriyoda nöral tüpün kapalı olduğu (%50), 4 embriyoda gelişimin olmadığı (%20), 6 embriyoda nöral tüpün açık olduğu (%30) görüldü.

4. grupta %0.9/20mikrolitre serum fizyolojik enjeksiyonu sonrası 19 embriyoda nöral tüpün kapalı olduğu (%95), 1 embriyoda gelişimin olmadığı (%5), hiçbir embriyoda nöral tüp açıklığı gözlenmedi (%0) (Tablo 1), (Şekil 1-3).

Grup 1 ve Grup 4 arasında nöral tüp defekti açısından oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Grup 2 ve Grup 4 ile Grup 3 ve Grup 4 arasında nöral tüp defekti açısından oluşan fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

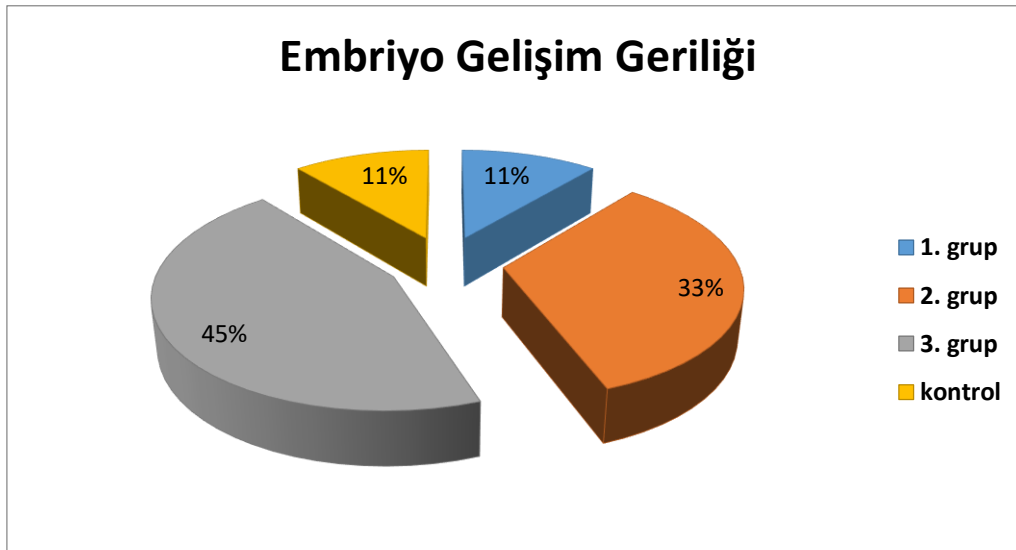
Gelişimin olmadığı embriyolar da anomalili kabul edilip istatistiksel olarak incelendiğinde Grup 1 ve Grup 4 arasında anomali açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p>0.05$ ) belirlendi. Grup 2 ve Grup 4 ile Grup 3 ve Grup 4 arasında anomali açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ( $p<0.05$ ) tespit edildi.

Şekil 1. Gruplar arası Embriyo gelişimi ve nöral tüp açıklık durumu

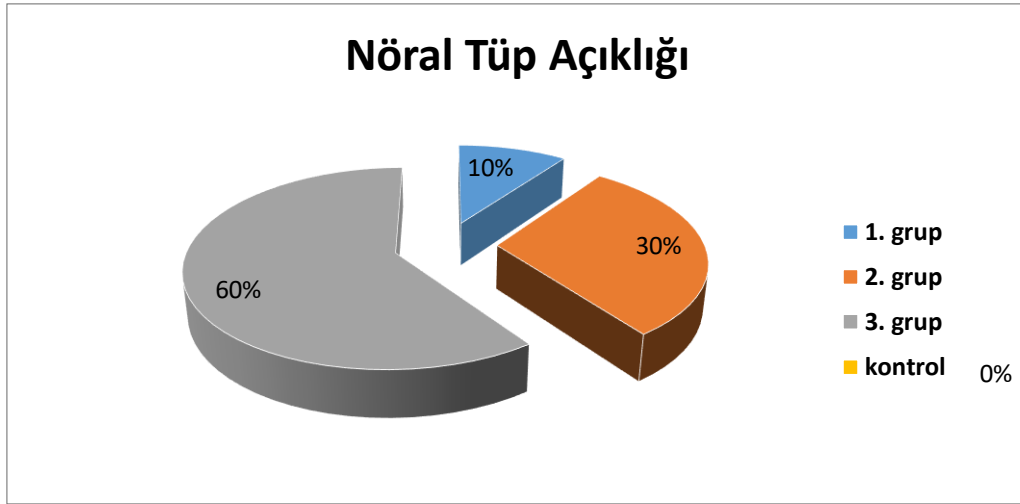


Tablo1. Gruplar arası embriyo gelişim geriliği ve nöral tüp açıklığı

	<b>Emriyo Gelişim Geriliği</b>	<b>NT Açık</b>	<b>NT Kapalı</b>
<b>1. grup</b>	1 (%5)	1 (%5)	18 (%90)
<b>2. grup</b>	3(%12.5)	3 (%12.5)	14 (%70)
<b>3. grup</b>	4 %20)	6 (%30)	10 (%50)
<b>Kontrol</b>	1 (%5)	0 (%0)	19 (%95)



Şekil 2. Gruplara göre embriyo gelişim geriliği oranları



Şekil 3. Gruplara göre nöral tüp açıklık oranları

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Nöral tüp defekti, her coğrafyada görülmekle birlikte özellikle doğu toplumlarında sık karşılaşılan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Toplumda sosyolojik, ekonomik, psikolojik problemler oluşturmaktadır. Dünya insidans oranı 1000 canlı doğumda 1.8, Türkiye insidans oranı 1000 canlı doğumda 3 olarak rapor edilmiştir. Her ne kadar teknolojinin ilerlemesiyle natal ve prenatal, tanı ve tedavi yöntemleri gelişmişse de, etyolojik faktörlerin kontrol altına alınması hala değişmeyen temel yaklaşımdır (15,16).

Bu çalışmada nöroşirürji pratiğinde miyorelaksan bir ajan olarak sıklıkla kullanılan feniramidolün civciv embriyolarında orta hat kapanmasına etkisi ve nöral tüp defekti oluşturma mekanizmasını incelenmiştir. Elde edilen bulgular neticesinde; uzun süredir kas gevşetici olarak kullanımda olan feniramidol'ün, erken tavuk embriyolarında doz bağımlı olarak orta hat kapanma kusurlarına neden olduğu ve aynı zamanda doz arttıkça anomaliye yol açabileceği sonucuna varıldı.

Konu ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde uzun süredir kullanılmasına rağmen feniramidol'ün etkinliği ve güvenliği hakkında sınırlı çalışmaya rastlanmıştır. Bugüne kadar etkinliğini ölçen sadece 3 karşılaştırmalı klinik çalışma yapılmıştır (17). Feniramidol yan etkileri düşük olarak rapor edilmiştir. Kusma, baş dönmesi, uyuşukluk, uykulu olma, ağızda yanma, halsizlik, kabızlık, mide ekşimesi gibi bulantı, epigastrik rahatsızlık ve kaşıntı gibi yan etkiler hastaların %3'ünden azında bildirilmiştir ve anoreksiya, hastaların% 1'den azında bildirilmiştir (18).



---

Aydın S. Koksall ve arkadaşları, 2003 yılında "Feniramidol İlişkili Karaciğer toksisitesi" başlıklı makalesinde, bel ağrısı için günde iki kez 400 mg feniramidol kullanan 70 yaşında bir hastada karaciğer enziminin yüksekliğini bildirmiş olup bu çalışma literatürde ilk defa feniramidol ile karaciğer toksisitesini rapor eden çalışma olmuştur (19).

N. Özcan ve E.D. İkinciogullari, 2008'de "Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu" için Yapılan çalışmada, feniramidol'e maruz kalan toplam 488 hastanın sonuçlarını ayrıntılı bir şekilde rapor edilmese de bu vakalardan 240'ının intihar amaçlı olduğu ancak hiçbir vakada ağır toksisite veya ölüm vakası rapor edilmemiştir (20).

Koyuncu ve ark. 2008'de yayınladıkları açık kontrolsüz prospektif bir çalışmada 24-60 yaş arası 31 hasta değerlendirilmiş; Oral feniramidol 800 mg olarak, 30 gün süreyle günde 2 kez verilmiş, hastalarda ciddi yan etkiler rapor görülmemiş, etkinlik hastaların %83.9'unda çok iyi ve iyi ve Tolerabilite %96.8 oranında çok iyi ve iyi olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak; oral feniramidolün spinal spazmlarda 30 gün süreyle etkin ve güvenli olarak diğer ilaçlar olmadan yalnız kullanılabilceği rapor edilmiştir (21).

Ergun ve ark. 2010'da yayınladıkları, 38 hastalık çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada; feniramidol'ün, oral ve intramuskuler formları arasında etkinlik olarak bir fark olmadığı ancak 7 günden uzun süreli oral feniramidol kullanımında %18 oranında karaciğer enzimlerinde artış tesbit edildiği kaydedilmiştir (22).

Yine Shah ve ark. tarafından 2011'de rapor edilen; Feniramidolün etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmayı amaçlayan 100 hastalık çok merkezli çalışmada feniramidolün 7 güne kadar iyi tolere edildiğini 7 günden sonra %11 oranında karaciğer enzim yüksekliğinin görüldüğü rapor edilmiş ve bu nedenle kronik kulanımda karaciğer enzim takibi önerilmiştir. Feniramidol kullanımını sırasında karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkarsa, tedavi kesilmesi önerilmiştir (23).

Orak Y. ve ark. nin 2013'de rapor ettikleri intihar amaçlı yüksek doz feniramidol alımına bağlı karaciğer enzim yüksekliğini değerlendiren ve literatürde görülen ilk vaka sunumunda intihar amaçlı 16 adet feniramidol hidroklorür 400 mg alan bir hasta tartışılmış olup bir hafta sonra normale gelen karaciğer enzim yüksekliği tespit edilmiştir. Antikonvülsanlarla birlikte uygulandığında, feniramidol antikonvülzan plazma seviyelerini artırabildiği ve nistagmus, ataksi ve zihinsel değişikliğe neden olabileceği, bu nedenle bu tür ilaçlarla birlikte kullanımdan kaçınılması önerilmiştir (14).

---

İlaçlar olası teratojenik etkilerinin ciddiyetine göre FDA tarafından A, B, C, D ve X olmak üzere 5 kategori içerisinde toplanmıştır (24).

A kategorisi Bu konuda yapılan kontrollü araştırmalar ilacın ilk trimesterde fetus üzerinde zararının olduğunu göstermemiştir. Daha sonraki dönemlerde de ilacın zararlı olduğu yönünde kanıt yoktur. Bu ilaçlar gebelerde en güvenilir ilaçlardır.

B kategorisi: Bu kategorideki ilaçlar aşağıdaki durumlardan birine uyarlar.

- 1. İlaçların hayvanlarda teratojenik etkiler göstermemiştir, ancak hamilelerde klinik deneyim yetersizdir.
- 2. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar ilacın fetotoksik etkisini göstermiştir, ancak hamilelerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar fetotoksik etkiyi doğrulamamıştır.

B kategorisindeki ilaçlar, gerekliyse hamilelikte kullanılabilirler.

C kategorisi: Bu kategorideki ilaçlar aşağıdaki durumlardan birine uyarlar.

- 1. İlaçların hayvanlarda embriyosit ve teratojenik etkileri gösterilmiştir, ancak hamilelerde klinik deneyim yetersizdir.
- 2. Deney hayvanlarında veya hamilelerde ilaç incelenmemiştir.

C kategorisindeki ilaçlar, hekim ilacın hamile kadına sağlayacağı yararın fetus üzerinde potansiyel zararından daha fazla olacağına inanıyorsa kullanılmalıdır.

D kategorisi: Bu kategorideki ilacın insanda fetus üzerine zararlı etkisi kanıtlanmıştır. D kategorisindeki ilaç, ilacın kullanılmaması durumunda anne adayını ve fetus daha büyük risklerle karşılaşılacaksa, yarar-zarar oranı dikkate alınarak, yaratabileceği olası riskler anne adayına detaylarıyla anlatılarak, kullanılmalıdır.

X kategorisi: Bu kategorideki ilaçların deney hayvanları ve hamilelerdeki incelemeler ilacın fetusa zararını göstermiştir. Üstelik, bu gruptaki ilaçların hamilelerde kullanılmalarının yararları fetusa zararlarının yanında önemsiz kalır. X kategorisindeki ilaçlar, hamilelerde ve hamile kalma olasılığı bulunanlarda kontrendikedirler ve hiçbir şekilde kullanılmamalıdır.

Feniramidol'ün Gebelik Kategorisi C olup Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımı ile ilgili veri yoktur. Gebe kadınlarda veya hayvanlarda ilaç incelenmemiştir (14).

Nöral tüp defektlerine neden olan çeşitli ajanlar, değişik yöntemlerle daha önceden araştırılmıştır. Ancak bu çalışma günlük hayatta sıkça kullandığımız bir kas gevşeticisi ve ağrı

kesici olan feniramidol'ün nöral tüp gelişimine etkileri hakkında yapılmış ilk spesifik tavuk embriyo çalışmasıdır. Bu çalışma sonucunda, feniramidolün canlılar için embriyotoksik risk oluşturma ihtimalinin yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Ancak kesin sonuca ulaşılabilmesi için farklı araştırma yöntemleri ile daha kapsamlı bir şekilde feniramidolün etkilerinin araştırılması gerekse de özellikle gebelik döneminde halen kullanılmamasının doğru olduğu görüşündeyiz.

## Referanslar

1. Moore, K.L., The developing human: Clinically Oriented Embryology, 8th Ed., T.V.N. Persaud, Saunders Elsevier, 2008.
2. Frey L, Hauser AW. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia* 2003; 44(3):4-13
3. Fuchs HE. Congenital abnormalities. Sabiston DC (ed). *Textbook of Surgery*, 15. th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997: 1374-1381
4. French BN. Midline fusion defects and defects of formation. Youmans JR (ed) *Neurological Surgery*, 3. th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990: 1081-1095
5. Grossman RG, Loftus CM. *Principles of neurosurgery*, 2th ed. Lippincott- Raven, Philadelphia 1999;60-75.
6. Ermiş BH, Erdoğan C. Bölüm 11a Merkezi Sinir Sistemi Anomalileri. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A *Obstetrik Maternal-Fetal tıp & Perinataloji*, Ankara, 2001:283-299.
7. Daly S, Scott JM. The prevention of neural tube defects. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1998 Apr;10(2):85-9. Review. PubMed PMID: 9551301.
8. Molloy A, Daly S, Mills JL, et al. Thermolabile variant of 5-10 methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications to folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-1593.
9. Fenichel MG. Disorders of cranial volume and shape. *Clinical Pediatric Neurology* 5th Edition 2005; 364-367
10. Kadanalı. S. Uzmanlık Tezi. Türkiye'de Nöral Tüp Defekti İnsidansı. 1992

11. Drapkin AJ: Rudimentary cephalocele or neural crest remnant. *Neurosurg* 26:667-674.1990
12. Jelinek R (1977) The chick embryotoxicity screening test (CHEST). In: Neubert D, Merker HJ, Kwasigroch TE (eds) *Methods in pre-natal toxicology*. Thieme, Stuttgart, pp 381–386
13. Jelinek R, Marhan O (1994) Validation of the chick embryotoxicity screening test (CHEST). A comparative study. *Funct Dev Morphol* 4:317–323
14. Miller LD. The distribution, metabolism, and excretion of phenyramidol in the dog. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1962 Mar;4:190-9. PubMed PMID: 14474061.
15. O'Rahilly R, Müller F. The development of the neural crest in the human. *J Anat*. 2007 Sep;211(3):335-51. PubMed PMID: 17848161; PubMed Central PMCID: PMC2375817.
16. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikasıfoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 299-305
17. Strang RR. A comparative study of chlorzoxazone, phenyramidol and hydramitrazine in the treatment of spasmodic torticollis. *Curr Med Drugs* 1967; 8: 19-31. -7: Quinnam MC Jr, Nelson SL. Treatment of muscle spasm with parenteral phenyramidol. *Ind Med Surg* 1966; 35: 679-82.
18. Bodi T, Siegler PE, Irie S, Khorsandian R, Nodine JH. Comparison of Phenyramidol and Placebo in Musculoskeletal Pain Syndromes. *Curr Ther Res*. 1962;4(4):135–145. - - 8. Gayral L, Puyuelo R, Barraud M, Moron P. (French). Action of Phenyramidol on the “Premenstrual Syndrome”. *Therapie*. 1964;19: 1013–1019.
19. Köksal AS, Köklü S, Filik L, Sasmaz N, Sahin B. Phenyramidol-associated liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2003;37:1244-6.
20. Nurhan Özcan, Didem İkinçioğulları. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2009; 66(ER-3): 29-58.
21. Koyuncu H, Erden MG, Bozok N, Yalgın S, Aksoy H. Akut. The Efficacy and Safety of Oral Phenyramidol in Spinal Painful Muscle Spasms - an Open Study. *Dirim Tıp Gazetesi* 2008; sayı: 83 (34-39)

- 
22. Ergün H, Polat O, Demirkan NA, Müge Günalp M, Gürlers. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of intramuscular and oral Phe-nyramidol in patients with low back pain in an emergency department. *Turk J Med Sci.* 2010;40(1):71–76. doi:10.3906/sag-0811-15.
  23. Shah, Hitesh. "Phenyramidol in acute conditions of lumbago, integumental pain and musculo-skeletal pain: an open label, noncomparative, multi-center study. *Open Access Journal of Clinical Trials* 2011;3 27–33.
  24. Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Ann Pharmacother.* 2001 Nov;35(11):1485-9. PubMed PMID: 11724104.).