



T.C.

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**DARBELİ MANYETİK ALAN VE RADYOFREKANS
ELEKTROMANYETİK ALAN UYGULAMALARININ FETÜS VE
PLASENTA ÜZERİNDEKİ MORFOLOJİK VE
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİNİN GEBE SIÇAN MODELİ
ÜZERİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Gülüm Ceren BOZLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Mekin SEZİK

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TTU-2023-8999 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ISPARTA-2023

BEYAN

“Darbeli Manyetik Alan ve Radyofrekans Elektromanyetik Alan Uygulamalarının Fetüs ve Plasenta Üzerindeki Morfolojik ve Histopatolojik Etkisinin Gebe Sıçan Modeli Üzerinde Araştırılması” adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

Dr. Gülüm Ceren BOZLU

Danışman

Prof. Dr. Mekin SEZİK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaengin bilgi, tecrübe ve fikirleri ile desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmaktan dolayı her zaman şanslı hissettiğim, bakış açısı ve prensipleri ile bana yol gösteren çok kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mekin Sezik'e

Tez çalışması boyunca kıymetli fikirleri ve tecrübeleri ile yanımda olan, deney sürecimin tamamlanmasını mümkün kılan değerli Prof. Dr. Halil Aşçı, Prof. Dr. Selçuk Çömlekçi ve Doç. Dr. Mehtap Savran'a; deney sürecinde büyük bir özveri ile çalışıp, laboratuvar çalışmaları ve analizlerde emeği geçen Doç. Dr. Serap Toru, Prof. Dr. Özlem Özmen ve çok değerli asistanlarına,

Tezimin her aşamasında yanımda olan, deney sürecimde bana yol arkadaşlığı yapan, sonsuz desteği ve arkadaşlığı ile kendimi şanslı hissettiren sevgili Rümeyssa Taner'e

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleği öğrenmemde büyük emekleri olan tüm hocalarım; Prof. Dr. Gökhan Bayhan, Prof. Dr. Hilmi Baha Oral, Prof. Dr. Mehmet Okan Özkaya, Prof. Dr. Evrim Erdemoğlu, Prof. Dr. İlker Günyeli ve Prof. Dr. Mehmet Güney'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalışmaktan keyif aldığım, eğitimim üzerinde çok emeği olan, dostluklarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli Op. Dr. İlyas Turan ve Op. Dr. Özgür Ozan Ceylan'a; mesleği beraber öğrenip, güzel anılar paylaştığımız, çok kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan, koşulsuz destek ve sevgilerini her zaman hissettiren biricik anne ve babama; ilk ve daimî mentorum canım abime,

Yoğun çalışma sürecim içerisinde sonsuz sevgi ve fedakarlığıyla her zaman yanımda olan, her konuda en büyük destekçim canım eşim, yol arkadaşım Dr. Mustafa Bozlu'ya

Sonsuz teşekkür, sevgi ve minnetle...

Dr. Gülüm Ceren BOZLU

ISPARTA-2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Elektromanyetik Alan ve Genel Özellikleri	3
2.1.1. Elektrik Alan	3
2.1.2. Manyetik Alan	4
2.1.3. Elektromanyetik Alan	5
2.1.3.1. Elektromanyetik Dalga ve Dalga Boyu.....	5
2.1.3.2. Elektromanyetik Frekans	5
2.1.3.3. Elektromanyetik Alan Oluşturan Kaynaklar	6
2.1.3.4. Elektromanyetik Spektrum.....	6
2.1.3.5. İyonize ve İyonize Olmayan Radyasyon.....	9
2.1.3.6. Özgül Soğurma Oranı, Specific Absorption Rate (SAR).....	9
2.1.4. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Dokularla Etkileşimi	10
2.1.4.1. Termal ve Termal Olmayan Etki	10
2.1.5. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri ve Klinik Kullanımı.....	11
2.2. Teratoloji.....	14
2.2.1. Teratoloji ve Gebelik	16
2.2.2. Elektromanyetik Alanların Fetüs Üzerine Etkisi	17
2.3. Plasenta.....	20
2.3.1. Plasentanın Gelişimi	22
2.3.2. Plasentanın Histopatolojik İncelenmesi.....	24
2.4. Rat Plasentası	28
2.4.1. Rat ve İnsan Plasentası Arasındaki Farklar	30
2.5. Ratlarda Embriyolojik Gelişim	31

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. Araştırmanın Tipi ve Olanakları	33
3.2. Güç Analizi	33
3.3. Deney Hayvanları	33
3.4. Deney Grupları	34
3.5. Deney Düzenegi	36
3.5.1. DMA Deney Düzenegi	36
3.5.2. RF-EMA Deney Düzenegi	37
3.6. Deney Süreci	38
3.7. Fetüslerin Morfolojik Analizi	44
3.8. Histopatolojik Yöntem	46
3.9. İmmünohistokimyasal (HSP70) Boyama Yöntemi	47
3.10. İstatiksel Analizler	49
4. BULGULAR.....	50
4.1. Fetüs Ölçümleri	50
4.2. Fetal Dokuların Histopatolojik Bulguları	80
4.3. Plasentanın İmmünohistokimyasal Analiz Sonuçları	105
5. TARTIŞMA.....	110
6. SONUÇ.....	115
ÖZET.....	116
ABSTRACT	117
KAYNAKLAR.....	118

KISALTMALAR DİZİNİ

EMA	: Elektromanyetik Alan
DMA	: Darbeli Manyetik Alan
RF-EMA	: Radyofrekans Elektromanyetik Alan
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: NO Sentetaz Enzimi
nNOS	: NO Nöronal Form
eNOS	: NO Endotelyal Form
iNOS	: NO İndüklenebilir Form
HSP	: Heat Shock Protein (Isı Şok Proteini)
N/C	: Newton/Coulomb
V/m	: Volt/metre
A/m	: Amper/metre
T	: Tesla
G	: Gauss
I	: Elektrik Akımı
Hz	: Hertz
mHz	: Milihertz
kHz	: Kilohertz
MHz	: Megahertz
SAR	: Specific Absorption Rate
W/kg	: Watt/kilogram
μT	: Mikrottesla
mT	: Militesla
COX	: Siklooksijenaz

MAO	: Monoamin Oksidaz
XO	: Ksantin Oksidaz
MPO	: Miyeloperoksidaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Oksidaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
CAT	: Katalaz
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
MDA	: Malondialdehit
CaM	: Kalmodulin
GW	: Gestasyonel Hafta
NCRP	: Ulusal Radyasyon Koruma Konseyi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
IUGR	: İntra Uterin Gelişme Geriliği
uNK	: Uterin Natural Killer hücreler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. İki paralel düzlemsel elektrot arasındaki elektrik alanı	4
Şekil 2.2. Elektromanyetik Spektrum	7
Şekil 2.3. Gebelik Dönemlerine Göre Teratojen Etki	17
Şekil 2.4. Radyasyon Maruziyet Zamanı-Hasar Oranı	20
Şekil 2.5. Plasentanın Hemokoryoendotelyal Yapısı	21
Şekil 2.6. Trofoblast Farklılaşması Sonucu Placenta Gelişimi	22
Şekil 3.1. DMA ve RF-EMA Kaynaklarının Monte Edildiği Deney Düzenekinin İllüstrasyonu.	38
Şekil 3.2. Tasarlanan Kafes Kapakları ve Suluk Ucu	38
Şekil 3.3. Deney Düzenekği	39
Şekil 3.4. DMA ve RF-EMA Devreleri	39
Şekil 3.5. Elektromanyetik Alan Ölçümü ile Deney Düzenekğinin Kontrolü	40
Şekil 3.6. Diş Rat Vajeninden Örnek Alma İşlemi	41
Şekil 3.7. Rat Sperminin Mikroskop Görüntüsü.....	41
Şekil 3.8. Ratların Deney Düzenekğine Yerleştirilmesi.....	42
Şekil 3.9. RF-EMA Düzenekği için Kullanılan Zamanlayıcı	42
Şekil 3.10. Terme Ulaşan Gebe Ratta Abdominal İnsizyon.....	43
Şekil 3.11. Histerotomi ile Çıkarılan Yavru ve Placenta	43
Şekil 3.12. Formaldehit İçeren Patoloji Kaplarında Fetüs ve Placentalar.....	44
Şekil 3.13. Fetüs Ölçümünde Baz Alınan Değerlerin Şematik Gösterimi	45
Şekil 3.14. Fetüs ve Placentanın Kumpas ile Ölçümü	46
Şekil 3.15. Placentanın İmmünohistokimyasal İncelenen Bölgeleri.....	49
Şekil 4.1. Kontrol grubundaki bir fetüste normal beyin yapısı ve ventrikülün görünümü (oklar), HE, bar=200µm.	81
Şekil 4.2. Kontrol grubunda bir fetüste normal kalp yapısı, ventrikül boşluğu (ok), HE, bar=200µm.	81
Şekil 4.3. Kontrol grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğerinin görünümü, bronş (ok), HE, bar=200µm.....	82
Şekil 4.4. Kontrol grubunda bir fetüste normal karaciğer (ok) görünümü, HE, bar=200µm.....	82
Şekil 4.5. Kontrol grubundaki bir fetüste normal görünümde böbrek (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	83

Şekil 4.6. Kontrol grubunda bir fetüste normal bağırsak (oklar) ve pankreasının (ok başı) görünüşleri, HE, bar=200µm.	83
Şekil 4.7. Sham grubundaki bir fetüsün normal görünümdeki beyin yapısı ve ventriküller (oklar), HE, bar=200µm.	84
Şekil 4.8. Sham grubunda bir fetüsün normal kalbinin görünümü, ventrikül boşluğu (ok), HE, bar=200µm.	84
Şekil 4.9. Sham grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğerinin görünümü, bronş (ok), HE, bar=200µm.	85
Şekil 4.10. Sham grubunda bir fetüsün normal karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	85
Şekil 4.11. Sham grubunda bir fetüsün normal görünümde böbrek (ok) ve adreni (ok başı), HE, bar=200µm.	86
Şekil 4.12. Sham grubunda bir fetüsün normal bağırsak (oklar) ve pankreasının (ok başı) görünümü, HE, bar=200µm.	86
Şekil 4.13. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin dokusu ve ventrikül yapısı (ok), HE, bar=200µm.	87
Şekil 4.14. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp dokusu ve ventrikül boşluğu (ok), HE, bar=200µm.	87
Şekil 4.15. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal akciğer dokusu ve bronş yapısı (ok), HE, bar=200µm.	88
Şekil 4.16. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde karaciğer yapısı (ok), HE, bar=200µm.	88
Şekil 4.17. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbrek (ok) ve aden dokusu (ok başı), HE, bar=200µm.	89
Şekil 4.18. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsaklarının (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	89
Şekil 4.19. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	90
Şekil 4.20. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül boşluğunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	90
Şekil 4.21. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde akciğer yapısı ve bronşların (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	91
Şekil 4.22. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	91
Şekil 4.23. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbrek (ok) ve adreninin (ok başı) yapısı, HE, bar=200µm.	92
Şekil 4.24. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda bağırsaklarının (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	92
Şekil 4.25. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	93

Şekil 4.26. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	93
Şekil 4.27. RF 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşlarının (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	94
Şekil 4.28. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde karaciğerinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	94
Şekil 4.29. RF 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda böbrek (ok) ve adreninin (ok başı) görünümü, HE, bar=200µm.	95
Şekil 4.30. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak (oklar) ve pankreası (ok başı), HE, bar=200µm.	95
Şekil 4.31. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.....	96
Şekil 4.32. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül (ok) yapısı, ile akciğeri (ok başı) HE, bar=200µm.	96
Şekil 4.33. RF 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	97
Şekil 4.34. RF 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	97
Şekil 4.35. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbreğinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	98
Şekil 4.36. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak ve pankreasının (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	98
Şekil 4.37. Kombine 10 grubunda bir fetüsün beyinde küçük bir kanama odağı (ok) yapısı, HE, bar=200µm.....	99
Şekil 4.38. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	99
Şekil 4.39. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	100
Şekil 4.40. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	100
Şekil 4.41. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbreğinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	101
Şekil 4.42. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak ve pankreasının (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	101
Şekil 4.43. Kombine 20 grubunda bir fetüsün beyinde küçük bir kanama odağı (ok) yapısı, HE, bar=200µm.....	102
Şekil 4.44. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal kalp ve ventrikül (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	102
Şekil 4.45. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	103

Şekil 4.46. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.	103
Şekil 4.47. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbreğinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	104
Şekil 4.48. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak ve pankreasının (ok) yapısı, HE, bar=200µm.	104
Şekil 4.49. Sham Kontrol Grubu, Bazal Zona Yakın Trofoblastlarda HSP-70 ile Diffüz Kuvvetli İmmün Boyanma (X200)	108
Şekil 4.50. Sham Kontrol Grubu, Santral Zona Yakın Trofoblastlarda HSP-70 ile Zayıf İmmün Boyanma (X200).....	108
Şekil 4.51. RF-10 Grubu, Labirent Zonda HSP-70 ile Diffüz Kuvvetli Boyanma (X200)	109
Şekil 4.52. RF-10 Grubu, Yolk Kesesinde HSP-70 ile Diffüz Kuvvetli Boyanma (X200)	109

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. Elektromanyetik Dalgaların Frekans Aralığı, Dalga Boyu ve Foton Başına Enerjileri	8
Tablo 2.2. Teratolojik Etkenler ve Malformasyon Sıklığı	16
Tablo 2.3. Gestasyonel Haftaya Göre Radyasyonun Etkisi.....	18
Tablo 2.4. Plasentanın İncelenmesini Gerektiren Endikasyonlar	25
Tablo 2.5. Amsterdam Kriterlerine Göre Placenta Değerlendirilmesi.....	26
Tablo 2.6. Anormal Placenta Bulgularının Klinik Korelasyonları.....	27
Tablo 2.7. İnsan ve Rat Placentasının Karşılaştırılması.....	30
Tablo 2.8. Rat Embriyosunun 9,5-11,5.Günleri Arasındaki Gelişim Özellikleri	32
Tablo 3.1. Deney ve Kontrol Grupları.....	34
Tablo 4.1. Grup Başına Gebe Rat, Yavru ve Placenta Sayısı.....	50
Tablo 4.2. Gebe Ratların Rektal Sıcaklık Ölçümleri	50
Tablo 4.3. Grup Başına Analiz Edilen Fetüs ve Placenta Adedi.....	51
Tablo 4.4. Fetal Ağırlıkların Gruplar Arasında Karşılaştırılması	51
Tablo 4.5. Fetal Ağırlıkların Gruplar Arasında Karşılaştırılması	52
Tablo 4.6. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	53
Tablo 4.7. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	53
Tablo 4.8. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	54
Tablo 4.9. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	54
Tablo 4.10. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	55
Tablo 4.11. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	55
Tablo 4.12. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.13. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.14. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal Çapın Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	57

Tablo 4.15. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal Çapın Gruplar Arasında Karşılaştırılması	57
Tablo 4.16. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal İç-Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	58
Tablo 4.17. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal İç Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	58
Tablo 4.18. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	59
Tablo 4.19. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	59
Tablo 4.20. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	60
Tablo 4.21. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	60
Tablo 4.22. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	61
Tablo 4.23. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	61
Tablo 4.24. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	62
Tablo 4.25. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	62
Tablo 4.26. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Burun Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	63
Tablo 4.27. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Burun Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	63
Tablo 4.28. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	64
Tablo 4.29. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	64
Tablo 4.30. Plasenta Ağırlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	65
Tablo 4.31. Plasenta Ağırlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	65
Tablo 4.32. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kısa Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	66
Tablo 4.33. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kısa Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	66
Tablo 4.34. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Uzun Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması	67

Tablo 4.35. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Uzun Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	67
Tablo 4.36. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kalınlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.37. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kalınlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	68
Tablo 4.38. Fetoplasental Oranın Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.39. Fetoplasental Oranın Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	69
Tablo 4.40. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	70
Tablo 4.41. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	70
Tablo 4.42. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	71
SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması	71
Tablo 4.43. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	71
Tablo 4.44. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	72
Tablo 4.45. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	72
Tablo 4.46. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal Çapın Gruplar Arasında Karşılaştırılması Karşılaştırılması ..	73
Tablo 4.47. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal Çapın Gruplar Arasında Karşılaştırılması	73
Tablo 4.48. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal İç Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	74
Tablo 4.49. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal İç Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	74
Tablo 4.50. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	75
Tablo 4.51. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	75
Tablo 4.52. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	76
Tablo 4.53. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Oksipital Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	76

Tablo 4.54. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	77
Tablo 4.55. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	77
Tablo 4.56. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.57. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	78
Tablo 4.58. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Burun Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	79
Tablo 4.59. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	79
Tablo 4.60. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması	80
Tablo 4.61. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	80
Tablo 4.62. Plasentanın Labirent Zonunda Trofoblastların HSP70 ile Diffüz Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması	105
Tablo 4.63. Plasentanın Labirent Zonunda Santral Zona Yakın Trofoblastların HSP70 ile Zayıf Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması.....	105
Tablo 4.64. Plasentanın Labirent Zannında Bazal Zona Yakın Trofoblastların HSP70 ile Kuvvetli Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması.....	106
Tablo 4.65. Plasentada Yolk Kesesinin HSP70 ile Zayıf ve Kuvvetli Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması.....	106
Tablo 4.66. Bütün Placenta Zonlarının HSP-70 ile İmmün Boyanma Yüzdelerinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması	107

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Darbeli manyetik alan (DMA) ve Radyofrekans elektromanyetik alan (RF-EMA) uygulamaları doku yenilenmesini ve iyileşmesini uyaran, termal ve invaziv olmayan tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır [1]. Elektromanyetik alan cihazları kemik kırıkları, post operatif ağrı ve ödem, osteoartrit ve plantar fasiit tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır [2]. Diğer klinik endikasyonlar arasında yumuşak doku yaralanmaları, fibromyalji ve kronik kas iskelet sistemi ağrıları da yer almaktadır [3,4].

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda da DMA ve RF-EMA uygulamalarının dokudaki elektrik akımlarını indüklediği, endotel hücre büyümesini [5], neovaskülarizasyonu arttırdığı [6], yara iyileşmesini teşvik ettiği [7], miyokard enfarktüsünde anjiogenezisi iyileştirdiği görülmüştür [8]. Birçok çalışma RF-EMA'nın periferik sinir rejenerasyonunu arttırdığını göstermiştir [9-11]. Yapılan çalışmalarda RF-EMA'nın klinik nöroloji ve rehabilitasyonda da kullanılması önerilmiştir. Alzheimer hastalarında görsel hafıza ve Parkinson hastalarında motor fonksiyon üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir [12,13].

Elektromanyetik alan uygulamalarının hücrelere etkisi ve yaptığı değişiklikler halen tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalar elektromanyetik alan stimülasyonunu nitrik oksit (NO) sentezi ile ilişkilendirmiştir. NO, NO sentetaz enzimi (NOS) tarafından üretilen kısa ömürlü bir serbest radikaldir. Üç çeşit NOS izoformu vardır; beyinden izole edilen nöronal form (nNOS), endotelden izole edilen endotelyal form (eNOS) ve makrofajlardan izole edilen indüklenabilir form (iNOS) [14,15]. Nitrik oksit, damar duvarındaki vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini sağlarken, trombosit agregasyonunu ve trombozu inhibe eder. Çift kör, randomize klinik bir çalışmada Kim ve ark. portabl bir EMA cihazının kan basıncı ve plazma NO seviyelerine etkisini incelemiştir. İstirahat ve tepe sistolik kan basıncının azaldığı, plazma NO seviyelerinin arttığı görülmüştür. EMA terapisinin etkisi hipertansiyonu olan hastalarda, olmayanlara göre daha fazla görülmüştür [16]. Yapılan başka bir çalışmada, sıçan beyinde RF-EMA uygulamasının vazodilatasyonu indüklediği, mikrovasküler kan akış hızını ve doku oksijenasyonunu arttırdığı gösterilmiştir [17].

DMA ve RF-EMA gibi manyetik alan uygulamalarının yukarıda bahsedilen etkileri sebebiyle gebelikte meydana gelen preeklamps ve fetal büyüme gelişme kısıtlılığını önleme ve tedavi sürecinde etkin olabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple manyetik alan uygulamalarının gebelikte kullanımının araştırılması ihtiyacı doğmuştur. İnsanlarda uygulamadan önce hayvan modellerinde EMA tedavilerinin gebeliğin farklı dönemlerinde fetüs ve plasenta üstündeki güvenliliğinin araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada DMA ve RF-EMA kullanılarak gebe modeli oluşturulan sıçanlarda, gebeliğin 2 döneminde de farklı uygulamalar yapılarak plasenta ve fetüs üzerindeki olumsuz etkilerin morfolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Histopatolojik olarak Amsterdam kıstasları ve immünohistokimyasal olarak ısı şok protein (HSP70) ekspresyonlarının incelenmesine karar verilmiştir. HSP70 aslen hücre içi protein olmalarına rağmen hücre dışında da bulunabilen, organizmada stres durumunda ekspresyonu artan moleküllerdir [18]. Isı şok proteinlerinin desidualizasyon, implantasyon ve plasentasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda implantasyon başarısızlığı, gebelik kaybı ve diğer feto-maternal komplikasyonlarla da ilişkili olduğu görülmüştür [19]. Bu konuda (uteroplasental kan akımını etkileyebilecek) çalışma grubumuz tarafından prototip üretimi yapılan ve patent başvurusu bulunan bir adet cihazımızın etkinlik ispatı çalışmalarının yanında bu tür fetal etkilerinin de araştırılması gerekmektedir.

DMA ve RF-EMA'ya projemizde planladığımız şekilde gebelik süresince maruz kalınmasına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca, bu 2 modalitenin gebelikte bir arada kullanımının da güvenilirliği ortaya konulmamıştır. Deneyler sonucunda çalışılan uygulamaların fetüs ve plasenta üzerindeki etkisi hayvan ve doku kültüründe daha ileri klinik öncesi çalışmaların planlanması sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

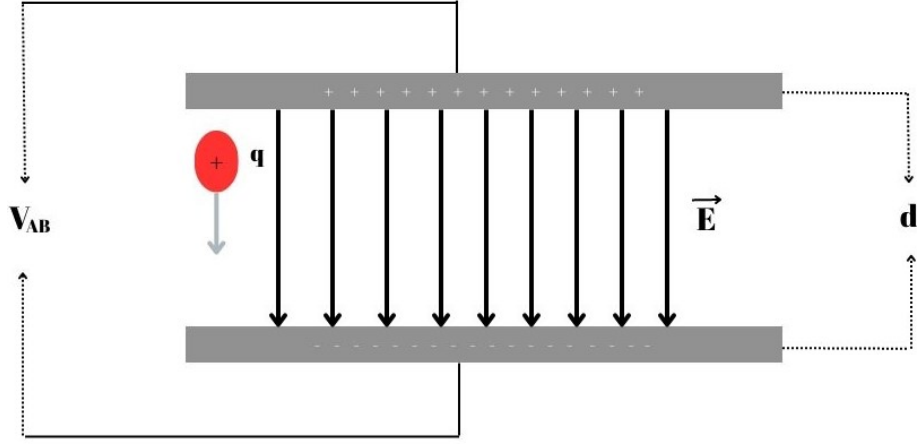
2.1. Elektromanyetik Alan ve Genel Özellikleri

Elektromanyetik alanlar doğal veya yapay kaynaklar tarafından üretilebilirler. Elektrik, manyetik ve elektromanyetik alan tanımlarını birbirinden ayırmak gerekir. Statik ya da değişken olmasından bağımsız her birinin biyolojik organizmalarla belirli etkileşimler üreten fiziksel özellikleri vardır [20].

2.1.1. Elektrik Alan

Fizikte, bir alan söz konusu olduğunda bunu etki alanı olarak tanımlayabiliriz [20]. Elektrik alan, bir elektrik yükü veya yük dağılımının etrafında oluşan bir alandır. Bir elektrik yükü, çevresinde bulunan başka bir elektrik yükü üzerinde itme veya çekme kuvveti yaratarak elektrik alan oluşturur. Bir noktada bulunan bir yüke uygulanan elektriksel kuvvetin büyüklüğünü ve yönünü belirler. Elektrik alan, elektriksel potansiyel farklarına ve elektrik yüklerinin hareketine neden olan bir etkileşim mekanizmasıdır. Coulomb yasası ve Gauss yasası gibi matematiksel denklemlerle tanımlanır ve ölçülür. Elektrik alan bir vektör alanı olup uluslararası birimler sisteminde birimi Newton/Coulomb (N/C) ya da Volt/metre (V/m)'dir [21-23].

Pratikte, bir elektriksel alan, iki ayrı nokta arasındaki yük farkından dolayı ortaya çıkar. Bu fark, potansiyel ya da voltaj farkından meydana gelebilir. Kolaylıkla oluşturulabilen bir elektrik alanı, en basit haliyle, iki düzlemsel elektrot arasına bir voltaj uygulanmasıyla sağlanabilir (Şekil 2.1) [20].



Şekil 2.1. İki paralel düzlemsel elektrot arasındaki elektrik alanı (Human Exposure To Electromagnetic Field isimli kitaptan esinlenilmiştir.) [20]

Aşağıdaki denklem elektrik alanının denklemleri olup, V_{AB} ifadesi iki elektrot arasındaki potansiyel veya voltaj farkını (volt) ifade etmektedir. Öte yandan, d ise elektrotlar arasındaki mesafeyi (metre) temsil etmektedir. Bu denklem, elektrik alanının iki elektrot arasındaki voltaj farkı ile doğru orantılı, yükler arasındaki mesafenin ise ters orantılı olduğunu ifade etmektedir [20].

$$E = \frac{V_{AB}}{d}$$

2.1.2. Manyetik Alan

Manyetik alan, elektrik yüklerinin hareketinden kaynaklanır ve doğrudan elektrik akımıyla ilişkilidir. Elektrik yüklerinin hareket etmesiyle birlikte akım oluşur ve bu akımın varlığı manyetik bir alanın oluşmasına neden olur. Manyetik alan sembolü H , birimi ise A/m (amper/metre)'dir. Manyetik alan yoğunluk birimi olarak Tesla (T) veya Gauss (G) kullanılır [24].

$$H = \frac{I}{2\pi d}$$

Yukarıdaki formülde ifade edildiği gibi, manyetik alan elektrik akımı (I) ile doğru, elektrik alanda olduğu gibi kaynakla arasındaki mesafe ile ters orantılıdır [20].

Manyetik alanın başlıca kaynakları arasında elektrik kabloları, elektrik telleri ve elektrikli cihazlar bulunur. Elektrik alanından farklı olarak, bir elektrikli cihaz çalıştırıldığında veya güç hattı etkinleştirildiğinde manyetik alan aktive olur [25].

İnsanın kendi manyetik alanı olduğu gibi çevresindeki manyetik alanların da etkisi altında kalır. Bu da biyolojik dokuların içlerindeki akımları ve elektrik akımlarının indüklenmesine sebep olur. Dolayısıyla manyetik alanların biyolojik dokular üzerinde faydalarının olması yanında, dengenin bozulmasıyla beraber zararları da görülebilir [20, 26].

2.1.3. Elektromanyetik Alan

Elektromanyetik alan, elektromanyetik enerjinin var olduğu ve etkileşimde bulunduğu alandır. Elektromanyetik alan, elektromanyetik radyasyonun yayılmasıyla oluşur ve elektromanyetik dalgaların taşıdığı enerjiyi taşır. Elektromanyetik alan oluşması için elektrik ve manyetik alanın eş zamanlı bulunması gerekir [27].

Elektromanyetik alanın karakterini oluşturan etmenler elektromanyetik dalga boyu ve frekansıdır. Bu etmenler doğrudan elektromanyetik alanın yoğunluğu ile ilişkilidir. Farklı frekans aralıkları ve dalga boyları farklı yoğunlukları ve elektromanyetik alanları oluşturur [28].

2.1.3.1. Elektromanyetik Dalga ve Dalga Boyu

Elektromanyetik dalgalar, elektrik ve manyetik alanların titreşimlerinin uzayda yayılmasıyla oluşur. Bu dalgalar, elektromanyetik spektrumda farklı frekans ve dalga boylarına sahip olabilirler. Elektromanyetik dalgalar, ışık hızında hareket eder ve foton adı verilen parçacıklardan oluşurlar. Dalga boyu, elektromanyetik dalganın bir tam periyodunu tamamlamak için gereken uzaklığı temsil eder. Dalga boyu lambda (λ) sembolü ile gösterilir ve metre cinsinden ifade edilir [27-29].

2.1.3.2. Elektromanyetik Frekans

Elektromanyetik frekans, elektromanyetik dalgaların salınım sayısını veya birim zamanda tamamlanan dalga sayısını ifade eder. Frekans, hertz (Hz) birimi ile ifade edilir. 1000 milihertz (mHz) saniyede 1 Hz, 1 kilohertz (kHz) saniyede 1000 Hz, 1 megahertz (MHz) saniyede 1 milyon Hz' eşittir [27].

$$c = \lambda f$$

Yukarıdaki formülde c ışık hızını, λ dalga boyunu, f frekansı ifade etmektedir. Formülden anlaşılacağı üzere dalga boyu ve frekans ters orantılıdır, frekans arttıkça dalga boyu kısalmır [28].

2.1.3.3. Elektromanyetik Alan Oluşturan Kaynaklar

Elektromanyetik alan oluşturan kaynaklar doğal ve doğal olmayan kaynaklar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar.

Doğal Elektromanyetik Alan Kaynakları

1. Güneş
2. Yıldızlar ve gök cisimleri
3. Yer ve atmosferik radyasyon
4. Manyetosfer

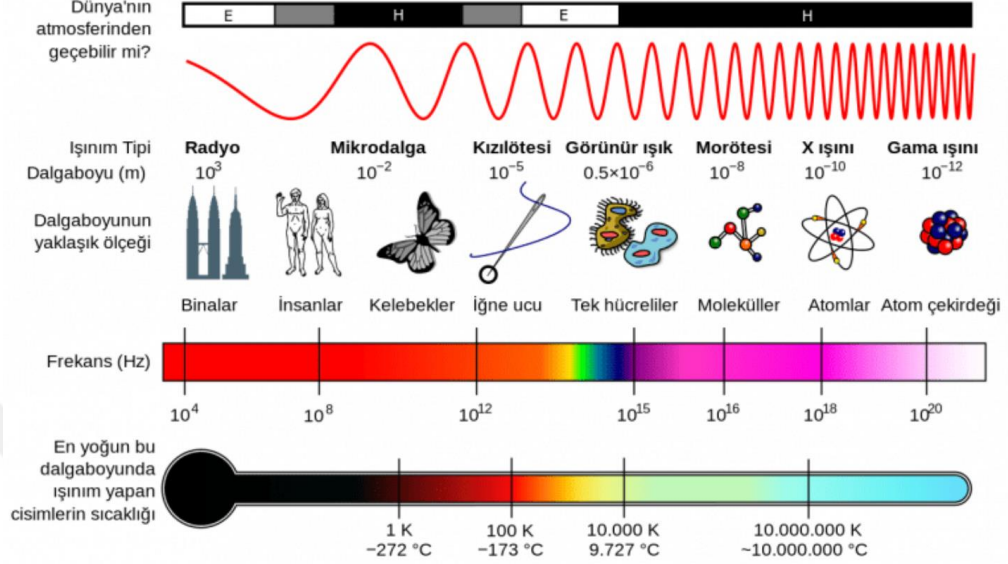
Doğal Olmayan Elektromanyetik Alan Kaynakları

1. Elektrik hatları, prizler
2. Elektrikli ev aletleri
3. Radyo dalgaları (radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları ve diğer kablosuz iletişim cihazları)
4. Mikrodalga fırınlar
5. Elektromanyetik radyasyon yayan cihazlar (Wi-Fi yönlendiricileri, Bluetooth cihazları, kablosuz şarj cihazları gibi teknolojik aletler)
6. Radyasyon tedavisi ve görüntüleme cihazları (tıbbi alanda kullanılan X-ışınları, manyetik rezonans görüntüleme cihazları) [30]

2.1.3.4. Elektromanyetik Spektrum

Elektromanyetik spektrum, diğer adıyla elektromanyetik tayf, farklı frekans ve dalga boylarına sahip elektromanyetik dalgaların bir araya geldiği bir skaladır. Elektromanyetik frekans aralığı, çok geniş bir spektruma yayılır. Bu aralık, düşük frekanslı radyo dalgalarından yüksek frekanslı X ışınlarına kadar uzanabilir.

Elektromanyetik spektrum, farklı dalga boylarına ve frekanslara sahip ışınların çeşitli uygulamalarda kullanılmasına olanak sağlar. Bu spektrum, birçok farklı uygulama ve teknolojik alanda hayati öneme sahiptir [31].



Şekil 2.2. Elektromanyetik Spektrum [32]

Elektromanyetik spektrum, düşük enerjili ve düşük frekanslı dalgalardan yüksek enerjili ve yüksek frekanslı dalgalara doğru sıralanır. Bu spektrum, elektromanyetik dalgaların yayılma özelliklerine ve etkileşimlerine göre farklı kategorilere ayrılır:

1. Radyo Dalgaları: En düşük enerjili ve en düşük frekanslı elektromanyetik dalgalar radyo dalgalarıdır. Radyo ve televizyon yayınları, radyo haberleşmesi ve radar uygulamalarında kullanılır.
2. Mikrodalgalar: Daha yüksek frekanslı ve enerjili olan mikrodalgalar, mikrodalga fırınlarında ve kablosuz iletişim sistemlerinde kullanılır.
3. Kızılötesi Işınlr: Daha yüksek enerjili ve frekansta olan kızılötesi ışınlar, uzaktan kumandalar, termal kameralar ve optik fiber iletişimde kullanılır.
4. Görünür Işık: İnsan gözünün algılayabildiği bölgede bulunan görünür ışık, farklı renklerdeki ışığı içerir. Dalga boyu 400 nm ve 750 nm arasındadır.

5. Ultraviyole (Morötesi) Işıklar: Görünür ışığın üstünde frekans ve enerjiye sahip olan ultraviyole ışınların en önemli kaynağı güneştir.
1. X-Işınları: Çok yüksek enerjili ve frekanslı X-ışınları, tıbbi görüntüleme ve güvenlik cihazlarında kullanılır.
2. Gama Işınları: En yüksek enerjili ve frekanslı elektromanyetik dalgalar gama ışınlarıdır. Radyoterapi ve nükleer fizik gibi alanlarda kullanılır [32-33].

Tablo 2.1. Elektromanyetik Dalgaların Frekans Aralığı, Dalga Boyu ve Foton Başına Enerjileri [33]

Radyasyon Tipi	Frekans Aralığı	Dalga boyu	Foton başına enerjileri
İyonizan	> 3.000 THz	< 100 nm	> 12.40 eV
Mor Ötesi	(THz)	(nm)	(eV)
UV-C	3000-1070	100-280	12.40-4.43
UV-B	1070-952	280-315	4.43-3.94
UV-A	952-750	315-400	3.94-3.10
Görünür Işık	750-385 THz	400-780 nm	3.10-1.59 eV
Kızıl Ötesi	(THz)	(μm)	(meV)
IR-A	385-214	0.78-1.4	1590-886
IR-B	214-100	1.4-3	886-413
IR-C	100-0.3	3-1000	413-1.24
Mikrodalgalar	(GHz)	(mm)	(μeV)
EHF (Extremely High Frequency)	300-30	1-10	1240-124
SHF (Super High Frequency)	30-3	10-100	124-12.4
Radar	56-0.23	5.4-1300	230-0.95
UHF (Ultra High Frequency)	3-0.3	100-1000	12.40-1.24
Radyo Frekans Alanlar	(MHz)	(m)	(neV)
VHF (Very High Frequency)	300-30	1-10	1240-124
HF (High Frequency)	30-3	10-100	124-12.4
MF (Medium Frequency)	3-0.3	100-1000	12-1.24
Düşük Frekanslar	(kHz)	(km)	(peV)
LF (Low Frequency)	300-30	1-10	1240-124
VLF (Very Low Frequency)	30-0.3	10-100	124-12.4
ELF (Extremely Low Frequency)	<0.3	>100	<12.4

2.1.3.5. İyonize ve İyonize Olmayan Radyasyon

Radyasyon, madde veya doku içerisine nüfus edebilme özelliği açısından iki temel gruba ayrılır: iyonize radyasyon ve iyonize olmayan radyasyon. Bu iki tip radyasyon, farklı etkilere ve potansiyel sağlık risklerine yol açabilir [34].

İyonize olmayan radyasyon, elektromanyetik spektrumun düşük enerjili bölgelerinde yer alan radyasyon türlerini içerir. Bu radyasyon türleri genellikle atomların yapısını değiştiremez ve moleküllerin iyonlaşmasına yol açmaz. Radyo dalgaları, mikrodalgalar, görünür ışık iyonize olmayan radyasyona örnektir. Bu tür radyasyon, günlük yaşamımızın bir parçasıdır ve genellikle insan sağlığına ciddi derecede olumsuz etkileri yoktur [35].

İyonize radyasyon, yüksek enerji taşıyan fotonlar veya parçacıklar içeren radyasyon türlerini ifade eder. Bu tür radyasyon, atomlardan elektron çıkararak iyonlaşmaya neden olabilir. Alfa parçacıkları, beta parçacıkları, gama ışınları ve X ışınları iyonize radyasyon örnekleri arasında yer alır. Bu radyasyon türleri, yüksek enerjileri nedeniyle biyolojik moleküllerde hasara neden olabilirler. İyonize radyasyonun yoğun veya uzun süreli maruziyeti ciddi sağlık sorunlarına yol açabilir [36].

2.1.3.6. Özgül Soğurma Oranı, Specific Absorption Rate (SAR)

Özgül Soğurma Oranı, bir cismin ya da biyolojik dokuların elektromanyetik alan tarafından emilen enerji miktarını ifade eden bir ölçüdür. Kilogram başına watt (W/kg) cinsinde ifade edilir. SAR özellikle kablosuz iletişim cihazları, cep telefonları ve mikrodalga fırınlar gibi cihazların güvenliğini değerlendirmek amacıyla önemlidir [37]. Bir cismin ya da biyolojik dokunun emilen enerji miktarı SAR değeri ile doğru orantı olmasının yanında aradaki mesafe ile ters orantılıdır. Mesafe ne kadar uzaksa SAR değeri o kadar düşüktür [38].

İstirahat halindeyken, insan vücudunun tamamına yaklaşık olarak 30 dakikalık bir süre içinde uygulanan RF enerjisi, 1 ila 4 W/kg aralığında SAR değeri oluşturur. Bu durumda, deneysel kanıtlar, vücut sıcaklığında 1 santigrattan daha az bir artışın meydana geldiğini göstermektedir. Hayvan deneylerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir. İnsan sağlığı için uluslararası standartlar tarafından belirli

SAR sınır değerleri belirlenmiştir. Genel yaşam alanlarında bu değer 0,08 W/kg olarak kabul edilmiştir [39].

2.1.4. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Dokularla Etkileşimi

Teknoloji ilerledikçe, elektromanyetik dalgaların kullanımı giderek artmakta ve bu da beraberinde doğal ortamda bulunanın çok üzerinde elektromanyetik dalga maruziyeti oluşturmaktadır [40].

Elektromanyetik alanın biyolojik yapıdaki yayılımı ve soğurulan enerji, dokunun boyutu, konumu, biyolojik yapıya geliş açısı, dielektrik sabiti ve iletkenlik özellikleri gibi parametrelere bağlıdır. Dielektrik sabiti, bir maddenin elektriksel polarizasyon yeteneğini gösteren bir terimdir. Elektrik alan etkisiyle maddenin polarize olup elektrik yüklerini kaydırma yeteneğini ifade eder. Her dokunun kendine has dielektrik sabiti vardır. Dielektrik sabiti ile iletkenlik ters orantılıdır. İletkenlik ne kadar fazlaysa dielektrik sabiti o kadar azdır. Düşük su içeriğine sahip dokuların dielektrik sabiti, yüksek su içeriğine sahip dokuların dielektrik sabitlerine oranla daha düşüktür. Biyolojik dokular elektromanyetik alanlara maruz kaldıklarında, elektrik özellikleri frekansta meydana gelen değişimlere yanıt verir. Bu değişikliklerin temel nedeni, dokunun içediği su oran ve hücre membranının kapasitif yapısının etkisidir [33,41].

Elektromanyetik dalga biyolojik dokularda enerjisini azaltarak ilerler. Dalgaların frekansı arttıkça dokuda ilerlemesi azalmaktadır ve aynı frekanstaki dalgalar farklı dokularda farklı mesafede ilerlemeye sahiptir. Elektromanyetik dalgalar yağ dokusunda, kas dokusunda ilerlemesinden yaklaşık 5 kat daha fazla ilerler. Bunun sebebi su içeriği fazla olan dokularda elektromanyetik dalga ilerleyişinin daha fazla olmasıdır [41, 42].

2.1.4.1. Termal ve Termal Olmayan Etki

RF ve darbeli elektromanyetik dalgaların enerjileri iyonlaştırıcı olmayan radyasyon grubunda yer alır. İyonlaştırıcı olmayan radyasyonun etkileri termal ve termal olmayan etkiler olmak üzere ikiye ayrılır [40]. Termal etki, dokudaki ısı artışı ve buna bağlı olarak biyolojik değişiklikleri kapsar. Termal etkiye bağlı olarak hücre

ölümü veya mutasyon gerçekleşebilir. Hücrelerin ölümüne sebep olan sıcaklık 43°C olarak belirlenmiştir [43,44]. Elektromanyetik dalganın biyolojik doku ile etkileşmesi sonrası artan molekül hareketi ve sürtünmeden dolayı ısı artışı görülür, bu ısı artışı termal etkiyi beraberinde getirir [45]. Elektromanyetik dalga biyolojik dokuda, dokunun özelliklerine (iletkenlik, dielektrik sabiti) bağlı olarak hızını değiştirerek ilerler. Bir biyolojik dokunun içinde bulunan su molekülleri, içerisinde rastgele dağılmış dipol momentleri bulundurur. Elektriksel bir alana maruz kalan bu dipol momentler, alan yönünde yönlendirilerek harekete zorlanır. Eğer alanın şiddeti değişken ise, dipol momentler bu değişime tepki olarak salınım yapar. Bu salınım süreci sırasında enerji açığa çıkar ve bu durum sonucu ısı artışı meydana gelir. Beyin, kan, deri gibi su içeriği fazla olan dokularda, su içeriği az olan dokulara göre daha fazla ısı artışı görülür [44-47].

Elektromanyetik alan ısı değişimine neden olmuyor fakat yine de biyolojik değişikliklere yol açıyorsa bu etkiler termal olmayan etkiler olarak adlandırılır. Hücre içi enzim aktivitesindeki değişimler, gonad hücrelerindeki kromozomal değişimler, EEG dalgalarının değişimi, sinir hücrelerinin aktivasyonu termal olmayan etkilere örnektir [43,44]. Membran potansiyelindeki titreşimler, RF foton enerjisinin büyüklüğü, RF alanıyla moleküler titreşimin oluşması termal olmayan etkileri oluşturur [48].

2.1.5. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri ve Klinik Kullanımı

Elektromanyetik alanların biyolojik etkileri 1900lü yılların başından beri merak konusu olup, günümüzde halen çeşitli çalışmalar yapılmaktadır [33].

Yüksek frekanslı EMA uygulamalarında elektrik alan ve termal etki hakimken, düşük frekanslı EMA uygulamalarında manyetik alan etkisi ön plana çıkar. Düşük frekanslı, şiddeti mikrottesla (μT) ile militesla (mT) arasındaki EMA uygulamaları terapötik amaçlı kullanılabilir [49].

Sitoplazmada ve ekstraselüler alanlarda meydana gelen elektromanyetik alanlar, biyolojik süreçlerde protein etkileşimleri [50], elektron transferleri [51], embriyogenez [52], hücre farklılaşması [53], yara iyileşmesi, doku onarımı ve

dokunun yeniden şekillenmesi gibi etkilere sahiptir [54,55]. Ayrıca hücre proliferasyonu ve migrasyonu için tetikleyici bir faktör oluşturmaktadır [56].

EMA'lar, nöronlardan sinir lifi oluşumunu teşvik edebilir, sinir liflerinin büyümesini destekleyebilir, miyoblastların uzamasını sağlayabilir, fibroblastların ve melanositlerin farklılaşmasını uyarabilir; ayrıca hücre bölünmesini etkileyebilir [57]. EMA'ların etkileri uyarıcı veya inhibe edici olabilir. Sonuç olarak, elektromanyetik alanlar hem rejeneratif tedavilerde (örneğin, kök hücre farklılaşması) hücre çoğalmasını uyarmak için hem de kanser tedavisinde tümör hücre proliferasyonunu inhibe etmek için kullanılabilir [53, 58].

Sağlıklı bir hücre membranında pozitif ve negatif yükler düzgün dağılım gösterirken, sağlıklı olmayan hücre membranında düzensiz dağılmaktadır. Normal hücreler -90 mV membran potansiyeline sahipken, enflamasyon durumunda -120 mV membran potansiyeline sahiptir ve dejeneratif durumlarda membran potansiyeli yaklaşık +30 mV civarındadır. EMA'lar dokulara nüfus ederek hücre içerisinde bulunan iyonlarla etkileşime girerler. Böylece membranda iyon değişimi artarak dolaşım düzenlenmiş, oksijenizasyon artmış ve inflamasyonun iyileşme süreci başlamış olur [59,60].

Yapılan çalışmalarda EMA'ların hücre membranında sodyum-potasyum pompasını uyarmak, kalsiyum metabolizmasını değiştirmek, reseptörlerin dağılımını ve bağlı kalma süresini değiştirmek gibi etkileri olduğu gösterilmiştir [61,62]. Her ne kadar çalışmalar EMA'ların temel hedefinin hücre membranı olduğunu gösterse de darbeli elektromanyetik alanların (DMA) hücre nükleusuna etki ederek heterokromatini azalttığı, ökromatinleri arttırdığı ve sitoplazmada serbest ribozomları arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca DMA'ların oksijen basıncını arttırma, anjiogenezi uyarma, kan akışını hızlandırma gibi etkileri görülmüş ve bunların sonucunda terapötik olarak analjezik ve anti-inflamatuar etkilerinden faydalandığı belirtilmiştir [63,64]. Ratlarda yapılan çalışmalarda, DMA'nın orta serebral arter trombozu sonrası iyileşme süreci üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlemlenmiş [65] ve miyokard enfarktüsü sonrası miyokard anjiyogeneze yol açarak kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği görülmüştür [66].

EMA tedavisi, çeşitli nörolojik, psikolojik, kronik hastalıklarda ve kemik fraktüründe, osteoporoz, tendinit gibi kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında periferik sinir rejenerasyonunu uyarma, mineralizasyonu artırma, kollajen üretimini destekleme, endokondral ossifikasyon ve neovaskülarizasyonu teşvik etme etkileri nedeniyle yaygın bir şekilde tercih edilmektedir [9-11,67,68]. Diğer klinik kullanım alanları arasında karpal tünel sendromu, romatoid artrit, ankilozan spondilit, fibromiyalji, multiple skleroz, migren, parkinson, hipertansiyon, benign prostat hipertrofisi, servikal ve lumbosakral bölge ilişkili ağrı, postoperatif ağrı ve ödem kontrolü yer alır [69-76].

Elektromanyetik alanların oksidatif stres üzerindeki etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Oksidatif stres, hücrelerin ve dokuların normal fonksiyonları sırasında oluşan serbest radikallerin birikimine işaret eder. Serbest radikaller, oksijen içeren moleküllerdir ve normal hücresel işlemler sırasında oluşurlar. Reaktif oksijen (NO , O_2^- , HOCl , H_2O_2) üreten başlıca enzimler nitrik oksit sentaz (NOS), siklooksijenaz (COX), monoamin oksidaz (MAO), ksantin oksidaz (XO), miyeloperoksidaz (MPO), nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazdır. Reaktif oksijen türevleri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri tarafından etkisiz hale getirilirler. Aşırı üretildiklerinde veya antioksidan sistem tarafından yeterince temizlenmediklerinde, lipidler ve nükleik asitler gibi hücresel bileşenlere zarar verebilir ve işlevselliği engelleyebilirler. Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkar ve oksidatif stresi gösteren önemli bir biyobelirteçtir [77-81].

EMA'nın oksidatif stres üzerindeki etkileri, maruziyet süresi, frekans, yoğunluk ve hücre tipi gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Son zamanlarda yapılan çoğu hayvan çalışması, EMA'nın neden olduğu artmış oksidatif stresin özellikle sinir sistemi ve üreme sistemi üzerine etkilerini incelemeyi amaçlamıştır. Farelerde, Wistar Albino ve Sprague-Dawley türü ratlarda ve yapılan araştırmalar, beyin ve testislerde RF-EMA maruziyeti sonrası oksidatif stresin meydana geldiği konusunda tutarlı kanıtlar sunmuş ve kalpte de bazı oksidatif stres belirtilerine işaret etmiştir. Ayrıca karaciğer ve böbreklerde de tutarlı bir oksidatif stres kanıtının sağlandığı görülmektedir [77].

Elektromanyetik alan stimülasyonunun periferik vasküler fonksiyonu ve kan akışı üzerindeki etkileri inceleyen çalışmalarda, EMA terapisinin serbest kalsiyumu (Ca^{2+}) kalmoduline (CaM) bağlama yeteneğini artırdığı ve bu kompleksin doku onarımını ve kan akışı üzerinde etkisi olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, EMA'nın Ca/CaM bağımlı nitrik oksit (NO) sinyal yolları üzerinde etkisi olduğu öne sürülmüştür [72,82]. NO, NO sentetaz enzimi (NOS) tarafından üretilir. Nöronal form (nNOS), endotelial form (eNOS) ve indüklenbilir form (iNOS) olmak üzere üç çeşit NOS formu vardır. NO gaz formunda bir serbest radikal olup birçok biyolojik süreçte düzenleyici olarak görev alır. Özellikle vazodilatasyon, nöronal iletişim, doku onarımı, trombosit agregasyonu ve anti-inflamatuar etkisiyle ön plana çıkmaktadır [83].

Yapılan çalışmalarda elektromanyetik alanın NO sentezini artırarak osteoblast proliferasyonunu artırdığı [15,84], mikrovaskülerizasyonu ve doku oksijenasyonunu artırdığı [17], iskemiyi azalttığı [65], sistolik kan basıncını azalttığı [16] ve yara iyileşmesini artırdığı [85] görülmüştür.

Çeşitli çalışmalar, elektromanyetik alan maruziyeti sonrasında farklı ısı şok proteinleri (Hsp) düzeylerini değiştirdiğini bildirmiştir [86-89]. Isı şok proteinleri stres proteinleri olup, pH değişiklikleri, ağır metal maruziyeti ve aniden artan sıcaklık gibi çeşitli stres yaratan sebeplerle indüklenir. Isı şok proteinleri, hücre içi protein katlanmasını düzenler, yanlış katlanmış veya hasar görmüş proteinleri onarır veya hücre içinde toksik maddelerin birikmesini engellemektedir. Isı şok proteinlerinin çeşitli alt tipleri bulunur ve bunlar farklı sıcaklık aralıklarına veya stres koşullarına yanıt verirler. Hsp'ler ayrıca hücrel yanıt mekanizmaları, hücre döngüsü ve hücrel ölüm gibi önemli biyolojik süreçlerde de rol oynamaktadır [89]. Farklı çalışmalarda, farklı frekans ve sürelerde EMA deneysel düzeneklerde değerlendirmiş olup gebelik sonuçları açısından tutarsız sonuçlara ulaşılmıştır [86-101]. Bu sonuçlar, tezin tartışma kısmında daha detaylı olarak ele alınmıştır.

2.2. Teratoloji

Teratoloji, organizmaların gelişimi sırasında oluşan anormallikleri ve bunların nedenlerini, mekanizmalarını inceleyen bir bilim dalıdır. Murphy'nin 1929 yılında yaptığı çalışmada X-ışınlarına maruz kalan gebe kadınların çocuklarında mikrosefali

ve zekâ geriliği gibi sorunlara sahip olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde 1941 yılında Gregg'in çalışmasında, gebeliğin erken döneminde Rubella (kızamıkçık) geçiren annelerin bebeklerinde konjenital katarakt görülmesiyle teratojenitenin çevresel etkilere bağlı olabileceğine dair görüş yaygınlık kazanmıştır [102].

Wilson teratolojinin altı temel ilkesini 1973 yılında tanımlamıştır [103]:

1. Genotip ve Çevresel Etkileşim: Teratolojideki duyarlılık, embriyonun genotipine ve bu genotipin olumsuz çevresel faktörlerle nasıl etkileşime girdiğine bağlıdır.

2. Gelişim Aşamasına Göre Değişkenlik: Teratolojideki duyarlılık, olumsuz etkilere maruz kalma anındaki gelişim aşamasına göre değişkenlik gösterebilir.

3. Mekanizmalar ve Patogenez: Teratojenik ajanlar, gelişmekte olan hücreler ve dokular üzerinde belirli yollarla etkiler yapar ve anormal gelişim evrelerinin ardışık dizilerini başlatır (patogenez).

4. Etkinin Niteliğine Bağlı Erişim: Gelişmekte olan dokulara olumsuz etkilerin ulaşması, teratojenik ajanın doğasına bağlıdır.

5. Anormal Gelişimin Belirtileri: Anormal gelişimin dört temel belirtisi ölüm, malformasyon, büyüme geriliği ve işlev bozukluğudur.

6. Doz-Etki İlişkisi: Anormal gelişimin belirtileri, etkisizden tamamen ölümcül seviyeye kadar doz arttıkça frekansta ve derecede artar.

Teratoloji araştırmaların devam eden döneminde, anormal gelişimin nedenleri ve mekanizmalarına, bu yönlerin tanınması ve anlaşılması önleyici önlemlerin alınmasında en faydalı olabilecek unsurlar olduğundan, önem verilmiştir [104].

Konjenital malformasyonların nedenleri çeşitli olmakla beraber %65-70'inin nedeni bilinmemektedir. Teratojenik etkenlerin etiyolojisi ve malformasyon sıklıkları Tablo 2.2'de belirtilmiştir [105].

Tablo 2.2. Teratolojik Etkenler ve Malformasyon Sıklığı [105]

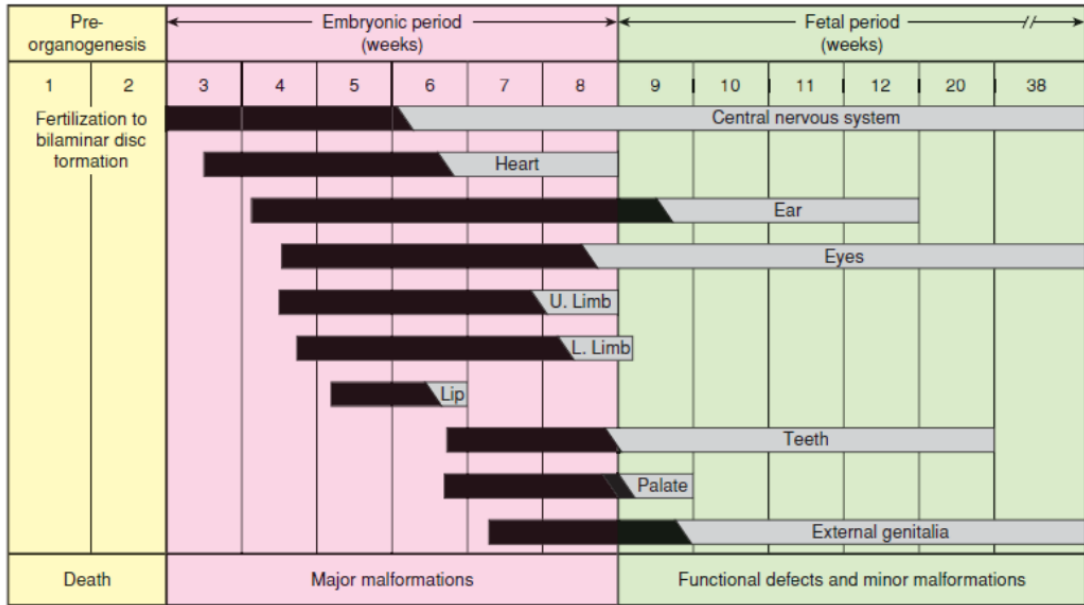
Teratolojik Etkenler	Malformasyon Sıklığı (%)
Genetik Etkenler	
Otozomal genetik hastalıklar	15-20
Sitogenetik	5
Çevresel Etkenler	
1. Maternal hastalıklar (<i>hipotiroidi, diabetes mellitus, fenilketonüri vb.</i>)	4
2. Maternal enfeksiyonlar (<i>Rubella, Toksoplazma, Herpes Virüs vb.</i>)	3
3. Mekanik deformasyonlar (<i>anormal uterus, amniyotik bant vb.</i>)	1-2
4. Kimyasallar, ilaçlar, radyasyon, hipertermi	<1
Bilinmeyen Etkenler	65

2.2.1. Teratoloji ve Gebelik

Fetüsün teratojen etkilere en duyarlı olduğu zaman embriyolojik süreçte organogenez safhasıdır. Fertilizasyondan sonraki “ya hep ya hiç” kuralının geçerli olduğu iki hafta preimplantasyon ve preorganogenezis olarak adlandırılmaktadır. Bu haftalarda embriyo ya ölür ya da sağlıklı bir şekilde gelişmeye devam eder. Organogenez, fertilizasyondan sonra 3-8.haftalar arasında olan, blastokist ve implantasyon gerçekleştikten sonraki dönem olarak bilinir. Organogenez, embriyonun hayati öneme sahip iç organlarını oluşturduğu ve bu organların işlevsel hale geldiği önemli bir evredir. Bu dönemde oluşan anormal gelişim veya dış etkenlere maruziyet, yüksek oranda doğumsal anomalilere yol açabilir. Dokuzuncu haftadan doğuma kadar olan süre ise fetal dönem olarak adlandırılmaktadır. Bu dönem organların olgunlaştığı ve fonksiyonel olarak gelişimini sürdürdüğü bir dönemdir [106,107].

Teratojen etkiye sahip olan dış etmenin etkisi, maruz kalınan zaman, gebeliğin hangi döneminde maruz kalındığı, doz ve maruz kalma süresine göre değişkenlik gösterir. Maruziyet gebeliğin preimplantasyon döneminde gerçekleşirse gebelik abortus ile sonuçlanabilir ya da herhangi bir etki görülmez. Organogenez dönemindeki maruziyetler ciddi yapısal bozukluklara ve organ anomalilerine yol açabilir. Fetal dönemdeki maruziyetler büyüme geriliği, minör malformasyonlar ve fonksiyonel bozukluklarla sonuçlanabilir [108,109]. Gebelik dönemlerine göre

teratojen maruziyetinin yarattığı farklı deformasyonlar Şekil 2.3'te gösterilmiştir [110].



Şekil 2.3. Gebelik Dönemlerine Göre Teratojen Etki [110]

2.2.2. Elektromanyetik Alanların Fetüs Üzerine Etkisi

Elektromanyetik alanlara en hassas olunan dönem mitotik faaliyetlerin fazla olduğu, hücre göçü ve farklılaşmasının olduğu embriyonik ve fetal dönemlerdir. EMA'ların etkileri doğrudan hücre kromatinine verilen zarardan kaynaklanmakta olup hücre ölümüne veya kısmen ya da tamamen onarılabilen zararlara yol açmaktadır. Radyasyonun klasik etkileri belirgin malformasyon, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin ya da postpartum ölümdür [105].

Doğumsal anomali insidansı ve radyasyon maruziyeti arasındaki ilişki maruziyetin gebeliğin hangi döneminde gerçekleştiğine göre değişecektir. Preimplantasyon döneminde “ya hep ya hiç” kuralı geçerli olup duyarlılık yüksektir. Bu dönemde bildirilen eşik değeri 0,1-0,15 Gy aralığındadır [111].

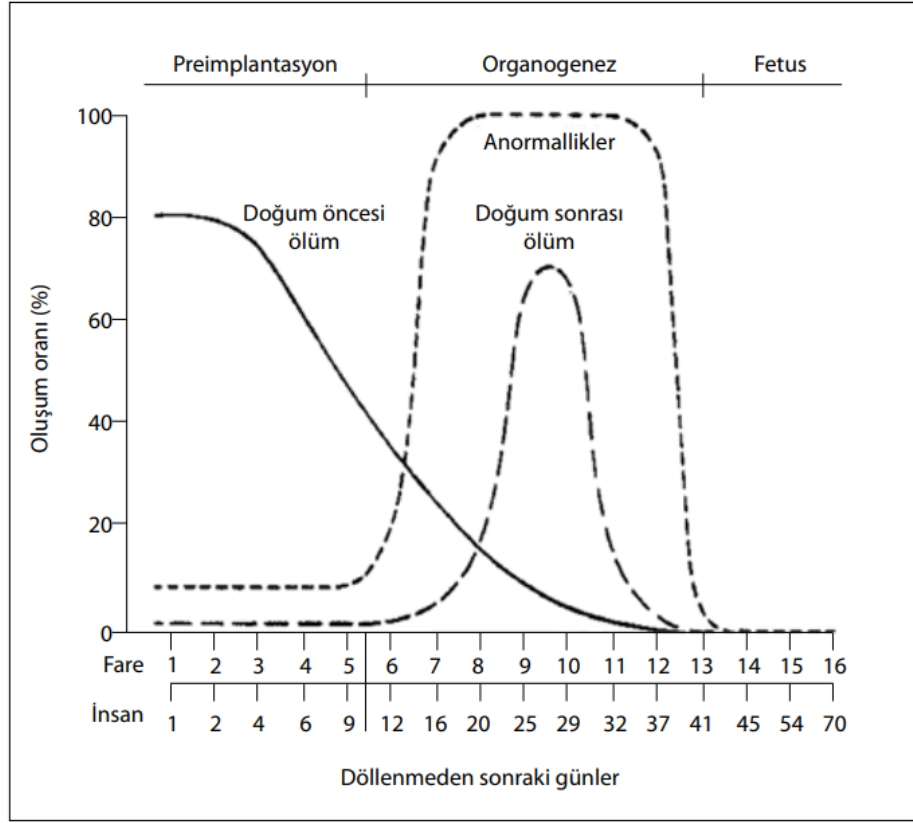
Tablo 2.3. Gestasyonel Haftaya Göre Radyasyonun Etkisi [112]

Gestasyonel Hafta (GW)	Radyasyonun Etkisi
3-4. GW	Minimum akut letal doz yaklaşık 0,10-0,20 Gy arasındadır. Embriyonik ölüm için en duyarlı dönem.
4-8. GW	Minimum letal doz: 18. gün: 0,25 Gy (25 rad) 50. günden sonra >0,50 Gy (50 rad) Embriyo, büyük malformasyonlara ve büyüme geriliği oluşumuna yatkındır. Büyüme geriliği oluşturan min. doz: 18-36.gün: 0,20-0,50 Gy 36-110.gün: 0,25-0,50 Gy
8-15. GW	İrreversibl büyüme geriliği, mikrosefali ve ciddi mental retardasyon için en duyarlı dönemdir. Ciddi mental retardasyon için eşik değeri 0,35-0,50 Gy arasındadır. Daha düşük şiddetli maruziyetlerde IQ düşüşü görülebilir.
16. GW- Doğum	Daha yüksek şiddetli maruziyetler, büyüme geriliği, beyin hacminde azalma, IQ düzeyinde azalmaya neden olabilir. Majör anatomik malformasyon riski bildirilmemiştir. 15. hafta -Doğum arasında Min. letal doz: >1,5 Gy (150 rad) Ciddi mental retardasyon için eşik değeri: >1,5 Gy

Ultrasonografi hariç diğer görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme) teratojenik etki sebebiyle hekimler ve gebeler için kaygı uyandırmaktadır. Ulusal Radyasyon Koruma Konseyi (NCRP) tarafından kabul edilen eşik değere göre gebelikte kümülatif radyasyon dozu 50 mGy (5 rad)'dır. Gebelik sırasında çekilen direkt kafa grafisinde tahmini fetal doz 0,0005 mGy, pelvik grafide 1,1-4 mGy, pelvik bilgisayarlı tomografi (BT)'de 25-79 mGy olarak belirlenmiştir. İyonize radyasyon içermeyen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi uygun endikasyonlar dahilinde gebeliğin ilk trimesterı haricinde maksimum 2,5 tesla manyetik alan gücü olacak şekilde kullanılabilir [113,114].

Merkezi sinir sistemi, optik dokular ve gonadlar diğer organ sistemlerine göre radyasyona daha duyarlıdır ve 5-10 rad aralığındaki doz maruziyeti sonucu hasara uğrayabilir. Mikrosefali ve mental retardasyon en sık görülen merkezi sinir sistemi defektleridir [111]. Erken organogenez döneminde ratlarda yapılan çalışmada 100 rad dozunda radyasyon maruziyeti sonucu %41 oranında beyin malformasyonları ve %90 oranında göz malformasyonları görülmüştür [115,116]. Hiroşima'ya atılan atom bombası sonrası radyasyondan etkilenen 6-11.GW arasındaki fetüslerde mikrosefali görülme oranı 1-9 rad gibi düşük dozlarda başlayıp 100 raddan yüksek dozda mikrosefali görülme oranı %100 olmuştur [117].

Organogenez dönemi farelerde ve ratlarda konsepsiyondan sonra gebeliğin 7-12. günleri arasındadır. Malformasyon ve anomaliler, radyasyon maruziyeti sırasında farklılaşan organlara, farklılaşma aşamasına ve radyasyon dozuna bağlı olarak gelişir. Friedberg ve ark., farklı gestasyonel günlerde farklı radyasyon dozlarına maruz bırakılan fare embriyolarında eksansefali, anoftalmi ve prenatal mortalite oranlarını araştırdıkları bir çalışmada doz artışının anomali insidansını arttırdığını ve maruziyet gününün bir gün bile fazla olmasının anomali açısından değerli olduğunu göstermişlerdir [118]. Brizzee ve Brannon, yaptıkları bir çalışmada gebeliğin 12.gününde ratları 1.5 Gy (150 rad) dozunda radyasyon maruziyetine bıraktıktan sonra yetişkinliğe ulaşan ratların beyin dokuları histopatolojik olarak incelenmiş ve serebral korteksin hacminin neredeyse %50 azaldığını ve nöron sayısında belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır [119].



Şekil 2.4. Radyasyon Maruziyet Zamanı-Hasar Oranı [111]

2.3. Plasenta

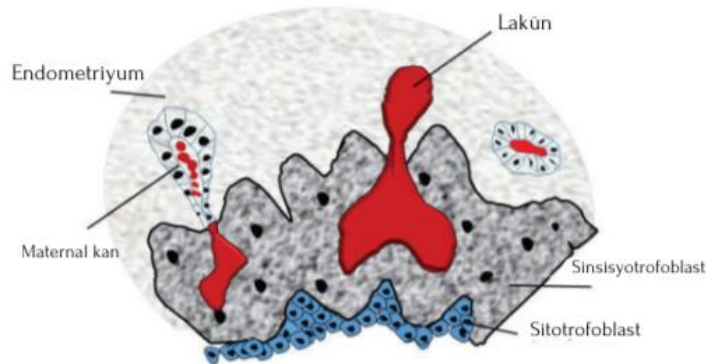
Plasenta fertilize olmuş oositin gelişmesini sağlayan, anne ile fetüs arasındaki bağlantıyı kuran ve fetüsün metabolik aktivitelerini gerçekleştiren önemli bir organdır. Plasenta fetüs için korunaklı ortamı sağlar fakat plasenta ile ilgili sorunların olduğu durumlarda bu korunaklı ortam zarar verici bir ortam haline gelebilir. Plasentanın ana fonksiyonları şunlardır:

1. Beslenme: Plasenta, anne kanından gelen besin maddelerini, oksijeni fetüse taşır. Bu şekilde fetüsün büyümesi ve gelişmesi sağlanır.
2. Atık Madde Taşıma: Fetüsün atık maddeleri, plasenta aracılığıyla anne kanına iletilir ve anne vücudu tarafından atılır.
3. Gaz Değişimi: Plasenta, fetüsün karbondioksitini annenin kanına verirken, annenin oksijenini fetüse taşır.

4. Hormon Üretimi: Plasenta, gebelik sırasında bazı hormonların üretimini sağlar. Bu hormonlar, gebelik sürecinin düzenlenmesi ve fetüsün sağlıklı gelişimi için gereklidir.
5. Bağışıklık Fonksiyonu: Plasenta, fetüsü anne vücudunun bağışıklık tepkilerinden korur. Bu sayede fetüs, anne vücudu tarafından reddedilmez [120,121].

Plasenta, maternal ve fetal olmak üzere iki farklı yüzeyden oluşur. Maternal yüzeye desidua basalis adı verilir ve plasenta yatağı olarak bilinir. Fetal yüzeye koryon frondozum adı verilir ve göbek kordonu, amniyotik ve koryonik zarlardan oluşmaktadır. Plasentanın işlevsel birimi, gebelik sırasında annenin ve fetüsün kanının sınırını oluşturan koryonik villüstür. Terme ulaşan gebelikte plasentanın çapı yaklaşık olarak 15-20 cm, kalınlığı 2-3 cm ve ağırlığı yaklaşık 500 g kadardır. Fetüs ağırlığı, plasenta ağırlığının yaklaşık 6 katıdır [122].

İnsan plasentasının yapısı hemokoryoendotelyaldır. Hemo sözcüğü sinsityotrofoblastların doğrudan içinde bulunduğu anne kanını ifade ederken, koryo kelimesi sinsisyotrofoblastları, endotelyal terimi ise intravillöz alanda fetal kanı sinsisyotrofoblastlardan ayıran fetal kapillerleri ifade etmektedir. Bu bağlamda, insan plasentasının özelliği olan hemokoryoendotelyal yapının önemini anlamak için bu terimleri açıklamak önemlidir. Sinsityotrofoblastların doğrudan anne kanıyla temas etmesi, fetüsün beslenmesi ve atık maddelerin alışverişi için hayati rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, fetal kanı sinsityotrofoblastlardan ayıran kapiller yapılar da plasentasyonun işlevselliğini desteklemektedir [123].

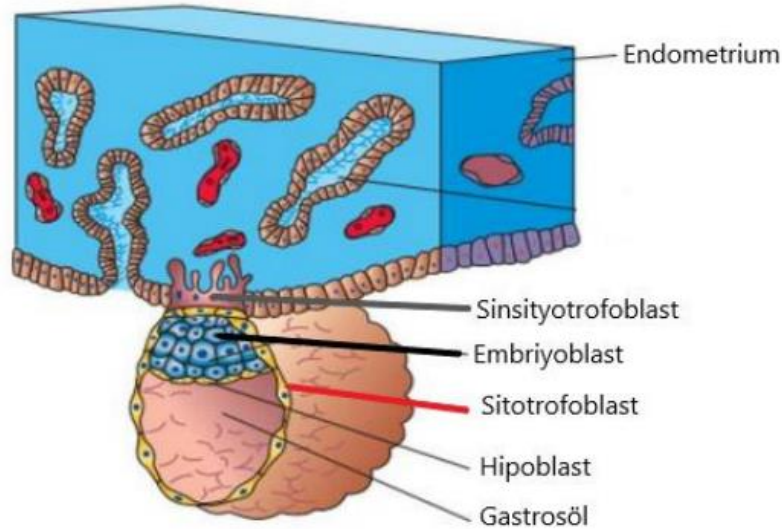


Şekil 2.5. Plasentanın Hemokoryoendotelyal Yapısı [122]

2.3.1. Plasentanın Gelişimi

Erkek ve dişi gamet hücrelerinin fertilizasyonundan yaklaşık 24-36 saat sonra zigot mitoz bölünerek iki hücreli blastomere dönüşür. Oluşan blastomerler kompakt bir yapı oluşturur. İlerleyen zamanlarda, fertilizasyondan yaklaşık üç gün sonra 16 hücreli morula oluşur. Morulanın iç hücrelerinden embriyoblast, dış hücrelerinden trofoblast meydana gelir. Embriyoblastlardan embriyo ve göbek kordonu, trofoblastlardan ise plasenta ve ekstra embriyonik membranlar meydana gelir. Artan hücre sayısı ve kütle artışı sonucunda hücreler dış tabakaya doğru hareket etmeye başlarlar ve dış kısımda hücre tabakası, iç kısımda içi sıvı dolu bir yapı oluşur. Bu yapıya blastosist denir. Blastosistin uterusu implantasyonun 6-8.günler arasında gerçekleşir [124,125].

İmplant olan blastosistin embriyonik kutbundaki trofoblastlar iki tabakaya farklılaşır. Bu oluşan iki hücre tabakası plasentanın farklılaşmasını sağlamaktadır. Bu iki hücre tabakası sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast olarak adlandırılmaktadır. Sinsityotrofoblastlar maternal dokuya temas halindedirler, mitoz bölünmezler, hücre sınırları belirgin değildir ve çok çekirdekli hücrelerden oluşur. Sitotrofoblastlar maternal dokuya temas etmeyen iç tabakadaki hücrelerdir. Mitoz bölünme yeteneğine sahip olup tek çekirdekli hücrelerdir [123].



Şekil 2.6. Trofoblast Farklılaşması Sonucu Plasenta Gelişimi [123]

Sinsityotrofoblastlardan vakuoller, vakuollerden lakunalar oluşur. Lakuner sistem maternal kapillerle temas halindedir. İlk serbest primer villuslar fertilizasyondan sonra 13-14.günlerde, sitotrofoblastların mitozla çoğalmaları ve sinsityotrofoblastların içine penetrasyonu sonucu meydana gelir. Primer villus oluşumundan sonra lakunalar intervilloz boşluk olarak anılırlar. 15-18. günlerde sekonder villuslar oluşur. Sekonder villusların içlerinde kan kapillerinin oluşur ve tersiyer villus adını alır. Böylece maternal arteryal kan intervillöz boşluğa dolar, fetal kan damarlarının da fonksiyonel hale gelmesiyle uteroplental dolaşım başlamış olur. Tersiyer villuslar kalıcıdır ve birleşerek fonksiyonel plasenta villuslarını oluşturur. [126,127].

Desidua basalise ulaşan koryonik villuslar, koryon frondosum adı verilen bir yapıyı oluşturur. Koryonik tabakanın endometrial boşluğa bakan yüzünde kan akışı embriyo büyüdükçe sınırlanır. Bu nedenle desidua kapsullaris tarafında bulunan villuslar büyümeyi durdurur ve bozulmaya başlar. Sonuç olarak, koryonun bu kısmı (koryon leave), kan damarlarından yoksun fetal zarları oluşturmaya başlar. Plasental kotiledonlar, koryonik villuslardan oluşan birimlerdir ve her birinin ayrı bir koryonik arter ve veni bulunur [127,128].

Plasenta matürleştikçe, artan fetal metabolik gereksinimleri karşılamak için bazı değişiklikler meydana gelmektedir. Sinsityotrofoblast kalınlığı azalırken, sitotrofoblast sayısında belirgin bir azalma olur. Ayrıca, stromada azalma olur ve sinsityal yüzeye yakın kapiller sayısında artış görülür. Gebeliğin 16. haftasında sitotrofoblast devamlılığı kaybolur. Plasenta termde, ince bir sinsityum tabakası ve çok az miktarda konnektif dokuya sahip ince duvarlı fetal kapillerlerden oluşan villuslarla çevrilmiştir. Gebeliğin ilerlemesiyle, oluşan bu değişiklikler fetal-maternal madde alışverişini kolaylaştırır. Bu tür değişikliklerin olmaması ise plasental fonksiyonlarda azalmaya yol açabilir [123].

İlk trimesterde anormal trofoblast farklılaşması ve invazyonu plasental hipoksi ve oksidatif strese katkı sağlayabilir. Bu değişiklikler preeklampsi ve intra uterin gelişme geriliği (IUGR) gibi patolojilere sebep olabilir. Trofoblast invazyonundaki anormallikler spiral arterlerin hiç ya da az invaze olmasına neden olur. Bu durum da spiral arterlerin fizyolojik gebelik adaptasyonunu

gerçekleştirememesine, intravillöz boşluktaki kan akışının azalmasına, nispi hipoksi ve iskemiye neden olacaktır. Trofoblastlara karşı maternal enflamatuvar yanıtın artması, trofoblast apoptoz veya nekrozu ile anjiogenez faktörlerinin dengesizliği olası preeklampsi patofizyolojileri arasındadır [129-134].

2.3.2. Plasentanın Histopatolojik İncelenmesi

Plasentanın histopatolojik incelenmesi; plasenta sağlığı, gebelik komplikasyonları ve fetal gelişim hakkında değerli bilgiler sağlayan bir aşamadır. Olumsuz gebelik sonuçlarının nedenlerini anlamak ve gelecekteki gebeliklerin takibine yardımcı olmak için plasentanın incelenmesinden yararlanmak mümkündür. Plasentadaki değişiklikler anne ve bebekte görülen mortalite ve morbiditenin meydana gelme nedenini ve zamanlamasını açıklayabilir. Bununla birlikte, plasenta anormallikleri her zaman olumsuz sonucun nedeni olmayabilir ve bazı patolojiler zayıf fetal durumun sonucu olabileceği akılda tutulmalıdır. Plasenta kolayca elde edilebilen bir materyal olup inceleme maliyeti makuldür. İncelemenin beklenen faydaları arasında ölü doğum, preterm doğum, IUGR ve nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisinin belirlenmesi yer almaktadır [135-137].

Hangi plasentanın histopatolojik incelemeye gönderilmesi gerektiği özellikle bilinmelidir. Plasentanın genel incelenmesi doğum anında, doğumu gerçekleştiren klinisyen tarafından yapılmalıdır. Klinisyen plasentada patolojiden şüphelendiğinde plasentayı patoloji laboratuvarına gönderme sorumluluğundadır. Plasentanın patolog tarafından incelenmesini gerektiren endikasyonlar Tablo 2.4'te özetlenmiştir [138-140].

Tablo 2.4. Plasentanın İncelenmesini Gerektiren Endikasyonlar [138-140]

Fetal Endikasyonlar	Maternal Endikasyonlar	Plasental Endikasyonlar
• Ölü doğum • Perinatal ölüm • IUGR • Fetal hidrops • Konjenital anomaliler • Neonatal yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi • Çoğul gebelik • Kalın koyu mekonyum • Santral sinir sisteminin ciddi depresyonu (Apgar skoru 3 veya altı) • Konvülziyonlar ve benzeri nörolojik sorunlar • Pnömoni, sepsis gibi enfeksiyonlar • Erken membran rüptürü	• Preeklampsi, hipertansiyon • Diabetes mellitus, gestasyonel diyabet • Otoimmün hastalıklar • Tümör • Maternal kötü öykü (≥ 1 abortus, ölü doğum, prematür doğum, neonatal ölüm) • Maternal madde bağımlılığı • Tekrarlayan kanamalar • Plasenta dekolmanı • Oligohidramniyoz • Koryoamniyonit, ateş, enfeksiyon	• Anormal plasenta şekli • Plasental tümörler • Hematom • Membran anormallikleri • Göbek kordon anormallikleri (iki damar, artmış veya azalmış dönüş) • Gebelikte tespit edilen ultrasonografik plasenta patolojileri • İntervillöz tromboz

Plasenta incelenmesini gerektirmeyen durumlar aşağıdakileri kapsayabilir:

- Gebelik kolestazi
- Hepatit B, HIV enfeksiyonu
- Normal gebelik
- Plasenta previa
- Postpartum kanama [139]

Plasentanın histopatolojik değerlendirilmesine netlik ve standardizasyon getirilmesi amacıyla perinatal patologlar tarafından Amsterdam'da bir çalıştay düzenlenmiş ve oluşturulan kılavuz 2016 yılında yayınlanmıştır [141]. Dublin'de 2018 yılında düzenlenen ikinci bir toplantı, plasenta patolojisini daha ayrıntılı açıklayan bir kitabın yayınlanmasıyla sonuçlanmıştır [142].

Plasenta patolojik olarak incelenirken ekstraplasental membran ve umbilikal kord da değerlendirilir. Ekstraplasental membran renk değişikliği, hemorajik alanlar,

membranöz damarlar açısından değerlendirilir. Umbilikal kord incelenirken kordun uzunluğu, çapı, renk değişikliği, damar sayısı, düğüm varlığı, insersiyon yeri dikkate alınmalıdır [141]. Kordun uzunluğu gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. 20.gebelik haftasında 32 cm iken term gebelikte 55 cm uzunluğundadır. Normalden kısa ya da uzun olması bazı patolojik durumlara işaret edebilir [143].

Plasental diskin ölçümü ve ağırlığının tartılması ekstraplasental membran ve umbilikal kordun çıkarılmasını takiben yapılmalıdır. Ölçüm yapılırken en büyük ve en küçük çaplar alınmalı, kesit yapıldıktan sonra da kalınlık ölçülmelidir. Placenta şekli, renk değişiklikleri, fokal lezyonlar, yüzeyin bütünlüğü, hematoma, trombus ve kalsifikasyon varlığı değerlendirilmelidir [141].

Histolojik inceleme için kesit alınırken amniyon ve desiduaı içermesi, fetal yüzden maternal yüze kadar tam kat olması önemlidir. Hematoksilen-eozin plasentanın histolojik kesitlerini incelemek için kullanılan en uygun boyadır. PAS, trikrom, demir, gram boyası gibi özel boyalar da kullanılabilir. Bunların yanında immunohistokimyasal boyaların kullanıldığı çalışmalar da yapılabilir [139].

Amsterdam kriterlerine göre önemli plasental patolojiler arasında maternal vasküler malperfüzyon, fetal vasküler malperfüzyon, akut koryoamniyonit ve kronik villit (etiyojisi bilinmeyen villit) yer alır. Değerlendirme sırasında ele alınan kriterler Tablo 2.5'te özetlenmiştir [141].

Tablo 2.5. Amsterdam Kriterlerine Göre Placenta Değerlendirilmesi [141]

Maternal Vasküler Malperfüzyon	Fetal Vasküler Malperfüzyon	Akut Koryoamniyonit	Kronik Villit
• Enfarktüs • Distal villus hipoplazi • Retroplasental hemoraji • Hızlı villus maturasyonu • Desidual Arteriyopati	• Tromboz • Avasküler villus • İntramural fibrin birikmesi • Villus stromal-vasküler koryoreksis • Kök hücre obliterasyonu • Vasküler ektazi • Gecikmiş villus maturasyonu	Maternal: Subkoryonit, koryonit, koryoamniyonit Fetal: Umbilikal vaskülit, koryonik plaka vaskülit	• Etiyojisi bilinmeyen kronik villit • Kronik koryoamniyonit • Kronik intervillözit

Plasentanın histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu görülen anormalliklerin hangi feto-maternal klinik patolojiyle alakalı olduğunu bilmek, kötü obstetrik sonuçları anlamada ve bir sonraki gebelikte gelişebilecek sorunları önlemede yol gösterici olabilmektedir. Plasentada görülen anormalliklerin hangi klinik patoloji ile ilgili olduğu Tablo 2.6’da özetlenmiştir [139].

Tablo 2.6. Anormal Placenta Bulgularının Klinik Korelasyonları [139]

Anormal Placenta Bulgusu	Klinik Korelasyon
Umbilikal kord	
Kısa kord (<40 cm)	Yüksek fetal ve neonatal mortalite oranları, artmış nörolojik anormallik sıklığı
Uzun Kord (>70 cm)	Maternal faktörler: sistemik hastalık, doğum komplikasyonları, ileri anne yaşı Fetal faktörler: respiratuar stres, verteks prezentasyon, erkek cinsiyet, artmış doğum ağırlığı
Marjinal insersiyon	IUGR, ölü doğum, neonatal ölüm, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı
Valementöz insersiyon	Fetal hemoraji, fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, anne sigara içiciliği, ileri anne yaşı
Gerçek düğüm	Perinatal mortalite, umbilikal ven trombozu ile ilişkili
Tek umbilikal arter	Kromozom anomaliliği, IUGR, perinatal mortalite
Membranlar	
Akut koryoamniyonit	Prematür membran rüptürü, preterm doğum ile ilişkili. İntrauterin fetal enfeksiyon gelişebilir. Maternal ateş, taşikardi olmasının yanında asemptomatik de olabilir. Periventriküler lökomalazi ve serebral palsy için risk faktörü olabilir.
Kronik Koryoamniyonit	Prematür membran rüptürü, preterm doğum, uzun süreli membran rüptürü ile ilişkili.
Placenta	
Düşük placenta ağırlığı	IUGR, preeklampsi, artmış intervillöz fibrin birikimi, trizomi
Artmış placenta ağırlığı	Maternal diabetes mellitus, maternal veya fetal anemi, fetal hidrops, konjenital sifiliz, konjenital nefrotik sendrom
İnce Placenta	Maternal kanama, placenta previa, placenta akreata

Plasental Hemoraji	
Retroplasental Hematom	Fetal hipoksi, perinatal mortaliteye neden olabilir
Plasenta previa	Artmış 3.trimester kanamaları ile ilişkili
Plasenta akreata, inkreata, perkreata	Hayatı tehdit eder, uterin rüptür ve masif posrtpartum kanama ile ilişkili Postpartum histerektomi endikasyonu olabilir
Koryonik Villus Anomalileri	
Enfarktüs (eski ya da akut)	Tek başına klinik önemi yok
Plasentayı kaplayan enfarktüs	Fetal hipoksi, IUGR, ölü doğum, gebelik hipertansiyonu, nörolojik anomaliler
Villöz bazal membran kalınlaşması	Preeklampsi, esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus
Villöz ödem	Hidrops fetalis, enfeksiyonlar (sifiliz, sitomegalivirüs, toksoplazma), serebral palsy
Perivillöz fibrin birikimi	IUGR, fetal mortalite
Villit	
Akut villit	Klinik sonuçlar patojenik ajanın tipine bağlıdır. Genellikle ciddi maternal enfeksiyon, preterm doğum ile ilişkilidir. İntrauterin enfeksiyon ve ölüme sebebiyet verebilir.
Kronik villit	Kronik villite neden olan enfeksiyonlar: sitomegalivirüs, toksoplazma, sifiliz IUGR, ölü doğum ile ilişkilidir

2.4. Rat Plasentası

Rat plasentası histolojik olarak fetal ve maternal kısım olmak üzere ikiye ayrılır. Fetal kısım labirent zonu, bazal zon ve yolk kesesinden oluşurken maternal kısım desidua ve metrial bezden oluşmaktadır [144]. Gelişimsel olarak plasentaya farklılaşan trofektoderm ise mural trofektoderm ve polar trofektodermden oluşmaktadır. Blastosist boşluğunu çevreleyen mural trofektoderm hücre bölünmesini durdurur ve implantasyondan hemen sonra primer trofoblastik dev hücrelere farklılaşır. Polar trofektoderm ektoplasental koniyi oluşturarak desiduya invaze olmaktadır. Ektoplasental koni ise bazal zona farklılaşacaktır. Ektoplasental koninin membranı olan koryon tabakası labirent zonunu oluşturmaktadır. Blastosistin implantasyonunu takiben anti-mezometriyal tarafta primer desidualizasyon başlar ve mezometriyal tarafta sekonder desidualizasyon görülür. Desidualizasyonun uyarılmasıyla beraber endometriyal stromal hücrelerden endometriumda desidua

üretimi gerçekleşmektedir. Metrial bez ise uterus duvarındaki mezometrial üçgende gelişen heterojen doku kümelerinden oluşmaktadır [145].

Labirent zonu, trilaminer trofoblastik epitel ve fetal kapillerden oluşan maternal sinüzoidleri ve trofoblastik septaları içerir. Maternal kan içeren maternal sinüzoidler endotel olmaksızın trofoblastik septaların arasından geçer [146]. Labirent zonu fetüs ve anne arasındaki oksijen-karbondioksit değişiminde rol oynar, fetüse besin sağlayıp atık maddeleri uzaklaştırır. Labirent zonu hasarı ile IUGR gelişimi arasında yüksek ilişki olduğu gösterilmiştir. Labirent zonu, plasentanın diğer kısımlarıyla karşılaştırıldığında yüksek kan akışı, hücresel proliferatif aktivite ve uzun proliferasyon süresi nedeniyle teratolojik etkenlere karşı daha duyarlıdır [147].

Bazal zon, spongiotrofoblast hücreleri, trofoblastik dev hücreler ve glikojen hücreleri olmak üzere üç farklılaşmış hücreden oluşur. Spongiotrofoblast hücreleri, trofoblastik dev hücre tabakasının hemen üzerinde bulunur ve bazal zonun ana yapısal bileşenidir. Maternal yüzde yer alan trofoblastik dev hücreler plasentanın majör endokrin hücrelerinden biridir. Prolaktin ailesine ait hormonları ve sitokinleri sentezler ve salgırlar [148-150]. Glikojen hücreleri, maternal glikozdan üretilen glikojenin depolandığı yerdir. Bu glikojen fetüs için önemli bir besin kaynağıdır [151].

Yolk kesesi genişleyerek amniyon gibi tüm embriyoyu çevreler. İki kısma ayrılır: amniyonla birlikte embriyoyu çevreleyen visseral yolk kesesi ve koryona bitişik parietal yolk kesesi. Yolk kesesi epitel ve mezodermal hücrelerden oluşur. Ek olarak parietal yolk kesesi kemirgenlere özgü ve hücresel olmayan, Reichert adı verilen ince bir zar ile kaplıdır [152,153]. Yolk kesesi, embriyonun erken gelişim aşamalarında beslenmesine ve büyümesine yardımcı olur. Ancak, insanlardaki gibi yolk kesesi plasantasyon süreci ile ilgili değildir. Embriyonun daha ileri aşamalarında, plaseenta ve anne tarafından sağlanan besin ve oksijen kaynaklarına geçilir [154].

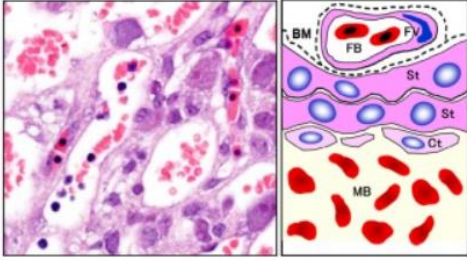
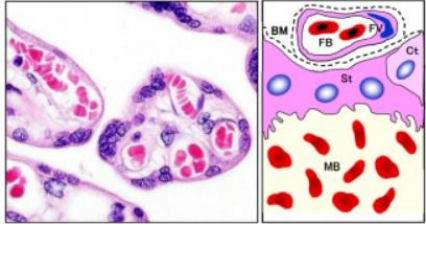
Maternal kısımda olan desiduanın çeşitli görevleri vardır. İmplant olan blastosisti maternal dokudan izole etmek için fiziksel bir bariyer görevi görür, glikojen ve lipid birikiminin bir sonucu olarak fetüs için bir besin kaynağı görevi

görür ve prostaglandin, steroid, relaksin gibi prolaktin ailesine ait hormonların üretimini yapar [153].

Metrial bez, desidualize endometrial stromal hücreler, uterin natural killer (uNK) hücreler, spinal şekilli arterler ve fibroblastlardan oluşan karışık bir hücre popülasyonundan oluşur. Yetersiz uNK hücre aktivasyonu, zayıf spiral arteriyel remodelingine katkıda bulunur. Spiral arteriyel remodeling başarısızlığı maternal hipertansiyona sebep olur ve plasental perfüzyonu azaltır. Bu nedenle, uNK hücre fonksiyonundaki değişiklikler ve metrial bezdeki spiral arterlerin yetersiz remodelingi, preeklampsi, IUGR ve prematür gebelik terminasyonu gibi gebelikle ilişkili komplikasyonlarla bağlantılıdır [155-157].

2.4.1. Rat ve İnsan Plasentası Arasındaki Farklar

Tablo 2.7. İnsan ve Rat Plasentasının Karşılaştırılması (BM: bazal membran; Ct: sitotrofoblast)

	Rat	İnsan
Bağlanma yeri	Anti-mezometrial	Anti-mezometrial
Plasenta şekli	Diskoid	Diskoid
Plasenta yapısı	Labirent zon	Villus
	Bazal zon	Basal tabaka
	Desidua Metrial bez	Desidua
Feto-maternal arayüz	Labirent	Villus
	Hemokoryal tip Hemotrikoryal	Hemokoryal tip Hemomonokoryal
		
Yolk kesesi	Başlangıçta bilaminar Doğuma kadar ters yolk kesesi	Plasenta olarak fonksiyonu yoktur 12. haftaya kadar kaybolur

FB: fetal kan; FV: fetal damar; MB: maternal kan; St: sinsityotrofoblast) [163]

İnsanlarda ağaç benzeri çıkıntı gösteren plasental villus, işlevsel olarak ratlardaki labirent zona benzer. İnsanların ve ratların plasentaları, her ikisinin de trofoblastları doğrudan maternal dolaşımla bağlantılı olması sebebiyle hemokoryal tip olarak sınıflandırılır. İnsanlarda feto-maternal arayüz, tek bir sinsityotrofoblast tabakası ve sitotrofoblast tabakasından oluştuğu için hemomonokoryal olarak kategorize edilir. Buna karşılık ratlardaki arayüz üç katmandan oluşur. Bu nedenle hemotrikoryaldır. Ratlar ve insanlar arasındaki bu fark, plasenta bariyerindeki feto-materyal değişim süreçlerini etkileyebilir [158,159].

İnsanlarda yolk kesesi ratlardaki gibi genişlemez. Yolk kesesi, ekzosölomik boşluk içinde balon gibi yüzer ve koryon tabakası, uterus duvarı veya lümenine temas etmez. İnsan yolk kesesinin, feto-maternal dolaşımda bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, ratlarda koryoallantoik plasenta oluşumundan önceki erken gebelik dönemde yolk kesesi disfonksiyonunun neden olduğu embriyo toksisitesinin insanlarda karşılık bulmayacağı bilinmelidir [160-162].

2.5. Ratlarda Embriyolojik Gelişim

Ratlar (*Rattus norvegicus*), kemirgenler ailesine ait olup rodent sınıfındadır. Uzun yıllardır teratoloji, toksikoloji, genetik, beslenme, davranış gibi alanlarda deney hayvanı olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Embriyolojik gelişimi bilmek teratoloji çalışmaları için özellikle önemlidir [164]. Yaşam süreleri ortalama 2,5-3,5 yıl olup erişkin dişilerin vücut ağırlığı 200-300 g, erkeklerin ise 300-500 g aralığında değişmektedir. Ratlarda ilk düzenli östrus siklusu doğumdan 33-42 gün sonra başlamakta ve 4-5 gün sürmektedir. Ratların gebelik süresi ise ortalama 21 gündür. Gebelik tanısı koymak için dişi ratta vajinal “plug” görülmeli ya da vajinal sitolojide sperm saptanmalıdır [165,166].

Ratlarda fertilizasyon genellikle tuba uterina'nın ampulla kısmında gerçekleşmektedir. Zigot oluşumundan sonra mitoz bölünmeler başlar. Üçüncü günde morula gelişmiş olur ve uterus boşluğuna gelir. Dördüncü gün blastokist oluşarak uterus duvarına yaklaşır ve implantasyon başlar [167]. Blastokisti oluşturan hücreler implantasyon devam ederken farklılaşmaya başlar. Trofoblastlar, polar ve mural trofoblastlar olmak üzere iki farklı hücre şeklinde gelişir. Embriyoblastlardan da iki farklı hücre gelişir. Bu hücrelerden endoderm ve ektoderm oluşur. İlk amniyotik

boşluk ektodermin içinde oluşmaya başlar ve endoderm tarafından çevrelenmiş bir silindir oluşur. Bu silindir kemirgenlere spesifiktir. Sekizinci günde Reichert zarı tüm embriyoyu çevreler, erken dönemde embriyonun beslenmesi ve korumasını sağlar, maternal kan ile embriyoyu birbirinden ayırır. Gelişimin 9 ve 10. günlerinde embriyonik silindirde kıvrılma meydana gelir ve koryoallantoik plasenta oluşur. Böylece maternal ve fetal dolaşım birbirinden ayrılmış olur [168].

Onuncu gün tamamlandıktan sonra embriyonik silindir katlanmasıyla baş ve kuyruk kıvrımı oluşmaya başlar. Kalp, kas ve iskelet sistemi, nöral “crest”, karaciğer tomurcukları, ön bağırsak ve somitler belirginleşmeye başlar. Gelişimin 11,5 gününde katlanma tamamlanır ve 12,5 günde tüm organlar belirgin bir şekilde oluşmuş durumdadır. On beşinci güne kadar organogenezis devam edecektir. Bu embriyonik gelişim süreci insan embriyosundaki ilk sekiz haftaya tekabül etmektedir [169]. Ortalama 21 gün süren ratların gebelik süresinde organ taslaklarının 9,5-11,5. günler arasındaki gelişim aşamaları Tablo 2.8’de özetlenmiştir [170].

Tablo 2.8. Rat Embriyosunun 9,5-11,5.Günleri Arasındaki Gelişim Özellikleri [170]

Gestasyonel Yaş (Gün)	Gelişimsel Özellikler
9,5-9,75	Amniyon ve koryon tarafından ayrılmış üç boşluk ve embriyonun posteriorunda allantois tomucuğu görülür haldedir.
9,75-10	Nöral plak oluşmaya başlar ve kalınlaşır, nöral kıvrımlar oluşur, baş kuyruk kıvrımları oluşmaya başlar, optik sulkus görülür.
10-10,5	Nöral tüp ortadan başlayarak kısmen kapanır, ilk yutak kavsi ortaya çıkar.
10,5-10,75	Optik çukur oluşur ve optik vezikül ortaya çıkar.
10,75-11,5	Embriyo fleksiyonu tamamlanır, ön ayak tomurcuğu görülebilir, posterior nöropor ve optik çukur kapanmaya başlar.
11,5-12	Üçüncü yutak kavisleri oluşur, sağ ve sol kalp ayırt edilmeye başlar, arka ayak tomurcuğu görülmeye başlar, optik vezikül invaginasyonu ile lens plağı oluşur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Olanakları

Bu çalışma, canlı deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmadır. Çalışmamızın deney aşamaları Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Merkezinde yapılmış olup 16.11.2022 tarihinde 978 numaralı Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu kararı ile onaylanmıştır. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: TTU-2023-8999).

3.2. Güç Analizi

İmmün boyamalarda dörtlü skala üzerinden değerlendirme skoru ortalama 2.0 ve standart sapma 1.0 (2.0 ± 1.0) olarak öngörüldüğünde, 8 grup için $\alpha=0.05$ ve güç %80 olarak alınarak yapılan güç analizinde grup başına düşen minimum yavru ve plasenta sayısı $n=12$ değerine ulaşıldı. Kayıp oranları göz önüne alınarak her grup için 20, toplamda 160 (20 yavru x 8 grup) yavru ve plasenta sayısına ulaşma hedefi konuldu. Rat gebeliğinde minimum yavru sayısının 7 olduğu göz önüne alındığında her grupta minimum $n=3$ gebe ratın deneyi tamamlamasının gerektiği ön görüldü. Kayıp ve gebelik gerçekleşmeme oranları göz önüne alınarak her gruba 4 adet gebe rat dahil edilmesi planlandı.

3.3. Deney Hayvanları

Çalışmamızda 32 adet dişi, erişkin, 200-350 g ağırlığında, Wistar-Albino ırkı rat kullanıldı. Ratların temini Mehmet Akif Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Ratların yaşamı, bakımı, elektromanyetik alan uygulama alanı Mehmet Akif Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Deney Hayvanları Üretimi ve Deneysel Araştırma Merkezi olarak belirlendi. Ratlar 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık döngüsünde, mevsimsel koşullara uygun ($+22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) ısı şartları ve $40 \pm 10\%$ nem oranında tutuldu. Deneyler sırasında ratlar Euro type-2 pleksiglas kafes içerisinde serbest dolaşım olacak şekilde yerleştirildi. Deney süresi dışında standart kafeslerde serbest dolaşım

sağlandı. Sınırlama olmaksızın su ve standart rat pellet yemi ile beslenmeleri sağlandı.

3.4. Deney Grupları

DMA ve RF-EMA uygulanmasının hayvan modelinde güvenilirliğinin test edilmesi amacı ile gebe sıçan modelinde, gebeliğin erken (ilk 10 gün) ve geç dönemlerinde (son 10 gün: gebeliğin 10-20 günleri) DMA ve RF-EMA uygulamalarının ayrı ayrı ve kombine olarak günlük bazda gerçekleştirilmesi planlandı ve 8 adet deney grubu oluşturuldu (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Deney ve Kontrol Grupları

Deney ve Kontrol Grupları	Grup Başına Planlanan Hayvan Adedi	Grup Başına Planlanan Yavru/Plasenta Adedi
Kontrol	4	20/20
Sham Kontrol	4	20/20
DMA ilk 10 gün (DMA-10)	4	20/20
DMA son 10 gün (DMA-20)	4	20/20
RF-EMA ilk 10 gün (RF-10)	4	20/20
RF-EMA son 10 gün (RF-20)	4	20/20
DMA+RF-EMA ilk 10 gün (Kombine-10)	4	20/20
DMA+RF-EMA son 10 gün (Kombine-20)	4	20/20

1. Kontrol Grubu: Bu gruptaki gebe ratlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Deney süresi 20 gün olup, standart kafeslerde günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında histerotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

2. Sham Kontrol Grubu: Bu gruptaki gebe ratlara herhangi bir işlem uygulanmadı. Ratlar Euro type-2 pleksiglas kafeslerde, elektromanyetik alan maruziyeti olmaksızın deney düzeneğine yerleştirildi. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında histerotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

3. DMA İlk 10 Gün (DMA-10) Grubu: Bu gruptaki gebe ratlar, 0,5 mT gücünde darbeli elektromanyetik alan yayan deney düzeneğine koyuldu. Ratlar

gebeliğin ilk 10 günü, 24 saat boyunca kesintisiz olarak darbeli elektromanyetik alana maruz bırakıldı. 10.günün sonunda maruziyet kesildi ve terme kadar ratlar standart kafeslere alındı. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında hysterotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

4. DMA Son 10 Gün (DMA-20) Grubu: Bu gruptaki gebe ratlar, gebeliğin ilk 10 günü standart kafeslere koyuldu. Gebeliğin 11.günü, 0,5 mT gücünde darbeli elektromanyetik alan yayan deney düzeneğine koyuldu. Ratlar gebeliğin son 10 günü, 24 saat boyunca kesintisiz olarak darbeli elektromanyetik alana maruz bırakıldı. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında hysterotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

5. RF-EMA İlk 10 Gün (RF-10) Grubu: Bu gruptaki gebe ratlar, 27,12 mHz gücünde radyofrekans elektromanyetik alan yayan deney düzeneğine koyuldu. Ratlar gebeliğin ilk 10 günü, deney düzeneği yarım saat çalışıp 1,5 saat duracak şekilde radyofrekans elektromanyetik alana maruz bırakıldı. 10.günün sonunda maruziyet kesildi ve terme kadar ratlar standart kafeslere alındı. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında hysterotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

6. RF-EMA Son 10 Gün (RF-20) Grubu: Bu gruptaki gebe ratlar, gebeliğin ilk 10 günü standart kafeslere koyuldu. Gebeliğin 11. gününde 27,12 mHz gücünde radyofrekans elektromanyetik alan yayan deney düzeneğine koyuldu. Ratlar gebeliğin son 10 günü, deney düzeneği yarım saat çalışıp 1,5 saat duracak şekilde radyofrekans elektromanyetik alana maruz bırakıldı. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında hysterotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

7. DMA+RF-EMA İlk 10 Gün (Kombine-10) Grubu: Bu gruptaki gebe ratlar, 0,5 mT gücünde darbeli elektromanyetik alan ve 27,12 mHz gücünde radyofrekans elektromanyetik alan yayan deney düzeneğine aynı anda koyuldu. Ratlar gebeliğin ilk 10 günü, deney düzeneği yarım saat çalışıp 1,5 saat duracak şekilde radyofrekans elektromanyetik alana, 24 saat kesintisiz bir şekilde darbeli

elektromanyetik alana maruz bırakıldı. 10.günün sonunda maruziyet kesildi ve terme kadar ratlar standart kafeslere alındı. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında histerotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

8. DMA+RF-EMA Son 10 Gün (Kombine-20) Grubu: Bu gruptaki gebe ratlar, gebeliğin ilk 10 günü standart kafeslere koyuldu. Gebeliğin 11.gününde 0,5 mT gücünde darbeli elektromanyetik alan ve 27,12 mHz gücünde radyofrekans elektromanyetik alan yayan deney düzeneğine aynı anda koyuldu. Ratlar gebeliğin son 10 günü, deney düzeneği yarım saat çalışıp 1,5 saat duracak şekilde radyofrekans elektromanyetik alana, 24 saat kesintisiz bir şekilde darbeli elektromanyetik alana maruz bırakıldı. Deney süresi 20 gün olup, günlük yem, su verildi ve kafeslerin temizliği yapıldı. Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların, anestezi altında histerotomi ile doğumu gerçekleştirildi.

3.5. Deney Düzeneği

3.5.1. DMA Deney Düzeneği

Çalışmamızda gebe hayvanların 0,5 mT gücünde darbeli elektromanyetik alana maruz kalması hedeflenmiştir. Bu bağlamda 0,8 mm çapındaki emaye bobin telden 200 sarımlık bobinler elde edilip 6 cm x10 cm ebatlarında dikdörtgen olacak şekilde üst üste sarıldı. Sarım sonunda bobinler verniklenip sabitlenmiş ve her bir bobinin testi yapıldı. 0,5 mT elektromanyetik alan şiddetinin 0,5 Amper DC RMS akım ile oluştuğu gözlemlendi. 0,5 Amper için ise 6 V DC besleme gerekeceği hesaplandı.

220 V şebeke geriliminden beslenen bir laboratuvar tipi besleme kaynağından 6 V gerilim elde edildi. Besleme kaynağı doğrudan 220 V şebekeye bağlanmayarak önce 1 saniyelik custom made yapılmış flaşör devresi şebekeye bağlandı. Flaşör devre çıkışı ise 6 voltluk güç kaynağını beslemekteydi. Böylece, 1 saniye aralıklarla beslenen güç kaynağı 1 saniyelik 6 V dc gerilim üretmektedir. Güç kaynağı, bobinleri 1 saniye beslemekte, 1 saniye beslememektedir. Böylece, birer saniyelik elektromanyetik alan darbeleri oluşturuldu. Uygulama bobinlerinin ürettiği manyetik

alanın ölçümü için dijital Tesla/Gauss metre (UNILAB Digital Gauss/Teslameter, 612003, UK) kullanılmıştır.

0,8 mm çapında 200 sarımlık 6 cmx10 cm ebatındaki bobinler kafeslerin koyulacağı deney düzeneklerine monte edilmiştir. Euro type-2 model pleksiglas kafes altındaki bobinler homojen elektromanyetik alan yaratmaktadır. Bu şekilde, kafes içerisindeki ratlar hareketli olarak dolaşsa da vücutlarının neredeyse tüm noktaları homojen dağılımlı elektromanyetik alana maruz kalmaktadır.

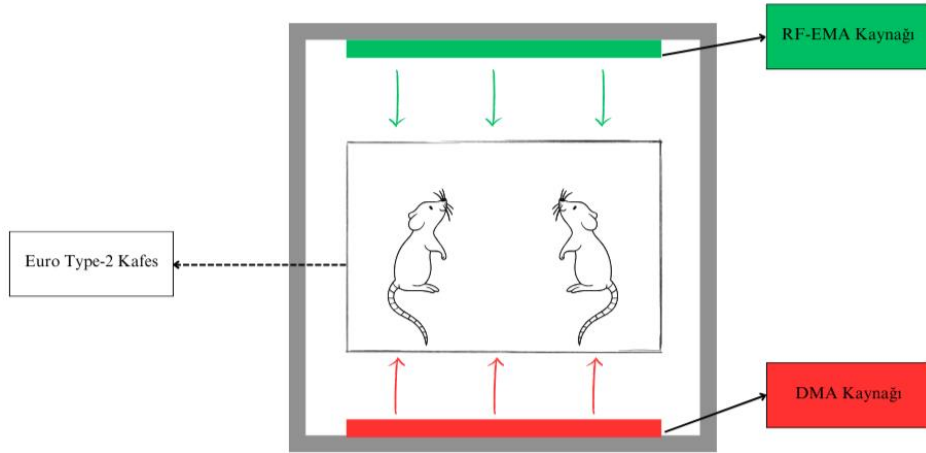
3.5.2. RF-EMA Deney Düzeneği

RF-EMA test düzeneği için 27.12 MHz merkez frekansında çalışan kuartz kristal osilatör devresi ve osilatör çıkışını yükselten bir güç transistörlü (2SC 2020) yükselteç tasarlandı. Tasarım için CST Studio Suite 3D simulation (Oxfordshire, UK) bilgisayar programı kullanıldı. Devre kartı üzerinde ayrıca spiral formda pcb anten tasarımı da yapıldı. Anten ve osilatör devresinin tasarlandığı şekliyle montajından sonra her bir kart 12 V DC gerilim ile beslendi ve alan ölçer ile ışıma değeri ve RF-EMA homojenliği ölçüldü. Bu cihazlar yayılan enerjiyi x, y, z boyutlarından gelen değerleri ile göstermenin yanında tüm yönlerden alınan değerlerin ortalamasını da vermektedir. Böylece RF-EMA maruziyetinin her noktada aynı olduğundan emin olunmaktadır.

Her Eurotype-2 pleksiglas kafeste 4 hayvanın maruziyeti planlandığı için hayvanlar kafeste hareket ettiklerinde vücutlarının homojen maruziyet alması için pcb anten devrelerinden ikisinin çapraz montajının yeterli olacağı simülasyon sonuçlarından anlaşılmıştır. Ayrıca yayılım frekansında dalga boyu düşünüldüğünde (11 m) kafes maruziyet düzeneğinin her noktası kaynağın yakın alan bölgesi içinde kalmaktadır. Dolayısı ile deneylerin her aşamasında ve ölçümlerde frekansa uygun bir yakın alan probu anten olarak kullanılmıştır. Böylece, her kafesin üzerinde hedef olan 10 V/m elektrik alan yoğunluğu olacak şekilde devrelerin beslemeleri ve ayarları yapılarak deneylere başlanmıştır.

DMA ve RF-EMA kaynakları deney düzeneğinin her bir bölümüne, alt kısımda DMA kaynağı, üst kısımda RF-EMA kaynağı olacak şekilde monte

edilmiştir. Bu deney düzeneğinde her iki elektromanyetik enerji kaynağı ayrı ayrı ve birlikte çalıştırılabilecek şekilde tasarlanmıştır.



Şekil 3.1. DMA ve RF-EMA Kaynaklarının Monte Edildiği Deney Düzeneğinin İllüstrasyonu.

3.6. Deney Süreci

Deney düzeneğine uygun kafesler seçildi. Metal kafes kapakları elektromanyetik alandan etkileneceği için kafes büyüklüğüne uygun kafes kapakları tasarlandı ve yaptırıldı. Metal suluk uçlarının ölçüsü alındı ve 3D yazıcı ile baskısı alınan yeni suluk uçları ile değiştirildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Tasarlanan Kafes Kapakları ve Suluk Ucu

Deney düzeneğinin tasarımı ve montajı Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Elektrik-Elektronik Mühendisliği laboratuvarları imkanları

dahilinde yapıldı. Deney düzeneğindeki her bir bölmenin üst kısmına RF-EMA devresi, alt kısmına DMA devresi monte edildi (Şekil 3.3, Şekil 3.4). İki adet deney düzeneği, kafes, kafes kapakları ve suluk uçları deney ortamına götürüldü.

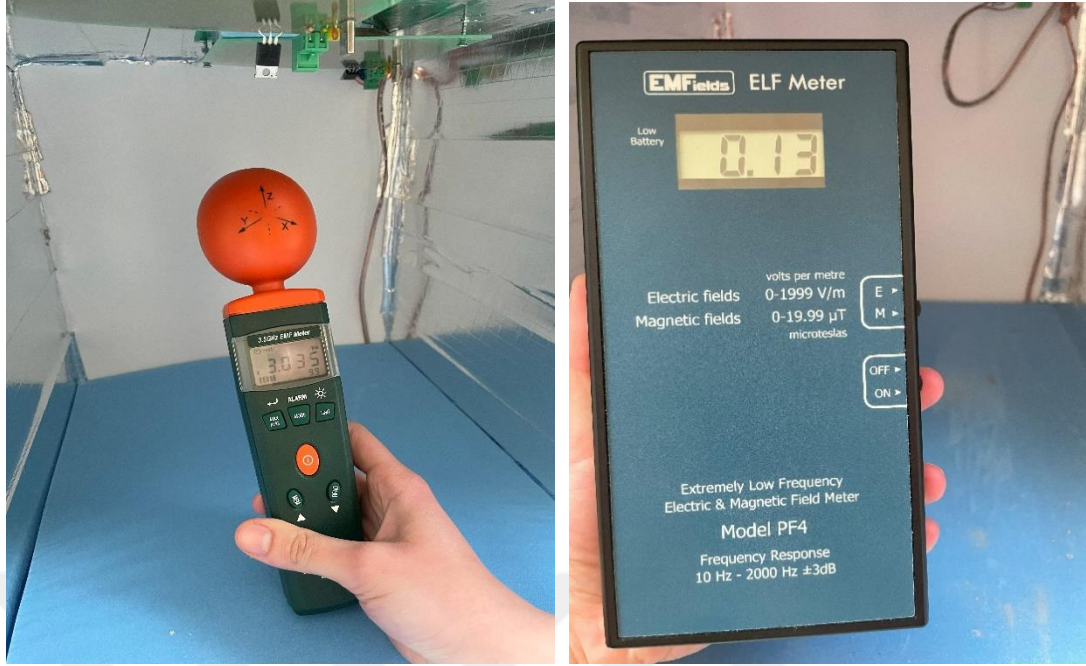


Şekil 3.3. Deney Düzeneği



Şekil 3.4. DMA ve RF-EMA Devreleri

Radyofrekans ve darbeli elektromanyetik alan deney düzenekleri RF-EMA ölçer (Extech) ve ELF ölçer (EMFields, Model PF4) ile deney öncesi ve deney esnasında üç günlük periyotlarla kontrol edildi (Şekil 3.5).



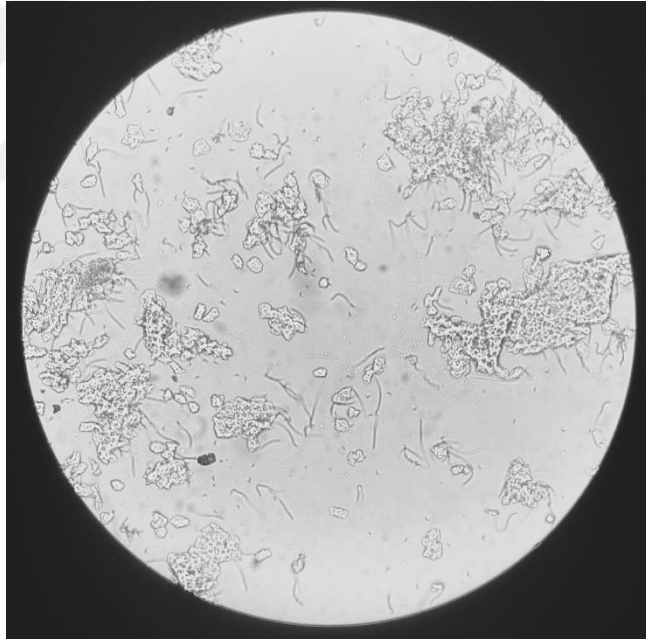
Şekil 3.5. Elektromanyetik Alan Ölçümü ile Deney Düzeneginin Kontrolü

Düzenegın istenilen şekilde çalışması üzerine Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Birimi'nde projemize uygun dişi Wistar-Albino ırkı ratlar seçilerek deney süreci başlatılmış oldu.

Dişi Wistar-Albino ırk, 200-350 g ağırlığında ratlar Euro tip-2 model Pleksiglas kafeslerin içine serbest dolaşım sağlayacak şekilde konuldu. Kafesin içine 1 adet erkek rat koyulup döllenme sağlandı. Dişi rat vajenlerinden alınan örnekler lama yayılarak mikroskopta incelendi (Şekil 3.6, Şekil 3.7). Sperm tespit edilen ratlar gebe kabul edildi. Gebe ratlar deney düzeneğine, her kafeste en fazla 4 rat olacak şekilde kafeslere serbest dolaşım sağlayacak şekilde yerleştirilerek uygun deney gruplarına alındı (Şekil 3.8). RF-EMA uygulanan gruplarda zamanlayıcı (CATA, İstanbul, Türkiye) kullanılarak düzeneğın 30 dakika çalışıp 90 dakika kapalı olacak şekilde çalışması sağlandı (Şekil 3.9).



Şekil 3.6. Dişi Rat Vajeninden Örnek Alma İşlemi



Şekil 3.7. Rat Sperminin Mikroskop Görüntüsü



Şekil 3.8. Ratların Deney Düzenine Yerleştirilmesi



Şekil 3.9. RF-EMA Düzenine için Kullanılan Zamanlayıcı (CATA ®, İstanbul, Türkiye)

Yirmi günün sonunda terme ulaşan gebe ratların hassas terazide ağırlığı ve rektal sıcaklığı (Wee Baby Termometre, Sakarya, Türkiye) ölçüldükten sonra 80 mg/kg ketamin (Ketasol %10, Richter Pharma, Wels, Avusturya) ve 8 mg/kg ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta, Çek Cumhuriyeti) anestezisi altında abdominal insizyon sonrası histerotomi ile doğum gerçekleştirildi (Şekil 3.10). Gebe sıçanların histerotomi sonrasında ötenazisine karar verildi. Ötenazi yöntemi olarak cerrahi

sırasında eksanguinasyon yapıldı. Abdominal insizyonla yapılan doğum sonrası her bir fetüs ve plasentası formaldehit içeren patoloji kaplarına koyularak muhafaza edildi (Şekil 3.12).



Şekil 3.10. Terme Ulaşan Gebe Ratta Abdominal İnsizyon



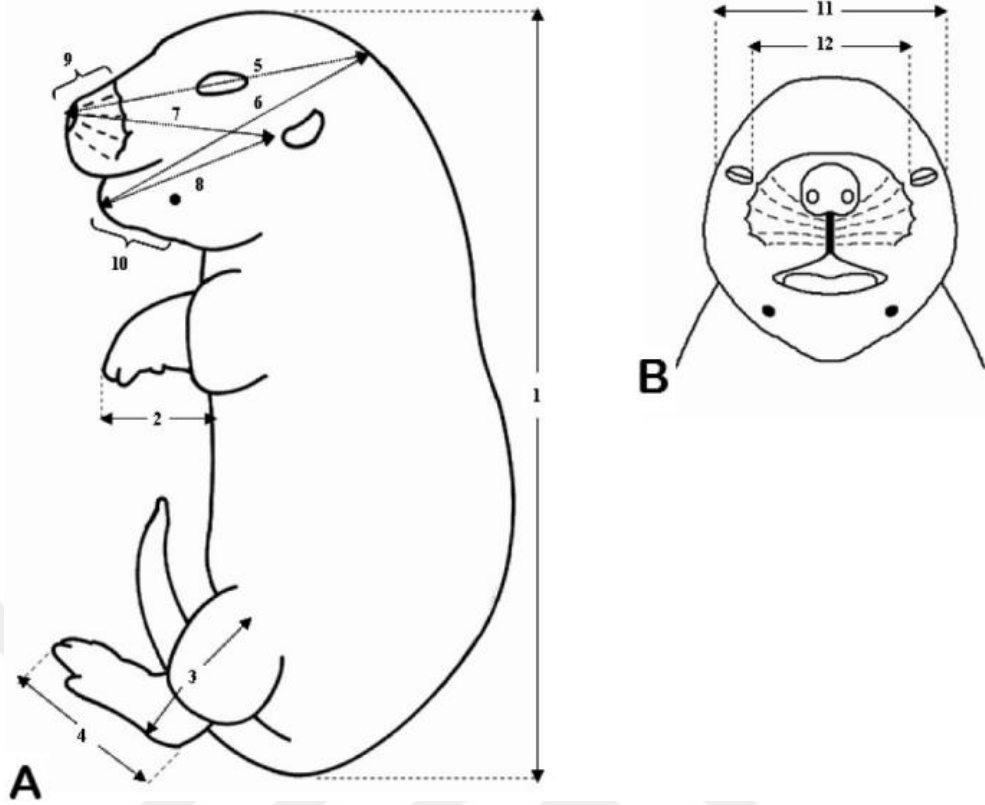
Şekil 3.11. Histerotomi ile Çıkarılan Yavru ve Plasentası



Şekil 3.12. Formaldehit İçeren Patoloji Kaplarında Fetüs ve Plasentalar

3.7. Fetüslerin Morfolojik Analizi

Histerotomi ile alınan fetüs ve plasentalar deney gruplarına göre organize edildi. Fetüs ve plasentalar birbirinden ayrılarak teker teker dijital hassas tartıda tartıldı ve plastik sürmeli kumpas (Mega, İstanbul, Türkiye) ile ölçümleri yapıldı. Plasentaların ağırlığı, kısa çapı, uzun çapı ve kalınlığı ölçüldü. Fetüslerde morfolojik değişiklikleri saptamak amacı ile yapılan ölçümler Şekil 3.13’de gösterilmiştir.



Şekil 3.13. Fetüs Ölçümünde Baz Alınan Değerlerin Şematik Gösterimi (A: Fetüsün sol lateralden görüntüsü; B: Kraniofasial bölgenin frontal görüntüsü; 1: Baş-kuyruk uzunluğu; 2: Dirsek-pençe uzunluğu; 3: Diz-topuk uzunluğu; 4: Ayak uzunluğu; 5: Nazal-oksipital uzunluk; 6: Çene-oksipital uzunluk; 7: Nazal-kulak uzunluğu; 8: Çene-kulak uzunluğu; 9: Burun uzunluğu; 10: Çene uzunluğu; 11; Biparietal çap; 12: İç göz kantus uzunluğu) [171]

Ön ekstremitede, dirsek ekleminde pençenin en uzun parmağının distal ucuna kadar olan mesafe ölçüldü ve dirsek-pençe uzunluğu olarak adlandırıldı. Ön ekstremitenin proksimal ucunda belirgin bir referans noktasının olmaması sebebiyle omuz-dirsek uzunluğu ölçülmedi. Arka ekstremitede ise diz-topuk uzunluğu ve en uzun parmağın distal ucuna kadar olan ayak uzunluğu ölçüldü. Ön ekstremitede olduğu gibi proksimal uçta belirgin bir referans olmaması sebebiyle kalça-diz uzunluğu ölçülmedi.

Kraniofasial ölçümlerde, frontal düzlemde biparietal çap ve iç göz kantus uzunluğu ölçüldü. Sagittal düzlemde ise nazal-oksipital uzunluk, çene-oksipital uzunluk, burun-kulak uzunluğu, çene kulak uzunluğu, burun ve çene uzunluğu ölçüldü [171].



Şekil 3.14. Fetüs ve Plasentanın Kumpas ile Ölçümü

3.8. Histopatolojik Yöntem

Deneyin tamamlanmasından sonra nekropsi sırasında histerotomi ile alınan fetüsler tek tek ölçümleri alındıktan sonra tartıldı ve ardından %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonu içine alınarak tespit edildi. Formaldehitin iç organlara daha iyi penetre olması için karın bölgesinden küçük kesitler atıldı. İki gün süre ile formaldehid içinde tespit edilen ve her gün formaldehidleri değiştirilen fetüsler longitudinal olarak ikiye bölündü ve doku takip kasetleri içine konuldu. Her bir kaset üzerine ait oldukları rat numaraları yazılarak bir gün daha formaldehitte tespit için bırakıldı. Böylelikle tespit aşaması tamamlanan fetüs örnekleri doku takibi için ertesi gün akşam tam otomatik doku takip cihazına (Leica ASP300S; Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) yerleştirildi ve rutin doku takibi işlemi gerçekleştirildi.

Kasetler içinde bulunan fetüs örnekleri gece boyunca dereceleri %70'likten %100'lüğe kadar artan alkol serilerinden geçirilerek dokuda bulunan suların çekilmesi ve dokuların dehidre olması sağlandı. Bu aşamanın ardından iki seri ksilol solüsyonundan geçirilen örneklerdeki yağın alınması ve hemen ardından sıcak parafin içine alınarak doku boşluklarına sıcak parafinin yerleşmesi gerçekleştirildi. Tüm gece boyunca otomatik doku takip cihazı içinde rutin takibi yapılan fetüs

örnekleri ertesi gün sabah sıcak parafin içine gömüldü. Her bir fetüsten bir adet parafin blok elde edildi. Bu işlem için doku takibi tamamlanan fetüs örnekleri ototeknikon cihazından alınarak blokajları yapılmak üzere için doku gömme cihazına (Leica Histocore Arcadia H) (Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) alındı ve parafine blokaj işlemleri gerçekleştirildi. Ardından bu parafin bloklar doku gömme ünitesindeki soğuk tablalı bölüme konularak bu tabla üzerinde bir saat tutuldu ve parafinin donması sağlandı.

Blokların her birinden, 4-5 saat kadar soğutulmadan sonra histopatolojik inceleme için tam otomatik Leica 2155 rotary mikrotom (Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) ile 5 µm kalınlıkta kesitler alındı. Lam üzerine çekilen kesitler hematoxilen eozin (HE) ile rutin olarak boyandı ve ışık mikroskopunda incelendi. Boyama amacıyla lam üzerine alınan kesitler etüvde 2 saat 60°C'de kurutularak kesitlerin lam üzerine tamamen yapışması ve boyama sırasında dökülmemesi sağlandı. Ardından kesitler üzerindeki parafin kalıntılarının uzaklaştırılması amacıyla kesitler 30'ar dakika süre ile 3 ayrı ksilol serisinden geçirildi. Daha sonra yüksek dereceli alkollerden düşük dereceli alkollere geçirilerek kesitlerin rehidre olması gerçekleştirildi. Takiben Harris hematoxilen ile 15 dakika ve ardından eozinde 3 dakika süre ile boyandı ve hematoxilen-eozin (HE) rutin boyaması tamamlandı.

Bu aşamanın ardından kesitler düşük dereceli alkollerden yüksek dereceli alkollere (sırasıyla %70, 80, 90, 96 ve 100'lük alkoller) geçirilerek kesitlerin tekrar dehidre olması sağlandı. Son olarak ksilol ile parlatılan boyanmış kesitlerin üstüne özel yapıştırıcı madde (entellan) konularak, üzeri lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Sonuçları yansıtan alanlardan fotoğrafları çekildi.

3.9. İmmünohistokimyasal (HSP70) Boyama Yöntemi

- Parafin bloklarından lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı.
- Kesitler 60°C etüvde 1 saat bekletildikten sonra, 3x10 dakika ksilole alınarak deparafinizasyonları sağlandı. Daha sonra lamlar sırasıyla azalan alkol serilerinden geçirilip rehidrate (%100, %96, %80, %70) edildi.
- Kesitleri alkolden arındırmak amacıyla iki kez 1'er dakika distile sudan geçirildi. Antijen maskesini kaldırmak için 1/10 dilue EDTA Buffer

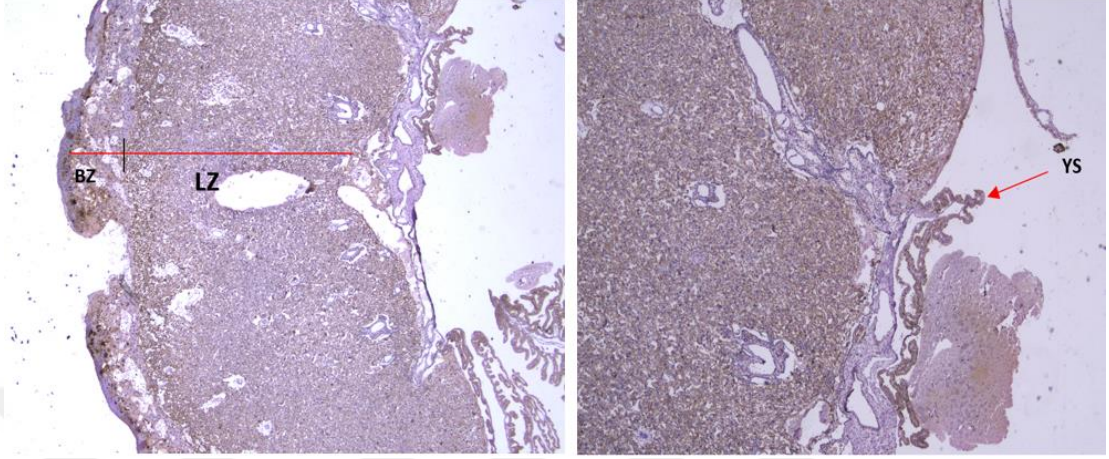
(PH:8) (AP-9004-999 Thermo scientific) PT Modülü (A80400012 Lab Vision) ile uygulandı.

- IHC Boyama cihazında rack yuvalarına lamlar coverplate ile birlikte takıldı. PBS ile 5 dakika yıkama yapıldı.
- 10 dakika %3'lük hidrojen peroksit (TA-125-HP ThermoScientific) ile etkin bırakılan dokuların endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi.
- PBS ile yıkanan dokular 10 dakika Protein Bloke (TA-125-PBQ ThermoScientific) edildi.
- Primer antikör anti- HSP70 antikoru (Dako) 60 dakika inkube edildi.
- Amplifier Quanto (TL-125-QPB ThermoScientific) 20 dakika bekletildi.
- HRP Polymer Quanto (TL-125-QPH ThermoScientific) 30 dakika bekletildi. Her aşamada PBS ile yıkama yapıldı.
- Pozitif hücreleri belirleyebilmek için DAB Chromogen ile boyama yapıldı. Zemin boyaması için 30 saniye süreyle Hematoksilen (HHS32 Sigma) uygulandı.
- Artan alkol serilerinden geçirilerek suyu alındıktan sonra 5 dakika şeffaflaştırmak için ksilolde bekletildi. Ardından, entellan (C1795 Merck) ile kapatıldı.
- İmmunhistokimyasal Boyama: Shandon/Thermo marka, Sequenza model

IHC cihazında yapıldı. (Sequenza Immunostaining Center Each 73300001 Shandon/Thermo).

Plasental histopatolojik ve immünhistokimyasal veriler DFK 37 AUX178 kameralı Olympus BX51 ışık mikroskobu kullanılarak toplandı. Işık Mikroskopik incelemede H&E boyalı plasenta örnekleri farklı büyütme ölçeklerinde (X20, X40, X100, X200, X400) değerlendirildi. Bazal bölge, soluk pembe hücreler olarak tanımlanan, büyük çekirdekli ve spongiotrofoblast hücrelerinden oluşan plasenta alanı olarak tanımlandı. Labirent bölgesi ise tam tersine, esas olarak koyu pembe olarak tanımlanan dallanan trofoblast hücrelerinden oluşacak şekilde tanımlandı.

İmmünohistokimyasal incelemede plasentada özellikle bazal zon, labirent zon ve yolk kesesi alanları incelendi (Şekil 3.15). HSP70 İmmünboyanma dereceleri ekspresyon yok, zayıf ve kuvvetli şeklinde değerlendirildi.



Şekil 3.15. Plasentanın İmmünohistokimyasal İncelenen Bölgeleri (BZ: Bazal zon; LZ: Labirent zon; YS: Yolk kesesi; HSP-70, X20, X40)

3.10. İstatiksel Analizler

Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları histogram, çarpıklık ve basıklık değerlendirilerek gerçekleştirildi. Her parametre için eğrilik (skewness) ve diklik (kurtosis) katsayıları hesaplandı. Fetal biyometri standardizasyonu için ölçüm değerleri fetal ağırlık ve plasental ağırlığa bölündü. Deney grupları arası karşılaştırmalar, devamlı parametrelerin normal dağılıma uyduğu gösterildiğinden, tek yönlü ANOVA (analysis of variance) ile yapıldı ve ikili karşılaştırmalar için post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. İmmün boyama derecelerinin karşılaştırılmasında ise çok gözlü tablolarda Ki-Kare testleri uygulandı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda kontrol grubuna 4 adet, sham kontrol grubuna 4 adet, DMA-10 grubuna 5 adet, DMA-20 grubuna 4 adet, RF-10 grubuna 4 adet, RF-20 grubuna 5 adet, kombine-10 grubuna 4 adet, kombine-20 grubuna 4 adet dişi erişkin Wistar-Albino ırkı gebe rat dahil edildi. Kontrol ve sham kontrol gruplarında birer adet gebe ratın ön görülen tarihten önce doğum yapması üzerine, anne ve yavrular gruplardan eksterne edildi. Toplam 32 gebe rattan 339 adet yavru ve plasenta elde edildi.

Tablo 4.1. Grup Başına Gebe Rat, Yavru ve Plasenta Sayısı

Deney ve Kontrol Grupları	Gebe Rat Adedi	Yavru/Plasenta Adedi
Kontrol	3	22/22
Sham Kontrol	3	24/24
DMA ilk 10 gün (DMA-10)	5	62/62
DMA son 10 gün (DMA-20)	4	43/43
RF-EMA ilk 10 gün (RF-10)	4	42/42
RF-EMA son 10 gün (RF-20)	5	46/46
DMA+RF-EMA ilk 10 gün (Kombine-10)	4	51/51
DMA+RF-EMA son 10 gün (Kombine-20)	4	49/49
Toplam	32	339/339

Histerotomi öncesi gebe ratların rektal sıcaklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Gebe Ratların Rektal Sıcaklık Ölçümleri

Deney Grupları	Kontrol	Sham Kontrol	DMA-10	DMA-20	RF-10	RF-20	Kombine-10	Kombine-20
Rektal Sıcaklık (°C)± SD	37,30± 0,45	36,96± 0,20	37,00± 0,00	35,87± 0,85	36,95± 0,10	36,54± 1,05	36,75± 0,43	36,72± 0,26

SD: Standart sapma

4.1. Fetüs Ölçümleri

Deneyin tamamlanmasının ardından her bir anne rattan reprezentatif olarak en az 4'er adet fetüs ve plasenta seçildi. Analiz edilen fetüs ve plasenta sayısı Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 14.3. Grup Başına Analiz Edilen Fetüs ve Plasenta Adedi

Deney Grupları	Kontrol	Sham Kontrol	DMA-10	DMA-20	RF-10	RF-20	Kombine-10	Kombine-20
Fetüs/Plasenta Adedi	21/21	20/20	24/24	22/22	30/30	20/20	20/20	21/21

Fetal ağırlıkların gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Kontrol grubu ile sham kontrol, RF-10 ve kombine-10 grubunun arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10, RF-20 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Fetal Ağırlıkların Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Ağırlık (g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 Değeri
Kontrol	2,76 $\pm$ 0,96	2,32-3,20	-	<0,001*
Sham Kontrol	4,1 $\pm$ 0,31	4,03-4,32	<0,001*	-
DMA-10	2,48 $\pm$ 0,53	2,26-2,70	0,87	<0,001*
DMA-20	2,36 $\pm$ 0,37	2,20-2,53	0,55	<0,001*
RF-10	1,65 $\pm$ 0,34	1,52-1,78	<0,001*	<0,001*
RF-20	2,99 $\pm$ 1,09	2,48-3,50	0,95	<0,001*
Kombine-10	3,83 $\pm$ 1,98	3,37-4,30	<0,001*	0,75
Kombine-20	3,33 $\pm$ 0,41	3,14-3,52	0,11	0,003*

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.)

Tablo 4.5. Fetal Ağırlıkların Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Ağırlık (g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	2,76 $\pm$ 0,96	2,32-3,20	a, b, c
Sham Kontrol	4,1 $\pm$ 0,31	4,03-4,32	a, d, e, f, g, h
DMA-10	2,48 $\pm$ 0,53	2,26-2,70	d, i, j, k
DMA-20	2,36 $\pm$ 0,37	2,20-2,53	e, l, m, n
RF-10	1,65 $\pm$ 0,34	1,52-1,78	b, f, i, l, o, p, r
RF-20	2,99 $\pm$ 1,09	2,48-3,50	g, o, s
Kombine-10	3,83 $\pm$ 1,98	3,37-4,30	c, j, m, p, s
Kombine-20	3,33 $\pm$ 0,41	3,14-3,52	h, k, n, r

SD: Standart sapma; a: $p<0,001$; b: $p<0,001$; c: $p<0,001$; d: $p<0,001$; e: $p<0,001$; f: $p<0,001$; g: $p<0,001$; h: $p=0,003$; i: $p<0,001$; j: $p<0,001$; k: $p=0,001$; l: $p=0,006$; m: $p<0,001$; n: $p<0,01$; o: $p<0,001$; p: $p<0,001$; r: $p<0,001$; s: $p=0,003$

Fetüs ekstremit ve kraniofasiyal ölçümlerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, her bir ölçüm fetüs ağırlığına bölünerek bütün ölçümler fetal ağırlığa göre standardize edildi.

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal baş-kuyruk uzunluk ölçümleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($8,48 \pm 0,52$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($14,60 \pm 1,92$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10, kombine-10, kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 Değeri
Kontrol	11,54 $\pm$ 3,11	10,13-12,96	-	<0,001*
Sham Kontrol	8,48 $\pm$ 0,52	8,23-8,72	<0,001*	-
DMA-10	11,60 $\pm$ 1,75	10,85-12,34	1,00	<0,001*
DMA-20	11,72 $\pm$ 1,28	11,15-12,29	1,00	<0,001*
RF-10	14,60 $\pm$ 1,92	13,88-15,32	<0,001*	<0,001*
RF-20	10,91 $\pm$ 2,12	9,92-11,91	0,95	<0,001*
Kombine-10	9,26 $\pm$ 1,67	8,48-10,05	0,002*	0,86
Kombine-20	9,74 $\pm$ 0,72	9,41-10,07	0,03*	0,34

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.7. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	11,54 $\pm$ 3,11	10,13-12,96	a, b, c, d
Sham Kontrol	8,48 $\pm$ 0,52	8,23-8,72	a, e, f, g, h
DMA-10	11,60 $\pm$ 1,75	10,85-12,34	e, i, j, k
DMA-20	11,72 $\pm$ 1,28	11,15-12,29	f, l, m, n
RF-10	14,60 $\pm$ 1,92	13,88-15,32	b, g, i, l, o, p, r
RF-20	10,91 $\pm$ 2,12	9,92-11,91	h, o
Kombine-10	9,26 $\pm$ 1,67	8,48-10,05	c, j, m, p
Kombine-20	9,74 $\pm$ 0,72	9,41-10,07	d, k, n, r

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p = 0,002$; d: $p = 0,03$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p = 0,01$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p = 0,01$; o: $p < 0,001$; p: $p < 0,001$; r: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal dirsek-pençe uzunluk ölçümleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($2,04 \pm 0,4$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($3,96 \pm 0,85$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham

kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 Değeri
Kontrol	3,09 $\pm$ 0,93	2,67-3,52	-	<0,001*
Sham Kontrol	2,04 $\pm$ 0,4	1,88-2,20	<0,001*	-
DMA-10	2,90 $\pm$ 0,66	2,61-3,17	0,96	0,001*
DMA-20	2,73 $\pm$ 0,57	2,47-2,98	0,60	0,02*
RF-10	3,96 $\pm$ 0,85	3,64-4,28	<0,001*	<0,001*
RF-20	2,90 $\pm$ 0,72	2,55-3,23	0,97	0,002*
Kombine-10	2,30 $\pm$ 0,48	2,07-2,52	0,004*	0,93
Kombine-20	2,45 $\pm$ 0,32	2,30-2,60	0,04*	0,49

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.9. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	3,09 $\pm$ 0,93	2,67-3,52	a, b, c, d
Sham Kontrol	2,04 $\pm$ 0,4	1,88-2,20	a, e, f, g, h
DMA-10	2,90 $\pm$ 0,66	2,61-3,17	e, i
DMA-20	2,73 $\pm$ 0,57	2,47-2,98	f, j
RF-10	3,96 $\pm$ 0,85	3,64-4,28	b, g, i, j, k, l, m
RF-20	2,90 $\pm$ 0,72	2,55-3,23	h, k
Kombine-10	2,30 $\pm$ 0,48	2,07-2,52	c, l
Kombine-20	2,45 $\pm$ 0,32	2,30-2,60	d, m

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p < 0,004$; d: $p = 0,04$; e: $p = 0,001$; f: $p = 0,02$; g: $p < 0,01$; h: $p = 0,002$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p < 0,001$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal diz-topuk uzunluk ölçümleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($1,61 \pm 0,17$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($2,71 \pm 0,43$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10 ve kombine-10 grupları

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20 ve RF-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Diz-Topuk Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	2,25 $\pm$ 0,57	1,99-2,51	-	<0,001*
Sham Kontrol	1,61 $\pm$ 0,17	1,53-1,69	<0,001*	-
DMA-10	2,15 $\pm$ 0,42	1,97-2,33	0,98	<0,001*
DMA-20	2,19 $\pm$ 0,36	2,03-2,35	1,00	<0,001*
RF-10	2,71 $\pm$ 0,43	2,55-2,87	<0,001*	<0,001*
RF-20	1,96 $\pm$ 0,34	1,79-2,12	0,20	0,07
Kombine-10	1,80 $\pm$ 0,28	1,67-1,94	0,005*	0,73
Kombine-20	1,92 $\pm$ 0,15	1,85-1,99	0,08	0,16

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.11. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Diz-Topuk Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	2,25 $\pm$ 0,57	1,99-2,51	a, b, c
Sham Kontrol	1,61 $\pm$ 0,17	1,53-1,69	a, d, e, f
DMA-10	2,15 $\pm$ 0,42	1,97-2,33	d, g
DMA-20	2,19 $\pm$ 0,36	2,03-2,35	e, h, i
RF-10	2,71 $\pm$ 0,43	2,55-2,87	b, f, g, h, j, k, l
RF-20	1,96 $\pm$ 0,34	1,79-2,12	j
Kombine-10	1,80 $\pm$ 0,28	1,67-1,94	c, i, k
Kombine-20	1,92 $\pm$ 0,15	1,85-1,99	l

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p = 0,005$; d: $p < 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p = 0,02$; j: $p < 0,001$; k: $p < 0,001$; l: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal ayak uzunluk ölçümleri Tablo 4.12’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($1,71 \pm 0,13$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($3,04 \pm 0,48$) saptanmıştır. Kontrol grubu

ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10 ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.13’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Ayak Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	2,30 $\pm$ 0,66	1,99-2,59	-	<0,001*
Sham Kontrol	1,71 $\pm$ 0,13	1,64-1,77	<0,001*	-
DMA-10	2,35 $\pm$ 0,44	2,16-2,54	1,00	<0,001*
DMA-20	2,12 $\pm$ 0,35	1,97-2,28	0,88	0,03*
RF-10	3,04 $\pm$ 0,48	2,86-3,22	<0,001*	<0,001*
RF-20	2,20 $\pm$ 0,50	1,97-2,43	0,99	0,007*
Kombine-10	1,82 $\pm$ 0,25	1,70-1,94	0,009*	0,99
Kombine-20	2,00 $\pm$ 0,25	1,89-2,11	0,31	0,34

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.13. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Ayak Uzunluğu / Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Analizi	Post Hoc Analizi
Kontrol	2,30 $\pm$ 0,66	1,99-2,59	a, b, c
Sham Kontrol	1,71 $\pm$ 0,13	1,64-1,77	a, d, e, f, g
DMA-10	2,35 $\pm$ 0,44	2,16-2,54	d, h, i
DMA-20	2,12 $\pm$ 0,35	1,97-2,28	e, j
RF-10	3,04 $\pm$ 0,48	2,86-3,22	b, f, h, j, k, l, m
RF-20	2,20 $\pm$ 0,50	1,97-2,43	g, k
Kombine-10	1,82 $\pm$ 0,25	1,70-1,94	c, i, l
Kombine-20	2,00 $\pm$ 0,25	1,89-2,11	m

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p = 0,009$; d: $p < 0,001$; e: $p = 0,03$; f: $p < 0,001$; g: $p = 0,007$; h: $p < 0,001$; i: $p = 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p < 0,001$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal biparietal çap ölçümleri Tablo 4.14’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($2,13 \pm 0,17$),

en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($4,37 \pm 0,74$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.15’de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal apın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Biparietal ap/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$3,13 \pm 0,82$	2,76-3,51	-	<0,001*
Sham Kontrol	$2,13 \pm 0,17$	2,05-2,21	<0,001*	-
DMA-10	$3,30 \pm 0,67$	3,01-3,59	0,98	<0,001*
DMA-20	$3,34 \pm 0,71$	3,02-3,66	0,95	<0,001*
RF-10	$4,37 \pm 0,74$	4,09-4,65	<0,001*	<0,001*
RF-20	$3,07 \pm 0,71$	2,74-3,40	0,19	<0,001*
Kombine-10	$2,38 \pm 0,37$	2,20-2,55	0,004*	0,90
Kombine-20	$2,53 \pm 0,30$	2,40-2,66	0,04*	0,43

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.15. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal apın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Biparietal ap/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$3,13 \pm 0,82$	2,76-3,51	a, b, c, d
Sham Kontrol	$2,13 \pm 0,17$	2,05-2,21	a, e, f, g, h
DMA-10	$3,30 \pm 0,67$	3,01-3,59	e, i, j, k
DMA-20	$3,34 \pm 0,71$	3,02-3,66	f, l, m, n
RF-10	$4,37 \pm 0,74$	4,09-4,65	b, g, i, l, o, p, r
RF-20	$3,07 \pm 0,71$	2,74-3,40	h, o, s
Kombine-10	$2,38 \pm 0,37$	2,20-2,55	c, j, m, p, s
Kombine-20	$2,53 \pm 0,30$	2,40-2,66	d, k, n, r

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p = 0,004$; d: $p = 0,04$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p = 0,001$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p = 0,001$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$; o: $p < 0,001$; p: $p < 0,001$; r: $p < 0,001$; s: $p = 0,01$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal iç göz kantus uzunluk ölçümleri Tablo 4.16’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($1,52 \pm 0,14$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($2,80 \pm 0,41$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal İç-Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal İç Göz Kantus Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$2,24 \pm 0,75$	1,89-2,58	-	<0,001*
Sham Kontrol	$1,52 \pm 0,14$	1,45-1,58	<0,001*	-
DMA-10	$2,20 \pm 0,36$	2,04-2,35	1,00	<0,001*
DMA-20	$2,17 \pm 0,30$	2,03-2,30	0,99	<0,001*
RF-10	$2,80 \pm 0,41$	2,65-2,96	<0,001*	<0,001*
RF-20	$1,98 \pm 0,46$	1,76-2,20	0,50	0,01*
Kombine-10	$1,61 \pm 0,36$	1,44-1,78	<0,001*	0,99
Kombine-20	$1,78 \pm 0,18$	1,69-1,86	0,01*	0,46

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 4.17. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal İç Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal İç Göz Kantus Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$2,24 \pm 0,75$	1,89-2,58	a, b, c, d
Sham Kontrol	$1,52 \pm 0,14$	1,45-1,58	a, e, f, g, h
DMA-10	$2,20 \pm 0,36$	2,04-2,35	e, i, j, k
DMA-20	$2,17 \pm 0,30$	2,03-2,30	f, l, m, n
RF-10	$2,80 \pm 0,41$	2,65-2,96	b, g, i, l, o, p, r
RF-20	$1,98 \pm 0,46$	1,76-2,20	h, o
Kombine-10	$1,61 \pm 0,36$	1,44-1,78	c, j, m, p
Kombine-20	$1,78 \pm 0,18$	1,69-1,86	d, k, n, r

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p < 0,001$; d: $p = 0,01$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p = 0,01$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p = 0,02$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p = 0,04$; o: $p < 0,001$; p: $p < 0,001$; r: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal nazal-okspital uzunluk ölçümleri Tablo 4.18’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($3,53 \pm 0,23$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($6,09 \pm 0,94$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10 ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.19’da gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Nazal-Oksipital Uzunluk/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$4,96 \pm 1,64$	4,21-5,71	-	<0,001*
Sham Kontrol	$3,53 \pm 0,23$	3,42-3,64	<0,001*	-
DMA-10	$4,56 \pm 0,99$	4,14-4,97	0,85	0,01*
DMA-20	$4,68 \pm 0,67$	4,39-4,98	0,98	0,004*
RF-10	$6,09 \pm 0,94$	5,74-6,45	0,001*	<0,001*
RF-20	$4,67 \pm 1,16$	4,13-5,22	0,98	0,006*
Kombine-10	$3,75 \pm 0,90$	3,33-4,18	0,002*	0,99
Kombine-20	$4,17 \pm 0,38$	4,00-4,35	0,14	0,39

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.19. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Nazal-Oksipital Uzunluk/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$4,96 \pm 1,64$	4,21-5,71	a, b, c
Sham Kontrol	$3,53 \pm 0,23$	3,42-3,64	a, d, e, f, g
DMA-10	$4,56 \pm 0,99$	4,14-4,97	d, h
DMA-20	$4,68 \pm 0,67$	4,39-4,98	e, i, j
RF-10	$6,09 \pm 0,94$	5,74-6,45	b, f, h, i, k, l, m
RF-20	$4,67 \pm 1,16$	4,13-5,22	g, k
Kombine-10	$3,75 \pm 0,90$	3,33-4,18	c, k, j, l
Kombine-20	$4,17 \pm 0,38$	4,00-4,35	m

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p = 0,001$; c: $p = 0,002$; d: $p = 0,01$; e: $p = 0,004$; f: $p < 0,001$; g: $p = 0,006$; h: $p < 0,001$; i: $p < 0,001$; j: $p = 0,04$; k: $p < 0,001$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal çene-okspital uzunluk ölçümleri Tablo 4.20’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($3,30 \pm 0,19$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($6,43 \pm 1,00$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10 ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.21’de gösterilmiştir.

Tablo 4.20. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Çene-Oksipital Uzunluk/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$4,68 \pm 1,31$	4,08-5,28	-	<0,001*
Sham Kontrol	$3,30 \pm 0,19$	3,20-3,38	<0,001*	-
DMA-10	$4,85 \pm 0,95$	4,45-5,26	0,99	<0,001*
DMA-20	$4,71 \pm 0,67$	4,41-5,00	1,00	<0,001*
RF-10	$6,43 \pm 1,00$	6,05-6,81	<0,001*	<0,001*
RF-20	$4,43 \pm 1,08$	3,93-4,94	0,98	0,002*
Kombine-10	$3,62 \pm 0,83$	3,23-4,01	0,004*	0,93
Kombine-20	$3,96 \pm 0,39$	3,78-4,14	0,14	0,25

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.21. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Çene-Oksipital Uzunluk/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$4,68 \pm 1,31$	4,08-5,28	a, b, c
Sham Kontrol	$3,30 \pm 0,19$	3,20-3,38	a, d, e, f, g
DMA-10	$4,85 \pm 0,95$	4,45-5,26	d, h, i, j
DMA-20	$4,71 \pm 0,67$	4,41-5,00	e, k, l
RF-10	$6,43 \pm 1,00$	6,05-6,81	b, f, h, k, m, n, o
RF-20	$4,43 \pm 1,08$	3,93-4,94	g, m
Kombine-10	$3,62 \pm 0,83$	3,23-4,01	c, i, l, n
Kombine-20	$3,96 \pm 0,39$	3,78-4,14	j, o

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p = 0,004$; d: $p < 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p = 0,002$; h: $p < 0,001$; i: $p < 0,001$; j: $p = 0,01$; k: $p < 0,001$; l: $p = 0,003$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$; o: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal nazal-kulak uzunluk ölçümleri Tablo 4.22’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($2,80 \pm 1,18$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($5,02 \pm 0,81$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol, RF-10 ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.23’de gösterilmiştir.

Tablo 4.22. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Nazal-Kulak Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$3,76 \pm 1,00$	3,30-4,22	-	<0,001*
Sham Kontrol	$2,80 \pm 1,18$	2,71-2,89	<0,001*	-
DMA-10	$3,87 \pm 0,87$	3,50-4,24	1,00	<0,001*
DMA-20	$3,86 \pm 0,35$	3,70-4,01	1,00	<0,001*
RF-10	$5,02 \pm 0,81$	4,72-5,33	<0,001*	<0,001*
RF-20	$3,73 \pm 0,80$	3,36-4,10	1,00	<0,001*
Kombine-10	$3,06 \pm 0,62$	2,77-3,36	0,03*	0,93
Kombine-20	$3,37 \pm 0,31$	3,23-3,51	0,60	0,15

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.23. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Nazal-Kulak Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$3,76 \pm 1,00$	3,30-4,22	a, b, c
Sham Kontrol	$2,80 \pm 1,18$	2,71-2,89	a, d, e, f, g
DMA-10	$3,87 \pm 0,87$	3,50-4,24	d, h, i
DMA-20	$3,86 \pm 0,35$	3,70-4,01	e, j, k
RF-10	$5,02 \pm 0,81$	4,72-5,33	b, f, h, j, l, m, n
RF-20	$3,73 \pm 0,80$	3,36-4,10	g, l
Kombine-10	$3,06 \pm 0,62$	2,77-3,36	c, i, k, m
Kombine-20	$3,37 \pm 0,31$	3,23-3,51	n

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p = 0,03$; d: $p < 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p = 0,004$; j: $p < 0,001$; k: $p = 0,007$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal çene-kulak uzunluk ölçümleri Tablo 4.24’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($2,60 \pm 0,18$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($4,52 \pm 0,73$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol ve RF-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.25’de gösterilmiştir.

Tablo 4.24. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Çene-Kulak Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$3,24 \pm 0,70$	2,92-3,56	-	0,007*
Sham Kontrol	$2,60 \pm 0,18$	2,51-2,68	0,007*	-
DMA-10	$3,64 \pm 0,57$	3,40-3,89	0,25	<0,001*
DMA-20	$3,48 \pm 0,43$	3,28-3,67	0,86	<0,001*
RF-10	$4,52 \pm 0,73$	4,25-4,80	<0,001*	<0,001*
RF-20	$3,36 \pm 0,64$	3,06-3,67	0,99	<0,001*
Kombine-10	$2,79 \pm 0,56$	2,53-3,05	0,17	0,95
Kombine-20	$3,02 \pm 0,30$	2,88-3,15	0,89	0,25

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.25. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Çene-Kulak Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$3,24 \pm 0,70$	2,92-3,56	a, b
Sham Kontrol	$2,60 \pm 0,18$	2,51-2,68	a, c, d, e, f
DMA-10	$3,64 \pm 0,57$	3,40-3,89	c, g, h, i
DMA-20	$3,48 \pm 0,43$	3,28-3,67	d, j, k
RF-10	$4,52 \pm 0,73$	4,25-4,80	b, e, g, j, l, m, n
RF-20	$3,36 \pm 0,64$	3,06-3,67	f, l, o
Kombine-10	$2,79 \pm 0,56$	2,53-3,05	h, k, m, o
Kombine-20	$3,02 \pm 0,30$	2,88-3,15	i, n

SD: Standart sapma; a: $p < 0,007$; b: $p < 0,001$; c: $p < 0,001$; d: $p < 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p = 0,006$; j: $p < 0,001$; k: $p = 0,003$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$; o: $p = 0,03$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal burun uzunluk ölçümleri Tablo 26’da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($0,96 \pm 0,11$), en yüksek ortalama değer kontrol grubunda ($1,32 \pm 0,43$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol ve DMA-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile RF-10 ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.27’de gösterilmiştir.

Tablo 4.26. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Burun Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Burun Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$1,32 \pm 0,43$	1,12-1,52	-	<0,001*
Sham Kontrol	$0,96 \pm 0,11$	0,91-1,02	<0,001*	-
DMA-10	$1,01 \pm 0,24$	0,90-1,11	0,003*	0,99
DMA-20	$1,19 \pm 0,27$	1,07-1,31	0,72	0,11
RF-10	$1,28 \pm 0,27$	1,17-1,38	0,99	0,002*
RF-20	$1,30 \pm 0,30$	1,16-1,45	1,00	0,002*
Kombine-10	$1,11 \pm 0,21$	1,01-1,21	0,18	0,66
Kombine-20	$1,20 \pm 0,12$	1,15-1,26	0,84	0,07

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.27. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Burun Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Burun Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$1,32 \pm 0,43$	1,12-1,52	a, b
Sham Kontrol	$0,96 \pm 0,11$	0,91-1,02	a, c, d
DMA-10	$1,01 \pm 0,24$	0,90-1,11	b, e, f
DMA-20	$1,19 \pm 0,27$	1,07-1,31	
RF-10	$1,28 \pm 0,27$	1,17-1,38	c, e
RF-20	$1,30 \pm 0,30$	1,16-1,45	d, f
Kombine-10	$1,11 \pm 0,21$	1,01-1,21	
Kombine-20	$1,20 \pm 0,12$	1,15-1,26	

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p = 0,003$; c: $p = 0,002$; d: $p = 0,002$; e: $p = 0,007$; f: $p = 0,007$

Fetal ağırlığa göre standardize edilmiş fetal çene uzunluk ölçümleri Tablo 4.28’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($1,18 \pm 0,10$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($1,83 \pm 0,47$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında sham kontrol ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile RF-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.29’da gösterilmiştir.

Tablo 4.28. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Çene Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$1,58 \pm 0,47$	1,37-1,80	-	0,005*
Sham Kontrol	$1,18 \pm 0,10$	1,14-1,23	0,005*	-
DMA-10	$1,42 \pm 0,40$	1,25-1,59	0,71	0,30
DMA-20	$1,44 \pm 0,18$	1,35-1,52	0,83	0,23
RF-10	$1,83 \pm 0,47$	1,65-2,01	0,15	<0,001*
RF-20	$1,47 \pm 0,29$	1,33-1,61	0,96	0,11
Kombine-10	$1,26 \pm 0,23$	1,15-1,37	0,04*	0,99
Kombine-20	$1,39 \pm 0,14$	1,32-1,46	0,56	0,51

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.29. Fetal Ağırlığa Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Çene Uzunluğu/ Fetal Ağırlık (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$1,58 \pm 0,47$	1,37-1,80	a, b
Sham Kontrol	$1,18 \pm 0,10$	1,14-1,23	a, c
DMA-10	$1,42 \pm 0,40$	1,25-1,59	d
DMA-20	$1,44 \pm 0,18$	1,35-1,52	e
RF-10	$1,83 \pm 0,47$	1,65-2,01	c, d, e, f, g, h
RF-20	$1,47 \pm 0,29$	1,33-1,61	f
Kombine-10	$1,26 \pm 0,23$	1,15-1,37	b, g
Kombine-20	$1,39 \pm 0,14$	1,32-1,46	h

SD: Standart sapma; a: $p = 0,005$; b: $p = 0,04$; c: $p < 0,001$; d: $p < 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$

Plasenta ağırlıklarının gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4.30'da gösterilmiştir. Kontrol grubu ile sham kontrol grubunun arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-20, RF-10, RF-20, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.31'de gösterilmiştir.

Tablo 4.30. Plasenta Ağırlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Ağırlığı (g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	0,61 $\pm$ 0,10	0,56-0,66	-	<0,001*
Sham Kontrol	0,76 $\pm$ 0,13	0,70-0,82	<0,001*	-
DMA-10	0,71 $\pm$ 0,09	0,67-0,75	0,53	0,79
DMA-20	0,51 $\pm$ 0,07	0,48-0,55	0,07	<0,001*
RF-10	0,62 $\pm$ 0,10	0,58-0,66	1,00	<0,001*
RF-20	0,58 $\pm$ 0,15	0,51-0,65	0,97	<0,001*
Kombine-10	0,51 $\pm$ 0,06	0,48-0,54	0,06	<0,001*
Kombine-20	0,53 $\pm$ 0,10	0,48-0,57	0,17	<0,001*

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.31. Plasenta Ağırlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Ağırlığı (g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	0,61 $\pm$ 0,10	0,56-0,66	a
Sham Kontrol	0,76 $\pm$ 0,13	0,70-0,82	a, b, c, d, e, f
DMA-10	0,71 $\pm$ 0,09	0,67-0,75	g, h, i, j
DMA-20	0,51 $\pm$ 0,07	0,48-0,55	b, g, k
RF-10	0,62 $\pm$ 0,10	0,58-0,66	c, k, l
RF-20	0,58 $\pm$ 0,15	0,51-0,65	d, h
Kombine-10	0,51 $\pm$ 0,06	0,48-0,54	e, i, l
Kombine-20	0,53 $\pm$ 0,10	0,48-0,57	f, j

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p < 0,001$; d: $p < 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p = 0,002$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p = 0,01$; l: $p = 0,01$

Plasenta uzun çap, kısa çap ve kalınlık ölçümleri standardize edilmek amacıyla plasenta ağırlığına bölündü. Plasenta ağırlığına göre standardize edilmiş plasenta kısa çap ölçümleri Tablo 4.32'de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer

sham kontrol grubunda ($15,94 \pm 2,94$), en yüksek ortalama değer kombine-10 grubunda ($23,41 \pm 2,65$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında DMA-20, RF-10, RF-20, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-20, RF-10, RF-20, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.33’de gösterilmiştir.

Tablo 4.32. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kısa Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Kısa Çap/ Plasenta Ağırlığı (g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$18,34 \pm 2,05$	17,41-19,28	-	0,17
Sham Kontrol	$15,94 \pm 2,94$	14,56-17,32	0,17	-
DMA-10	$16,60 \pm 2,46$	15,56-17,64	0,51	0,99
DMA-20	$22,50 \pm 3,44$	21,04-24,10	<0,001*	<0,001*
RF-10	$18,71 \pm 2,83$	17,65-19,77	1,00	0,03*
RF-20	$22,26 \pm 4,34$	20,22-24,29	0,001*	<0,001*
Kombine-10	$23,41 \pm 2,65$	22,16-24,65	<0,001*	<0,001*
Kombine-20	$22,20 \pm 2,78$	20,97-23,51	0,001*	<0,001*

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.33. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kısa Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Kısa Çap/ Plasenta Ağırlığı (g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$18,34 \pm 2,05$	17,41-19,28	a, b, c, d
Sham Kontrol	$15,94 \pm 2,94$	14,56-17,32	e, f, g, h, i
DMA-10	$16,60 \pm 2,46$	15,56-17,64	j, k, l, m
DMA-20	$22,5 \pm 3,44$	21,04-24,10	a, e, j, n
RF-10	$18,71 \pm 2,83$	17,65-19,77	f, n, o, p, r
RF-20	$22,26 \pm 4,34$	20,22-24,29	b, g, k, o
Kombine-10	$23,41 \pm 2,65$	22,16-24,65	c, h, l, p
Kombine-20	$22,2 \pm 2,78$	20,97-23,51	d, i, m, r

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p = 0,001$; c: $p < 0,001$; d: $p = 0,001$; e: $p < 0,001$; f: $p = 0,03$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p < 0,001$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$; o: $p = 0,002$; p: $p < 0,001$; r: $p = 0,001$

Plasenta ağırlığına göre standardize edilmiş plasenta uzun çap ölçümleri Tablo 4.34’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer sham kontrol grubunda ($18,85 \pm 3,94$), en yüksek ortalama değer kombine-10 grubunda ($28,69 \pm 3,90$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında DMA-20, RF-20, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-20, RF-10, RF-20, kombine-10 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.35’de gösterilmiştir.

Tablo 4.34. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Uzun Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Uzun Çap/ Plasenta Ağırlığı (g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$21,77 \pm 2,31$	20,72-22,83	-	0,27
Sham Kontrol	$18,85 \pm 3,94$	17,01-20,70	0,27	-
DMA-10	$19,94 \pm 3,11$	18,63-21,26	0,78	0,98
DMA-20	$27,47 \pm 4,76$	25,36-29,58	<0,001*	<0,001*
RF-10	$22,78 \pm 4,04$	21,27-24,29	0,98	0,01*
RF-20	$26,28 \pm 5,43$	23,74-28,83	0,009*	<0,001*
Kombine-10	$28,69 \pm 3,90$	26,87-30,52	<0,001*	<0,001*
Kombine-20	$26,33 \pm 3,71$	24,64-28,02	0,007*	<0,001*

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.35. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Uzun Çapının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Uzun Çap/ Plasenta Ağırlığı (mm/g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$21,77 \pm 2,31$	20,72-22,83	a, b, c, d
Sham Kontrol	$18,85 \pm 3,94$	17,01-20,70	e, f, g, h, i, j
DMA-10	$19,94 \pm 3,11$	18,63-21,26	k, l, m, n
DMA-20	$27,47 \pm 4,76$	25,36-29,58	a, e, k, o
RF-10	$22,78 \pm 4,04$	21,27-24,29	f, o, p, r
RF-20	$26,28 \pm 5,43$	23,74-28,83	b, g, h, l
Kombine-10	$28,69 \pm 3,90$	26,87-30,52	c, i, m, p
Kombine-20	$26,33 \pm 3,71$	24,64-28,02	d, j, n, r

SD: Standart sapma; a: $p < 0,001$; b: $p = 0,009$; c: $p < 0,001$; d: $p = 0,007$; e: $p < 0,001$; f: $p = 0,01$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p < 0,001$; j: $p < 0,001$; k: $p < 0,001$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$; o: $p = 0,001$; p: $p < 0,001$; r: $p = 0,04$

Plasenta ağırlığına göre standardize edilmiş plasenta kalınlık ölçümleri Tablo 4.36'da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer RF-20 grubunda ($6,62 \pm 1,36$), en yüksek ortalama değer RF-10 grubunda ($8,47 \pm 0,96$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile diğer gruplar kıyaslandığında DMA-20, RF-10 ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.37'de gösterilmiştir.

Tablo 4.36. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kalınlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Kalınlık/ Plasenta Ağırlığı (g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$6,64 \pm 1,06$	6,15-7,12	-	0,84
Sham Kontrol	$7,33 \pm 1,66$	6,55-8,11	0,84	-
DMA-10	$7,57 \pm 0,97$	7,16-7,98	0,48	1,00
DMA-20	$8,46 \pm 1,01$	8,01-8,91	0,004*	0,27
RF-10	$8,47 \pm 0,96$	8,11-8,83	0,001*	0,19
RF-20	$6,62 \pm 1,36$	5,98-7,26	1,00	0,83
Kombine-10	$8,42 \pm 3,34$	6,85-9,98	0,008*	0,35
Kombine-20	$7,10 \pm 0,91$	6,69-7,88	0,97	1,00

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.37. Plasenta Ağırlığına Göre Standardize Edilmiş Plasenta Kalınlığının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Plasenta Kalınlık/ Plasenta Ağırlığı (g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$6,64 \pm 1,06$	6,15-7,12	a, b, c
Sham Kontrol	$7,33 \pm 1,66$	6,55-8,11	
DMA-10	$7,57 \pm 0,97$	7,16-7,98	
DMA-20	$8,46 \pm 1,01$	8,01-8,91	a, d
RF-10	$8,47 \pm 0,96$	8,11-8,83	b, e
RF-20	$6,62 \pm 1,36$	5,98-7,26	d, e, f
Kombine-10	$8,42 \pm 3,34$	6,85-9,98	c, f
Kombine-20	$7,10 \pm 0,91$	6,69-7,88	

SD: Standart sapma; a: $p=0,004$; b: $p=0,001$; c: $p=0,008$; d: $p=0,004$; e: $p=0,002$; f: $p=0,008$

Fetoplasental oranın (fetüs ağırlığı/plasenta ağırlığı) gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4.38’da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer RF-10 grubunda ($2,68 \pm 0,52$), en yüksek ortalama değer kombine-10 grubunda ($7,48 \pm 1,94$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile sham kontrol, RF-10, kombine-10 ve kombine-20 grubunun arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, RF-10 ve kombine-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.39’da gösterilmiştir.

Tablo 4.38. Fetoplasental Oranın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetoplasental Oran (g)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	$4,40 \pm 1,22$	3,85-4,96	-	0,01*
Sham Kontrol	$5,66 \pm 1,26$	5,07-6,25	0,01*	-
DMA-10	$3,50 \pm 0,75$	3,18-3,81	0,17	<0,001*
DMA-20	$4,63 \pm 0,89$	4,24-5,03	0,99	0,10
RF-10	$2,68 \pm 0,52$	2,49-2,88	<0,001*	<0,001*
RF-20	$5,18 \pm 1,35$	4,55-5,82	0,41	0,90
Kombine-10	$7,48 \pm 1,94$	6,57-8,39	<0,001*	<0,001*
Kombine-20	$6,49 \pm 1,33$	5,88-7,09	<0,001*	0,34

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.39. Fetoplasental Oranın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetoplasental Oran (g)			
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	Post Hoc Analizi
Kontrol	$4,40 \pm 1,22$	3,85-4,96	a, b, c, d
Sham Kontrol	$5,66 \pm 1,26$	5,07-6,25	a, e, f, g
DMA-10	$3,50 \pm 0,75$	3,18-3,81	e, h, i, j, k
DMA-20	$4,63 \pm 0,89$	4,24-5,03	h, l, m, n
RF-10	$2,68 \pm 0,52$	2,49-2,88	b, f, l, o, p, r
RF-20	$5,18 \pm 1,35$	4,55-5,82	i, o, s, t
Kombine-10	$7,48 \pm 1,94$	6,57-8,39	c, g, j, m, p, s
Kombine-20	$6,49 \pm 1,33$	5,88-7,09	d, k, n, r, t

SD: Standart sapma; a: $p=0,01$; b: $p<0,001$; c: $p<0,001$; d: $p<0,001$; e: $p<0,001$; f: $p<0,001$; g: $p<0,001$; h: $p=0,03$; i: $p<0,001$; j: $p<0,001$; k: $p<0,001$; l: $p<0,001$; m: $p<0,001$; n: $p<0,001$; o: $p<0,001$; p: $p<0,001$; r: $p<0,001$; s: $p<0,001$; t: $p=0,01$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal dirsek-pençe uzunluk ölçümleri Tablo 4.40’da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer RF-10 grubunda ($3,76 \pm 0,48$), en yüksek ortalama değer sham kontrol grubunda ($4,28 \pm 1,04$)

saptanmıştır. Kontrol grubu ve sham kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamadı. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.41’de gösterilmiştir.

Tablo 24.40. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	3,77 $\pm$ 0,25	3,65-3,88	-	0,28
Sham Kontrol	4,28 $\pm$ 1,04	3,79-4,77	0,28	-
DMA-10	4,17 $\pm$ 1,07	3,72-4,63	0,53	1,00
DMA-20	4,41 $\pm$ 0,74	4,08-4,74	0,06	0,99
RF-10	3,76 $\pm$ 0,48	3,58-3,94	1,00	0,18
RF-20	3,84 $\pm$ 0,52	3,59-4,09	1,00	0,50
Kombine-10	4,10 $\pm$ 0,59	3,82-4,38	0,81	0,99
Kombine-20	4,02 $\pm$ 0,55	3,77-4,28	0,94	0,93

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması

Tablo 4.41. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/Fetal Dirsek-Pençe Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	3,77 $\pm$ 0,25	3,65-3,88
Sham Kontrol	4,28 $\pm$ 1,04	3,79-4,77
DMA-10	4,17 $\pm$ 1,07	3,72-4,63
DMA-20	4,41 $\pm$ 0,74 ^a	4,08-4,74
RF-10	3,76 $\pm$ 0,48 ^a	3,58-3,94
RF-20	3,84 $\pm$ 0,52	3,59-4,09
Kombine-10	4,10 $\pm$ 0,59	3,82-4,38
Kombine-20	4,02 $\pm$ 0,55	3,77-4,28

SD: Standart sapma; Post Hoc analize göre a: p=0,02

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal diz-topuk uzunluk ölçümleri Tablo 4.42’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer kombine-20 grubunda (5,08 $\pm$ 0,39), en yüksek ortalama değer sham kontrol grubunda (5,57 $\pm$ 0,47)

saptanmıştır. Tüm gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 4.43).

Tablo 4.42. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Diz-Topuk Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	5,13 $\pm$ 0,54	4,88-5,37	-	0,99
Sham Kontrol	5,27 $\pm$ 0,41	5,08-5,47	0,99	-
DMA-10	5,48 $\pm$ 0,87	5,11-5,85	0,54	0,95
DMA-20	5,43 $\pm$ 0,76	5,09-5,77	0,75	0,99
RF-10	5,44 $\pm$ 0,68	5,18-5,70	0,64	0,98
RF-20	5,57 $\pm$ 0,47	5,35-5,79	0,31	0,80
Kombine-10	5,13 $\pm$ 0,53	4,88-5,38	1,00	0,99
Kombine-20	5,08 $\pm$ 0,39	4,91-5,26	1,00	0,97

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması

Tablo 4.43. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Diz-Topuk Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Diz-Topuk Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	5,13 $\pm$ 0,54	4,88-5,37
Sham Kontrol	5,27 $\pm$ 0,41	5,08-5,47
DMA-10	5,48 $\pm$ 0,87	5,11-5,85
DMA-20	5,43 $\pm$ 0,76	5,09-5,77
RF-10	5,44 $\pm$ 0,68	5,18-5,70
RF-20	5,57 $\pm$ 0,47	5,35-5,79
Kombine-10	5,13 $\pm$ 0,53	4,88-5,38
Kombine-20	5,08 $\pm$ 0,39	4,91-5,26

SD: Standart sapma

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal ayak uzunluk ölçümleri Tablo 4.44'de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer kombine-20 grubunda (4,89 $\pm$ 0,37), en yüksek ortalama değer DMA-20 grubunda (5,59 $\pm$ 0,64) saptanmıştır. Kontrol grubu ve sham kontrol grubu ile DMA-20 grubu arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.45'te gösterilmiştir.

Tablo 4.44. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Ayak Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	5,05 $\pm$ 0,39	4,87-5,23	-	0,99
Sham Kontrol	4,95 $\pm$ 0,19	4,86-5,04	0,99	-
DMA-10	4,99 $\pm$ 0,53	4,76-5,21	1,00	4,00
DMA-20	5,59 $\pm$ 0,64	5,30-5,87	0,003*	<0,001*
RF-10	4,83 $\pm$ 0,50	4,64-5,01	0,63	0,97
RF-20	4,98 $\pm$ 0,27	4,85-5,11	1,00	1,00
Kombine-10	5,07 $\pm$ 0,40	4,88-5,26	1,00	0,99
Kombine-20	4,89 $\pm$ 0,37	4,72-5,06	0,93	1,00

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.45. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Ayak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Ayak Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	5,05 $\pm$ 0,39 ^a	4,87-5,23
Sham Kontrol	4,95 $\pm$ 0,19 ^b	4,86-5,04
DMA-10	4,99 $\pm$ 0,53 ^c	4,76-5,21
DMA-20	5,59 $\pm$ 0,64 ^{abcde}	5,30-5,87
RF-10	4,83 $\pm$ 0,50 ^d	4,64-5,01
RF-20	4,98 $\pm$ 0,27 ^e	4,85-5,11
Kombine-10	5,07 $\pm$ 0,40 ^f	4,88-5,26
Kombine-20	4,89 $\pm$ 0,37 ^g	4,72-5,06

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,003$; b: $p<0,001$; c: $p<0,001$; d: $p<0,001$; e: $p<0,001$; f: $p=0,006$; g: $p<0,001$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal biparietal çap ölçümleri Tablo 4.46'da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer RF-10 grubunda ($3,36 \pm 0,21$), en yüksek ortalama değer kombine-10 grubunda ($3,98 \pm 0,22$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile sham kontrol ve RF-10 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20, RF-10

ve RF-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.47’de gösterilmiştir.

Tablo 4.46. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal Çapın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Biparietal Çap (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	3,68 $\pm$ 0,28	3,55-3,81	-	0,03*
Sham Kontrol	3,98 $\pm$ 0,22	3,88-4,09	0,03*	-
DMA-10	3,55 $\pm$ 0,38	3,39-3,72	0,84	<0,001*
DMA-20	3,58 $\pm$ 0,47	3,37-3,79	0,96	<0,001*
RF-10	3,36 $\pm$ 0,21	3,28-3,44	0,006*	<0,001*
RF-20	3,58 $\pm$ 0,23	3,47-3,69	0,96	<0,001*
Kombine-10	3,88 $\pm$ 0,20	3,78-3,97	0,42	0,94
Kombine-20	3,86 $\pm$ 0,24	3,61-3,72	0,52	0,88

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatistiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.47. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Biparietal Çapın Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Biparietal Çap (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	3,68 $\pm$ 0,28 ^{ab}	3,55-3,81
Sham Kontrol	3,98 $\pm$ 0,22 ^{acdef}	3,88-4,09
DMA-10	3,55 $\pm$ 0,38 ^{cg}	3,39-3,72
DMA-20	3,58 $\pm$ 0,47 ^{dhi}	3,37-3,79
RF-10	3,36 $\pm$ 0,21 ^{bejk}	3,28-3,44
RF-20	3,58 $\pm$ 0,23 ^f	3,47-3,69
Kombine-10	3,88 $\pm$ 0,20 ^{gijk}	3,78-3,97
Kombine-20	3,86 $\pm$ 0,24 ^h	3,61-3,72

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,03$; b: $p=0,006$; c: $p<0,001$; d: $p<0,001$; e: $p<0,001$; f: $p<0,001$; g: $p=0,01$; h: $p=0,01$; i: $p=0,03$; j: $p<0,001$; k: $p<0,001$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal iç göz kantus uzunluk ölçümleri Tablo 4.48’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer RF-10 grubunda ($5,22 \pm 0,43$), en yüksek ortalama değer kombine-10 grubunda ($5,83 \pm 0,68$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile kombine-10 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken sham kontrol grubu diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.49’de gösterilmiştir.

Tablo 4.48. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal İç Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal İç Göz Kantus Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	5,26 $\pm$ 0,46	5,05-5,47	-	0,49
Sham Kontrol	5,59 $\pm$ 0,33	5,44-5,75	0,49	-
DMA-10	5,29 $\pm$ 0,42	5,12-5,47	1,00	0,59
DMA-20	5,48 $\pm$ 0,85	5,10-5,86	0,87	0,99
RF-10	5,22 $\pm$ 0,43	5,06-5,39	1,00	0,26
RF-20	5,58 $\pm$ 0,53	5,32-5,83	0,56	1,00
Kombine-10	5,83 $\pm$ 0,68	5,51-6,16	0,01*	0,85
Kombine-20	5,49 $\pm$ 0,41	5,30-5,68	0,86	0,99

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.49. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal İç Göz Kantus Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal İç Göz Kantus Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	5,26 $\pm$ 0,46 ^a	5,05-5,47
Sham Kontrol	5,59 $\pm$ 0,33	5,44-5,75
DMA-10	5,29 $\pm$ 0,42 ^b	5,12-5,47
DMA-20	5,48 $\pm$ 0,85	5,10-5,86
RF-10	5,22 $\pm$ 0,43 ^c	5,06-5,39
RF-20	5,58 $\pm$ 0,53	5,32-5,83
Kombine-10	5,83 $\pm$ 0,68 ^{abc}	5,51-6,16
Kombine-20	5,49 $\pm$ 0,41	5,30-5,68

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,03$; b: $p=0,02$; c: $p=0,003$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal nazal-okspital uzunluk ölçümleri Tablo 4.50’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer kombine-20 grubunda ($2,33 \pm 0,08$), en yüksek ortalama değer DMA-10 grubunda ($2,58 \pm 0,24$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile DMA-10 grubu arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunurken sham kontrol grubu diğer gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.51’de gösterilmiştir.

Tablo 4.50. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değer	p2 değer
Kontrol	2,38 $\pm$ 0,31	2,23-2,52	-	1,00
Sham Kontrol	2,40 $\pm$ 0,11	2,34-2,45	1,00	-
DMA-10	2,58 $\pm$ 0,24	2,47-2,68	0,02*	0,07
DMA-20	2,52 $\pm$ 0,23	2,41-2,62	0,33	0,57
RF-10	2,40 $\pm$ 0,12	2,35-2,45	1,00	1,00
RF-20	2,36 $\pm$ 0,16	2,29-2,44	1,00	1,00
Kombine-10	2,50 $\pm$ 0,25	2,39-2,62	0,49	0,73
Kombine-20	2,33 $\pm$ 0,08	2,30-2,37	0,99	0,96

SD: Standart sapma; p1 Değer: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değer: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.51. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Oksipital Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Nazal-Oksipital Uzunluk (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	2,38 $\pm$ 0,31 ^a	2,23-2,52
Sham Kontrol	2,40 $\pm$ 0,11	2,34-2,45
DMA-10	2,58 $\pm$ 0,24 ^{abcd}	2,47-2,68
DMA-20	2,52 $\pm$ 0,23	2,41-2,62
RF-10	2,40 $\pm$ 0,12 ^b	2,35-2,45
RF-20	2,36 $\pm$ 0,16 ^c	2,29-2,44
Kombine-10	2,50 $\pm$ 0,25	2,39-2,62
Kombine-20	2,33 $\pm$ 0,08 ^d	2,30-2,37

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,02$; b: $p=0,03$; c: $p=0,01$; d: $p=0,002$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal çene-oksipital uzunluk lmleri Tablo 4.52’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer RF-10 grubunda ($2,27 \pm 0,11$), en yüksek ortalama değer kombine-10 grubunda ($2,58 \pm 0,15$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile RF-10 grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10 ve RF-10 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.53’de gösterilmiştir.

Tablo 4.52. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal ene-Oksipital Uzunluğun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal ene-Oksipital Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değer	p2 değer
Kontrol	2,47 $\pm$ 0,17	2,39-2,55	-	0,54
Sham Kontrol	2,57 $\pm$ 0,14	2,50-2,64	0,54	-
DMA-10	2,41 $\pm$ 0,25	2,31-2,52	0,94	0,04*
DMA-20	2,50 $\pm$ 0,17	2,42-2,58	0,99	0,87
RF-10	2,27 $\pm$ 0,11	2,23-2,32	0,002*	<0,001*
RF-20	2,49 $\pm$ 0,17	2,41-2,57	1,00	0,81
Kombine-10	2,58 $\pm$ 0,15	2,50-2,65	0,47	1,00
Kombine-20	2,46 $\pm$ 0,09	2,42-2,51	1,00	0,45

SD: Standart sapma; p1 Değer: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değer: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.53. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal ene-Oksipital Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal ene-Oksipital Uzunluk (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	2,47 $\pm$ 0,17 ^a	2,39-2,55
Sham Kontrol	2,57 $\pm$ 0,14 ^{bc}	2,50-2,64
DMA-10	2,41 $\pm$ 0,25 ^{bd}	2,31-2,52
DMA-20	2,50 $\pm$ 0,17 ^c	2,42-2,58
RF-10	2,27 $\pm$ 0,11 ^{acefgh}	2,23-2,32
RF-20	2,49 $\pm$ 0,17 ^f	2,41-2,57
Kombine-10	2,58 $\pm$ 0,15 ^{df}	2,50-2,65
Kombine-20	2,46 $\pm$ 0,09 ^h	2,42-2,51

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,002$; b: $p=0,04$; c: $p<0,001$; d: $p=0,03$; e: $p<0,001$; f: $p<0,001$; g: $p<0,001$; h: $p=0,003$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal nazal-kulak uzunluk lmleri Tablo 4.54’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer kombine-20 grubunda ($2,89 \pm 0,16$), en yüksek ortalama değer DMA-10 grubunda ($3,08 \pm 0,65$) saptanmıştır. Kontrol ve sham kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.55’te gösterilmiştir.

Tablo 4.54. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Nazal-Kulak Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	3,07 $\pm$ 0,29	2,94-3,21	-	1,00
Sham Kontrol	3,02 $\pm$ 0,11	2,97-3,07	1,00	-
DMA-10	3,08 $\pm$ 0,65	2,81-3,36	1,00	0,99
DMA-20	3,04 $\pm$ 0,28	2,91-3,17	1,00	1,00
RF-10	2,92 $\pm$ 0,19	2,85-2,99	0,68	0,95
RF-20	2,94 $\pm$ 0,16	2,86-3,02	0,87	0,99
Kombine-10	3,04 $\pm$ 0,19	2,94-3,13	1,00	1,00
Kombine-20	2,89 $\pm$ 0,16	2,82-2,97	0,57	0,88

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması

Tablo 4.55. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Nazal-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Nazal-Kulak Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	3,07 $\pm$ 0,29	2,94-3,21
Sham Kontrol	3,02 $\pm$ 0,11	2,97-3,07
DMA-10	3,08 $\pm$ 0,65	2,81-3,36
DMA-20	3,04 $\pm$ 0,28	2,91-3,17
RF-10	2,92 $\pm$ 0,19	2,85-2,99
RF-20	2,94 $\pm$ 0,16	2,86-3,02
Kombine-10	3,04 $\pm$ 0,19	2,94-3,13
Kombine-20	2,89 $\pm$ 0,16	2,82-2,97

SD: Standart sapma

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal çene-kulak uzunluk ölçümleri Tablo 4.56’te gösterilmiştir. En düşük ortalama değer DMA-10 grubunda (3,19 $\pm$ 0,19), en yüksek ortalama değer kontrol grubunda (3,53 $\pm$ 0,36) saptanmıştır. Kontrol grubu ile sham kontrol, DMA-10, RF-10, RF-20 ve kombine-20 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken sham kontrol grubu diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.57’de gösterilmiştir.

Tablo 4.56. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal ene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal ene-Kulak Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değer	p2 değer
Kontrol	3,53 $\pm$ 0,36	3,36-3,70	-	0,04*
Sham Kontrol	3,26 $\pm$ 0,16	3,19-3,34	0,04*	-
DMA-10	3,19 $\pm$ 0,19	3,11-3,27	0,001*	0,98
DMA-20	3,40 $\pm$ 0,45	3,20-3,60	0,79	0,74
RF-10	3,24 $\pm$ 0,20	3,16-3,32	0,008*	1,00
RF-20	3,25 $\pm$ 0,24	3,13-3,36	0,02*	1,00
Kombine-10	3,33 $\pm$ 0,25	3,21-3,45	0,32	0,99
Kombine-20	3,24 $\pm$ 0,22	3,13-3,34	0,01*	1,00

SD: Standart sapma; p1 Değer: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değer: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.57. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal ene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal ene-Kulak Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	3,53 $\pm$ 0,36 ^{abcde}	3,36-3,70
Sham Kontrol	3,26 $\pm$ 0,16 ^a	3,19-3,34
DMA-10	3,19 $\pm$ 0,19 ^b	3,11-3,27
DMA-20	3,40 $\pm$ 0,45	3,20-3,60
RF-10	3,24 $\pm$ 0,20 ^c	3,16-3,32
RF-20	3,25 $\pm$ 0,24 ^d	3,13-3,36
Kombine-10	3,33 $\pm$ 0,25	3,21-3,45
Kombine-20	3,24 $\pm$ 0,22 ^e	3,13-3,34

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,04$; b: $p=0,001$; c: $p=0,008$; d: $p=0,02$; e: $p=0,01$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal burun uzunluk lmleri Tablo 4.58’de gösterilmiştir. En düşük ortalama değer kombine-20 grubunda ($8,10 \pm 0,62$), en yüksek ortalama değer DMA-10 grubunda ($11,73 \pm 1,59$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile DMA-10 ve RF-10 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10, DMA-20 ve RF-10 grupları arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.59’da gösterilmiştir.

Tablo 4.58. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Burun Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Burun Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	8,90 $\pm$ 1,22	8,34-9,45	-	1,00
Sham Kontrol	8,86 $\pm$ 1,05	8,37-9,36	1,00	-
DMA-10	11,73 $\pm$ 1,59	11,06-12,41	<0,001*	<0,001*
DMA-20	10,34 $\pm$ 2,76	9,12-11,57	0,054	0,04*
RF-10	11,69 $\pm$ 1,78	11,02-12,36	<0,001*	<0,001*
RF-20	8,46 $\pm$ 1,14	7,93-9,00	0,98	0,99
Kombine-10	8,38 $\pm$ 0,95	7,93-8,82	0,96	0,97
Kombine-20	8,10 $\pm$ 0,62	7,81-8,38	0,70	0,76

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.59. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Burun Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	8,90 $\pm$ 1,22 ^{ab}	8,34-9,45
Sham Kontrol	8,86 $\pm$ 1,05 ^{cde}	8,37-9,36
DMA-10	11,73 $\pm$ 1,59 ^{acfg}	11,06-12,41
DMA-20	10,34 $\pm$ 2,76 ^{dijk}	9,12-11,57
RF-10	11,69 $\pm$ 1,78 ^{beilmno}	11,02-12,36
RF-20	8,46 $\pm$ 1,14 ^{fjm}	7,93-9,00
Kombine-10	8,38 $\pm$ 0,95 ^{gkn}	7,93-8,82
Kombine-20	8,10 $\pm$ 0,62 ^{hlo}	7,81-8,38

SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p < 0,001$; b: $p < 0,001$; c: $p < 0,001$; d: $p = 0,04$; e: $p < 0,001$; f: $p < 0,001$; g: $p < 0,001$; h: $p < 0,001$; i: $p = 0,04$; j: $p = 0,003$; k: $p = 0,002$; l: $p < 0,001$; m: $p < 0,001$; n: $p < 0,001$; o: $p < 0,001$

Fetal baş-kuyruk uzunluğuna göre standardize edilmiş fetal çene uzunluk ölçümleri Tablo 4.60'da gösterilmiştir. En düşük ortalama değer kombine-20 grubunda ($7,03 \pm 0,59$), en yüksek ortalama değer DMA-10 grubunda ($8,72 \pm 2,87$) saptanmıştır. Kontrol grubu ile DMA-10 grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunurken sham kontrol grubu ile DMA-10 grubu arasında istatiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Tüm grupların birbiri ile karşılaştırılması Tablo 4.61'de gösterilmiştir.

Tablo 4.60. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Çene Uzunluğu (mm)				
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı	p1 Değeri	p2 değeri
Kontrol	7,35 $\pm$ 0,83	6,97-7,73	-	1,00
Sham Kontrol	7,15 $\pm$ 0,48	6,92-7,37	1,00	-
DMA-10	8,72 $\pm$ 2,87	7,51-9,93	0,03*	0,008*
DMA-20	8,23 $\pm$ 1,15	7,72-8,75	0,45	0,20
RF-10	8,29 $\pm$ 1,57	7,70-8,88	0,28	0,10
RF-20	7,43 $\pm$ 0,76	7,07-7,79	1,00	0,99
Kombine-10	7,38 $\pm$ 0,81	7,00-7,76	1,00	1,00
Kombine-20	7,03 $\pm$ 0,59	6,76-7,30	0,99	1,00

SD: Standart sapma; p1 Değeri: Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; p2 Değeri: Sham kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılması; *: İstatiksel olarak anlamlı değerler, $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 34.61. Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğuna Göre Standardize Edilmiş Fetal Çene-Kulak Uzunluğunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Fetal Baş-Kuyruk Uzunluğu/ Fetal Çene Uzunluğu (mm)		
Gruplar	Ortalama $\pm$ SD	%95 Dağılım Aralığı
Kontrol	7,35 $\pm$ 0,83 ^a	6,97-7,73
Sham Kontrol	7,15 $\pm$ 0,48 ^b	6,92-7,37
DMA-10	8,72 $\pm$ 2,87 ^{abcd}	7,51-9,93
DMA-20	8,23 $\pm$ 1,15	7,72-8,75
RF-10	8,29 $\pm$ 1,57 ^c	7,70-8,88
RF-20	7,43 $\pm$ 0,76	7,07-7,79
Kombine-10	7,38 $\pm$ 0,81 ^c	7,00-7,76
Kombine-20	7,03 $\pm$ 0,59 ^{de}	6,76-7,30

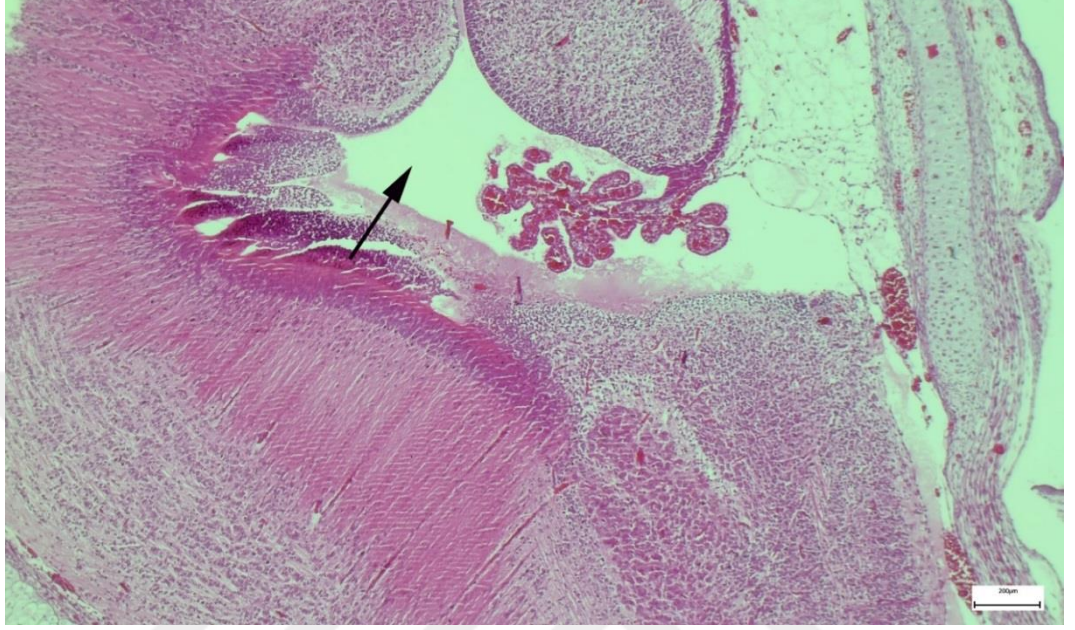
SD: Standart sapma; Post Hoc analizine göre a: $p=0,03$; b: $p=0,008$; c: $p=0,04$; d: $p=0,002$; e: $p=0,04$

4.2. Fetal Dokuların Histopatolojik Bulguları

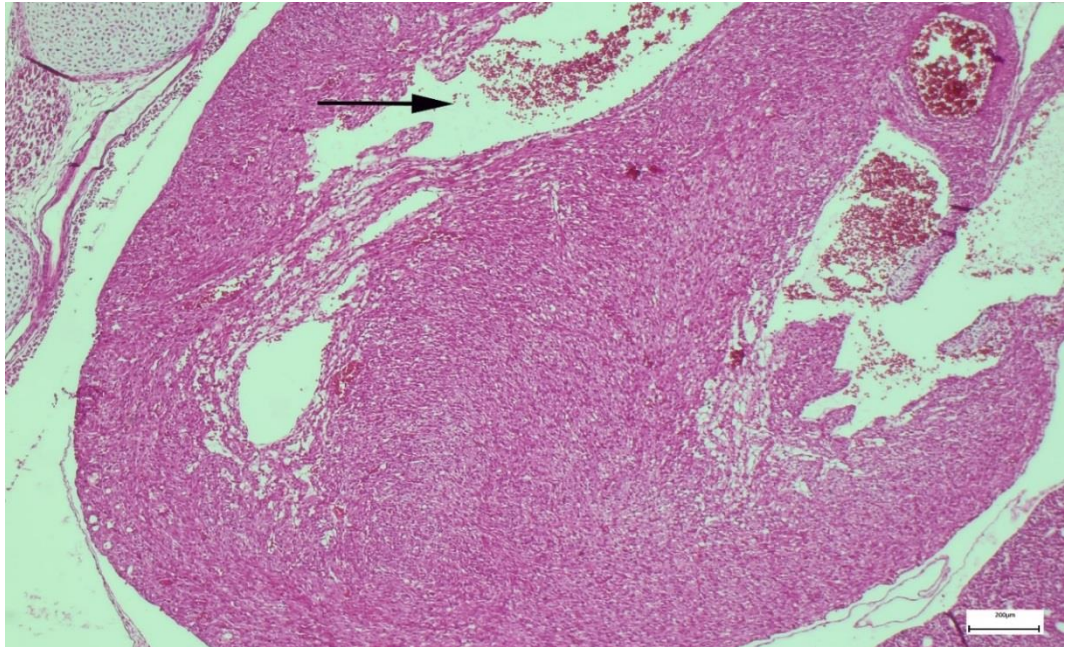
Histerotomi sırasında alınan fetüslerin beyin ve iç organ dokuları histopatolojik olarak incelendi. Organların histopatolojik incelemesinde kontrol ve sham grubundaki fetüslerin hiçbir organında patolojik değişiklik saptanmadı. DMA10, DMA20, RF10 ve RF20 gruplarında da fetal organlar normal görünümeydi. Ancak; kombine 10 grubunda hafif, kombine 20 grubunda ise biraz daha belirgin özellikle birer fetüsün beyinlerinde küçük kanama odakları dikkati çekti.

Kontrol Grubu Histopatoloji Bulguları

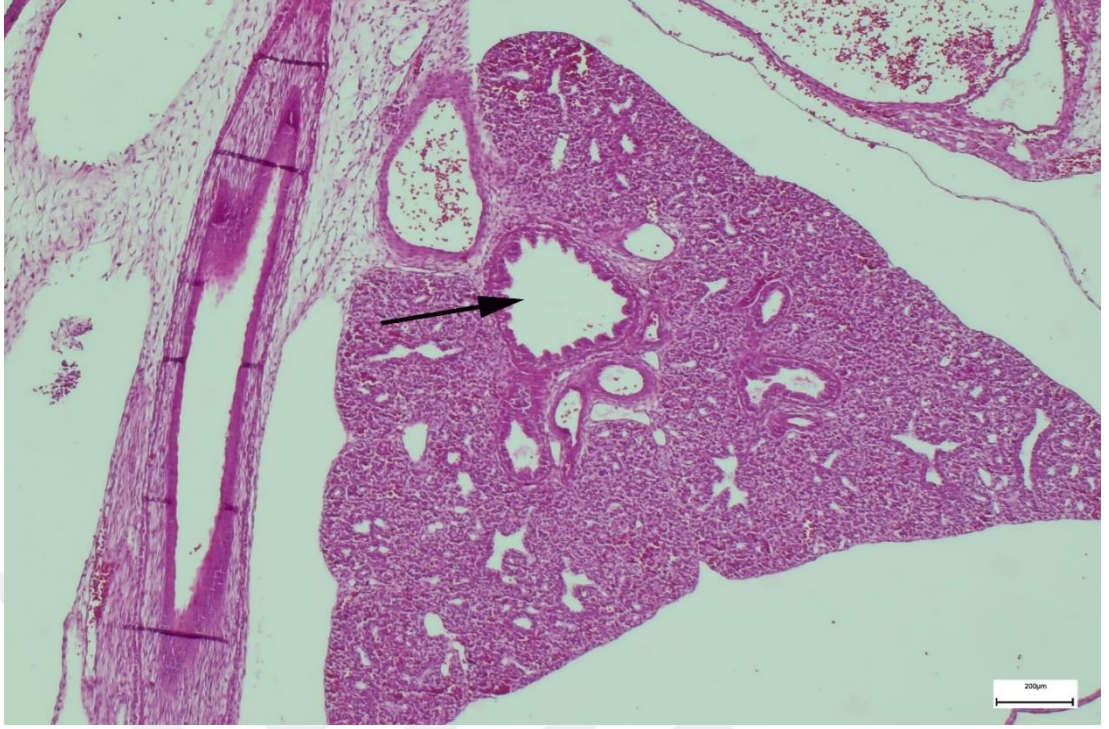
Kontrol grubunda tüm fetüslerde normal doku histolojisi dikkati çekti (Şekil 4.1-4.6).



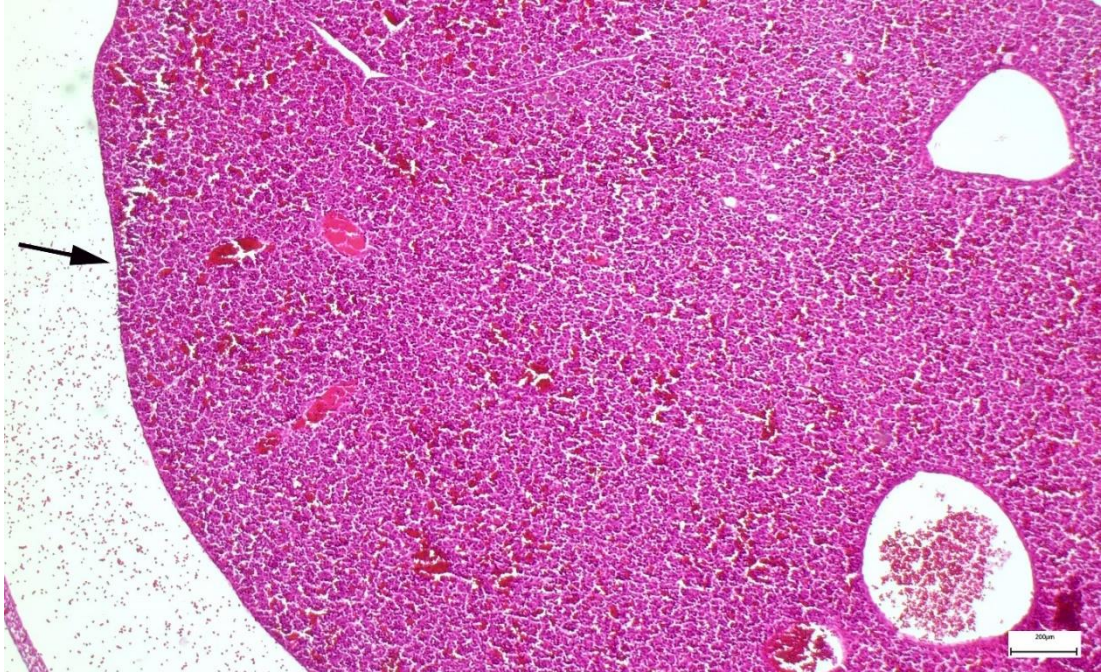
Şekil 4.1. Kontrol grubundaki bir fetüste normal beyin yapısı ve ventrikülün görünümü (oklar), HE, bar=200µm.



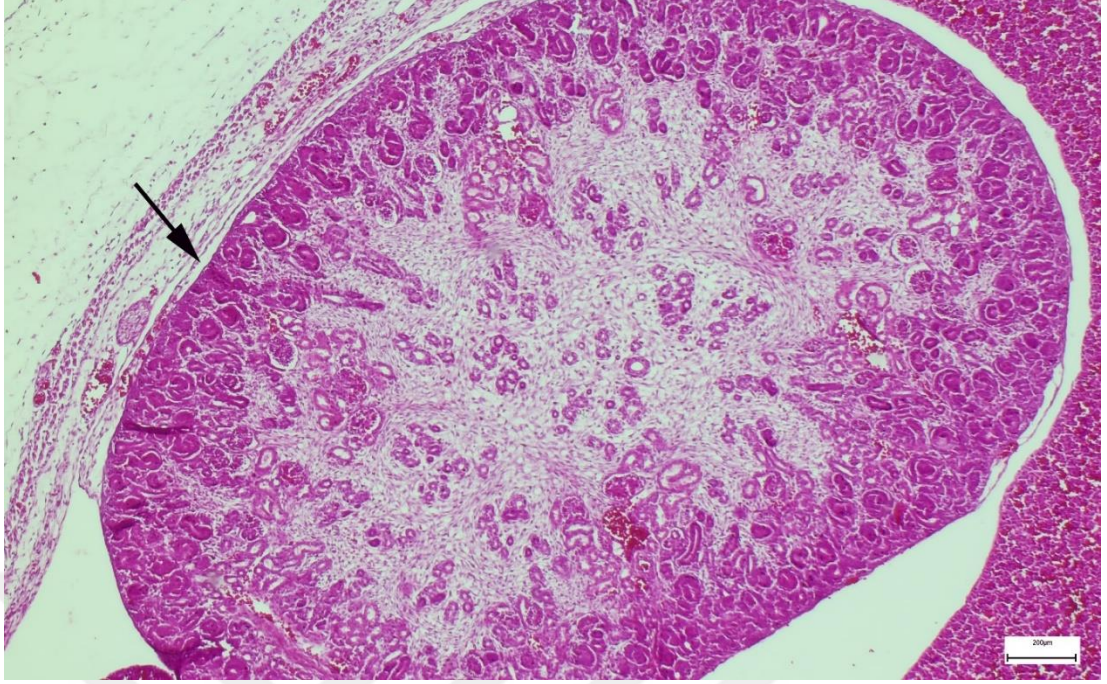
Şekil 4.2. Kontrol grubunda bir fetüste normal kalp yapısı, ventrikül boşluğu (ok), HE, bar=200µm.



Şekil 4.3. Kontrol grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğerinin görünümü, bronş (ok), HE, bar=200µm.



Şekil 4.4. Kontrol grubunda bir fetüste normal karaciğer (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



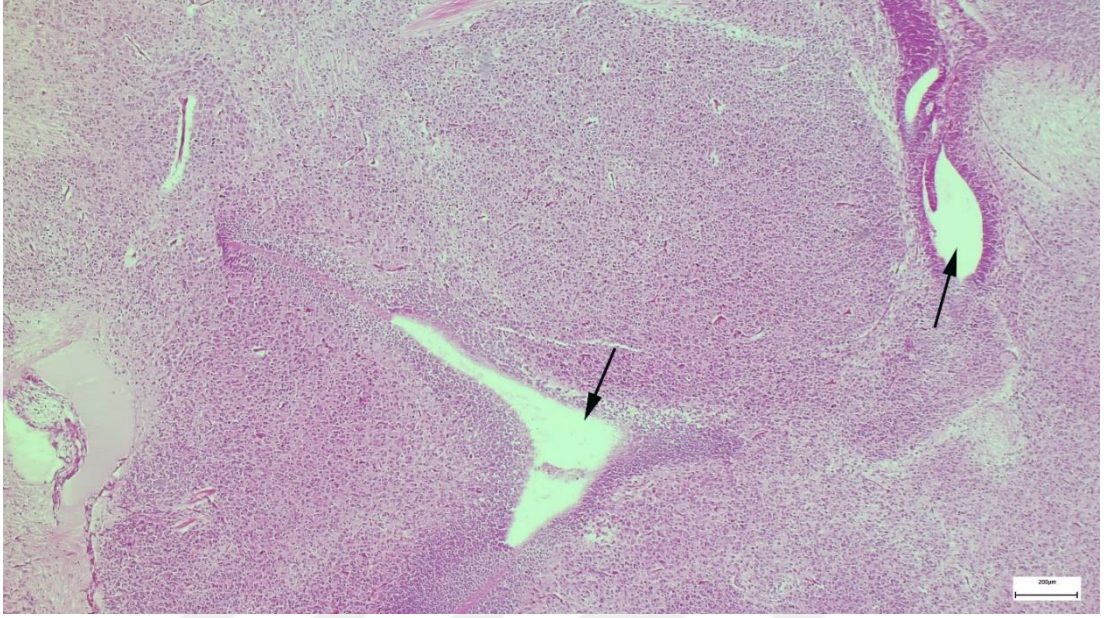
Şekil 4.5. Kontrol grubundaki bir fetüste normal görünümde böbrek (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



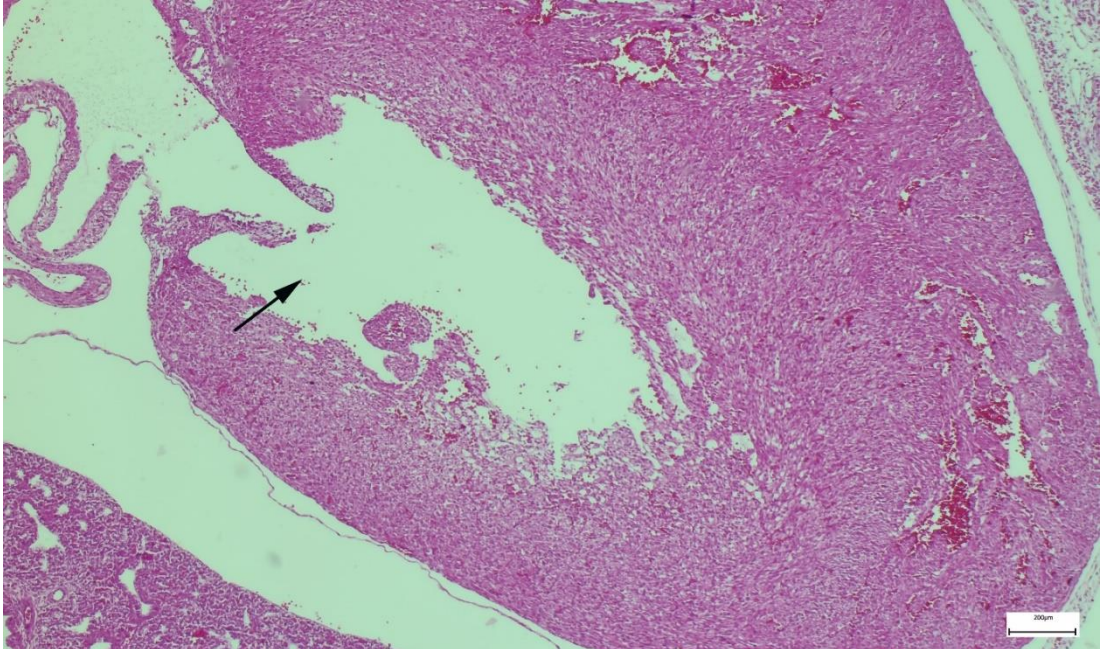
Şekil 4.6. Kontrol grubunda bir fetüste normal bağırsak (oklar) ve pankreasının (ok başı) görünüşleri, HE, bar=200µm.

Sham Grubu Histopatoloji Bulguları

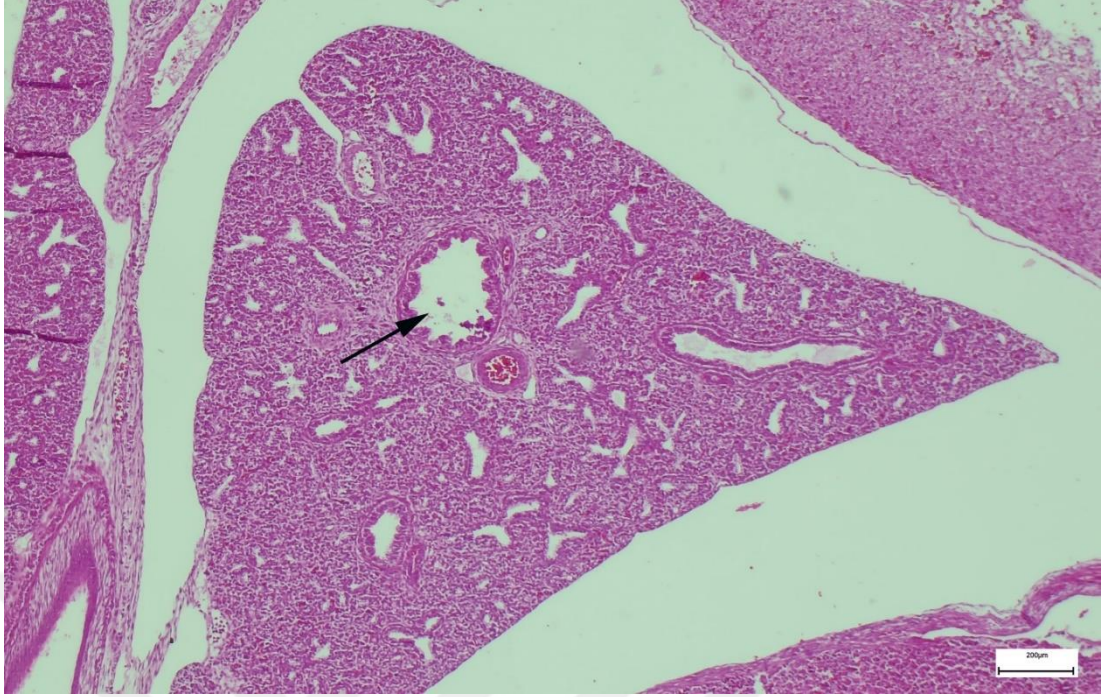
Cihaza konulan ancak cihazın çalışmadığı sham grubunda tüm fetüslerde normal doku histolojisi dikkati çekti (Şekil 4.7-4.12).



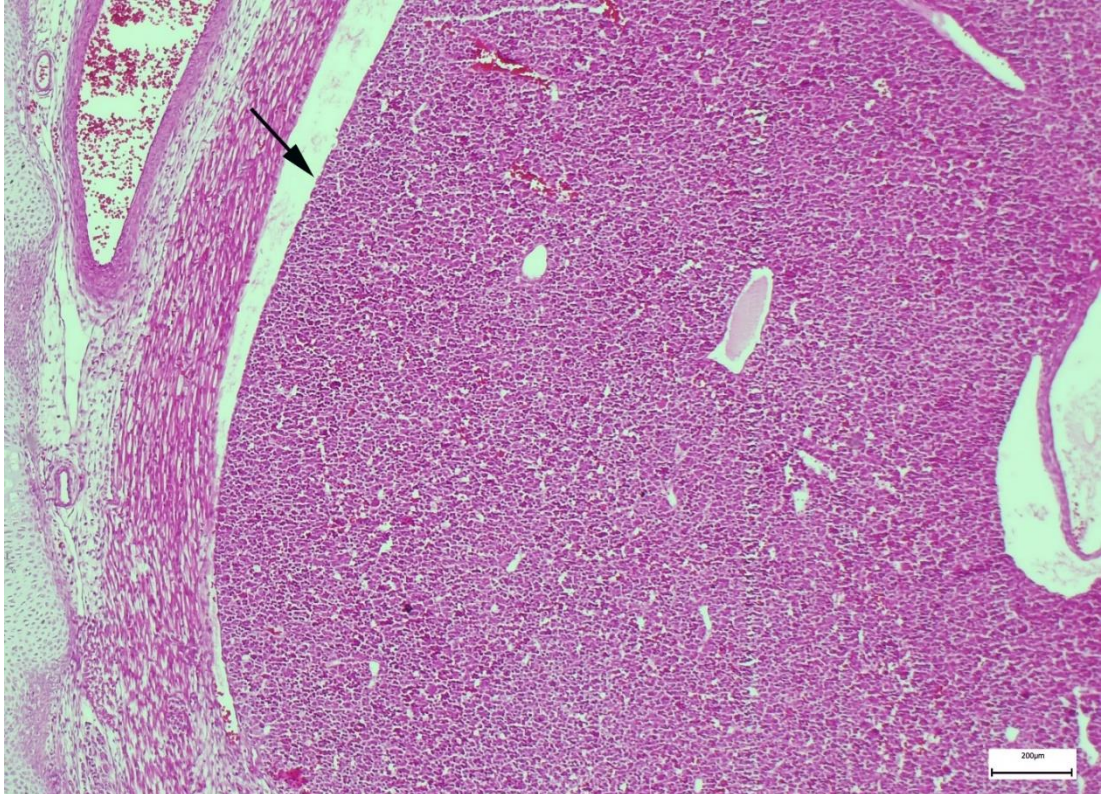
Şekil 4.7. Sham grubundaki bir fetüsün normal görünümdeki beyin yapısı ve ventriküller (oklar), HE, bar=200µm.



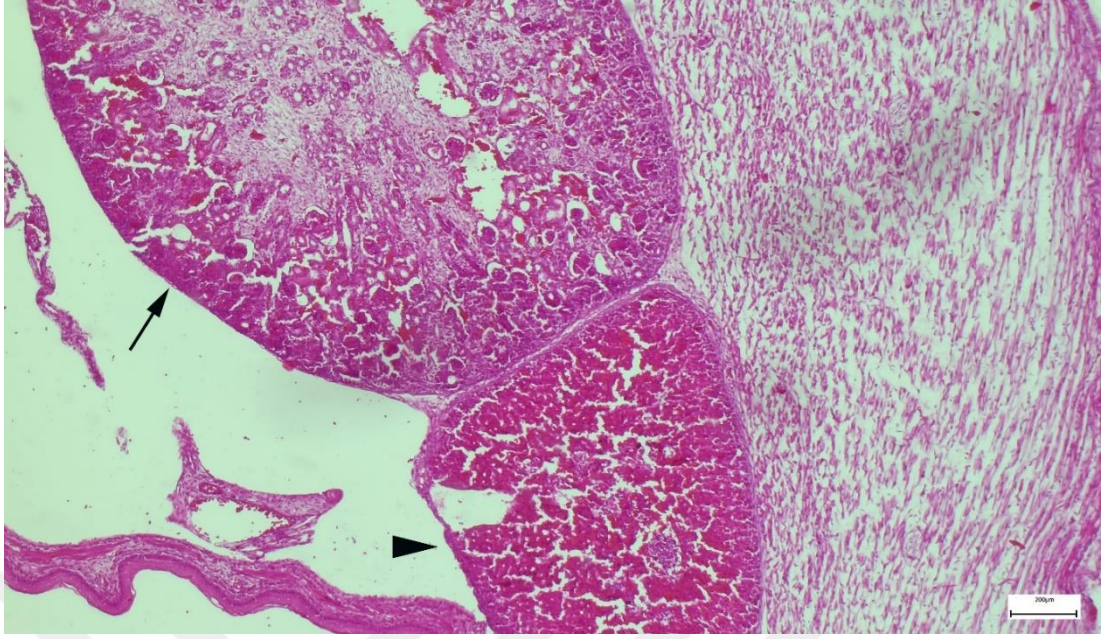
Şekil 4.8. Sham grubunda bir fetüsün normal kalbinin görünümü, ventrikül boşluğu (ok), HE, bar=200µm.



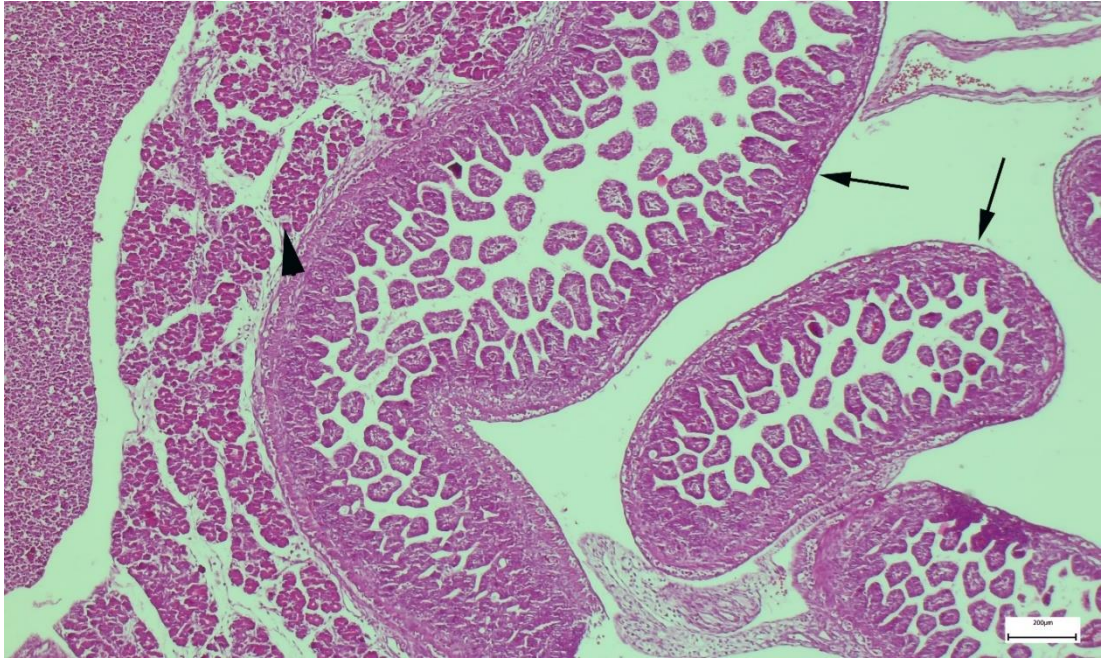
Şekil 4.9. Sham grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğerinin görünümü, bronş (ok), HE, bar=200µm.



Şekil 4.10. Sham grubunda bir fetüsün normal karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



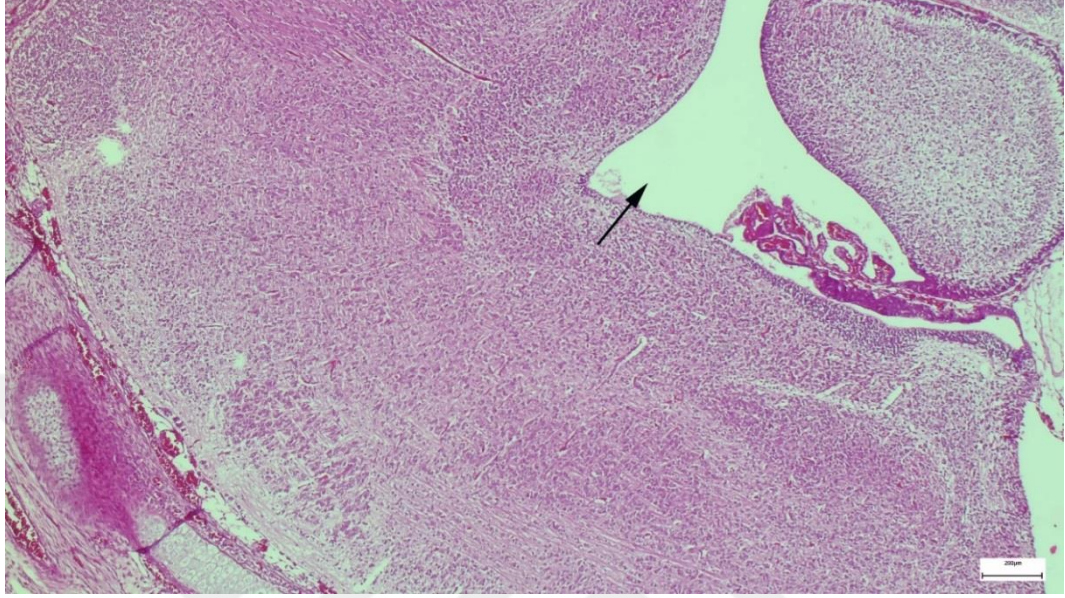
Şekil 4.11. Sham grubunda bir fetüsün normal görünümde böbrek (ok) ve adreni (ok başı), HE, bar=200µm.



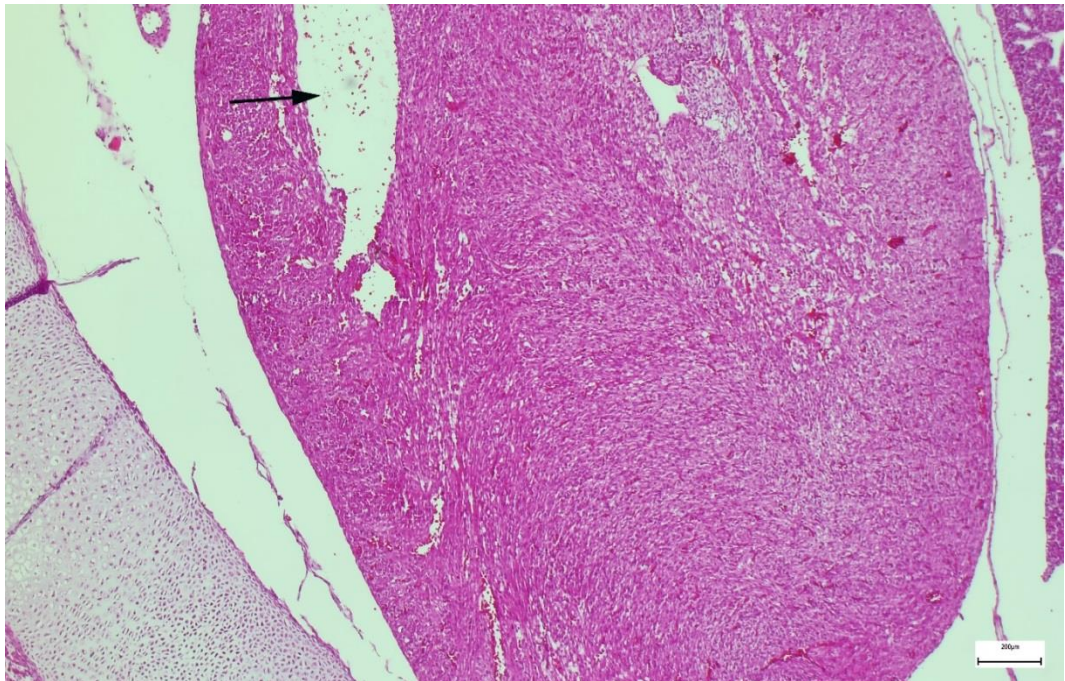
Şekil 4.12. Sham grubunda bir fetüsün normal bağırsak (oklar) ve pankreasının (ok başı) görünümü, HE, bar=200µm.

DMA 10 Grubu Histopatoloji Bulguları

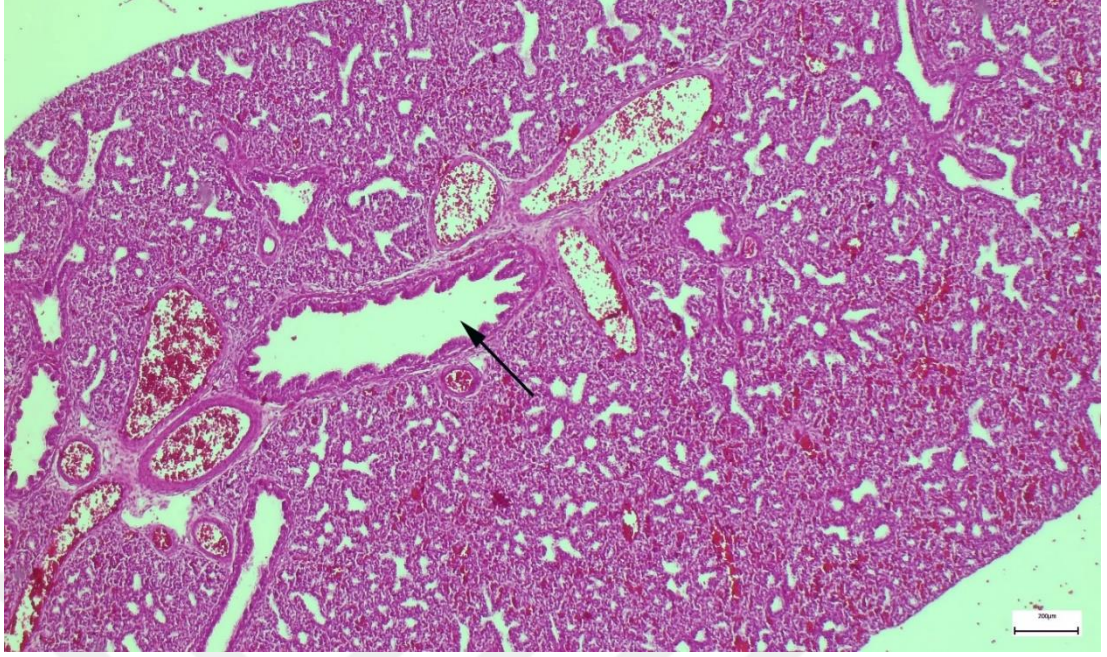
Bu gruptaki fetüslerin iç organlarında patolojik bulgu saptanmadı (Şekil 4.13-4.18).



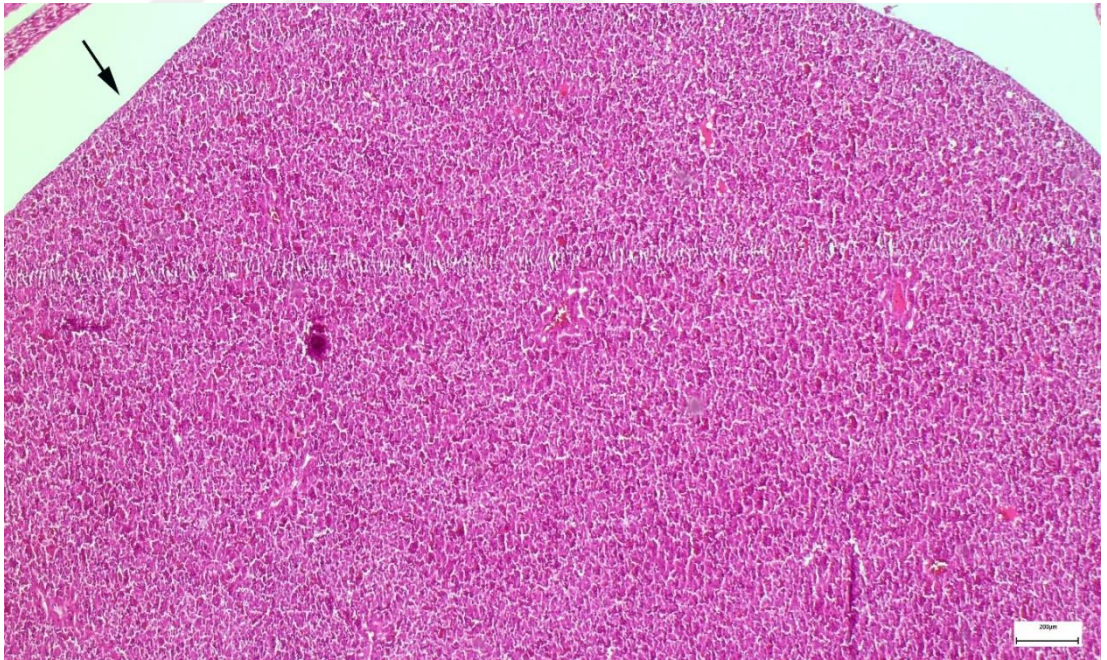
Şekil 4.13. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin dokusu ve ventrikül yapısı (ok), HE, bar=200µm.



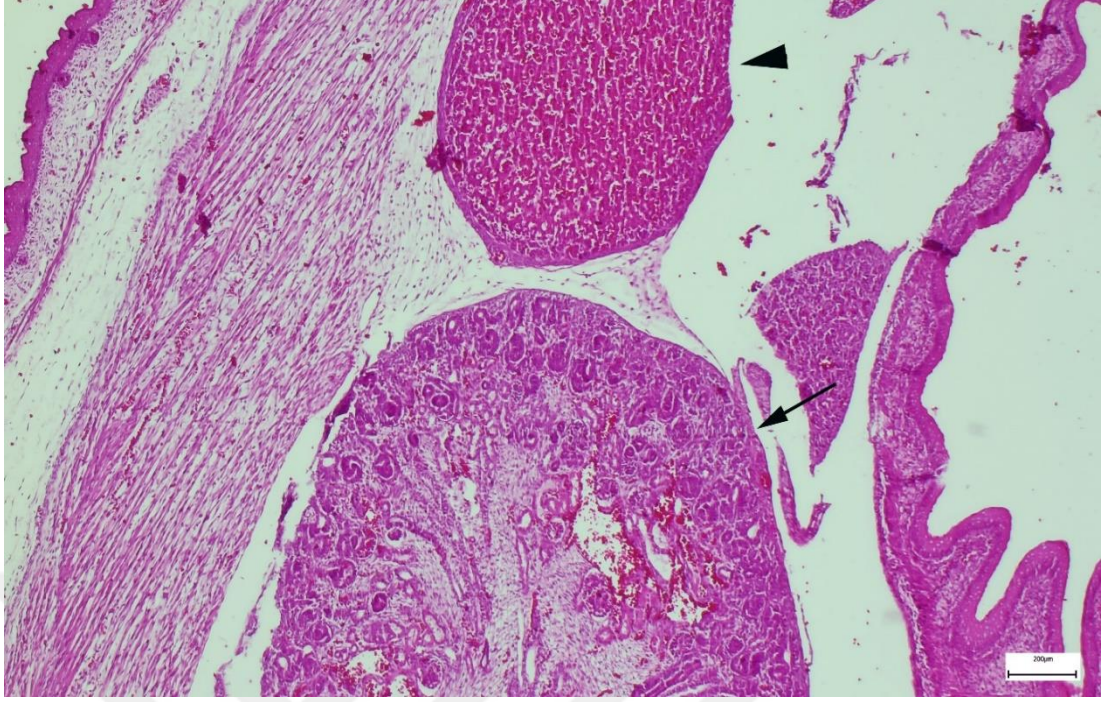
Şekil 4.14. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp dokusu ve ventrikül boşluğu (ok), HE, bar=200µm.



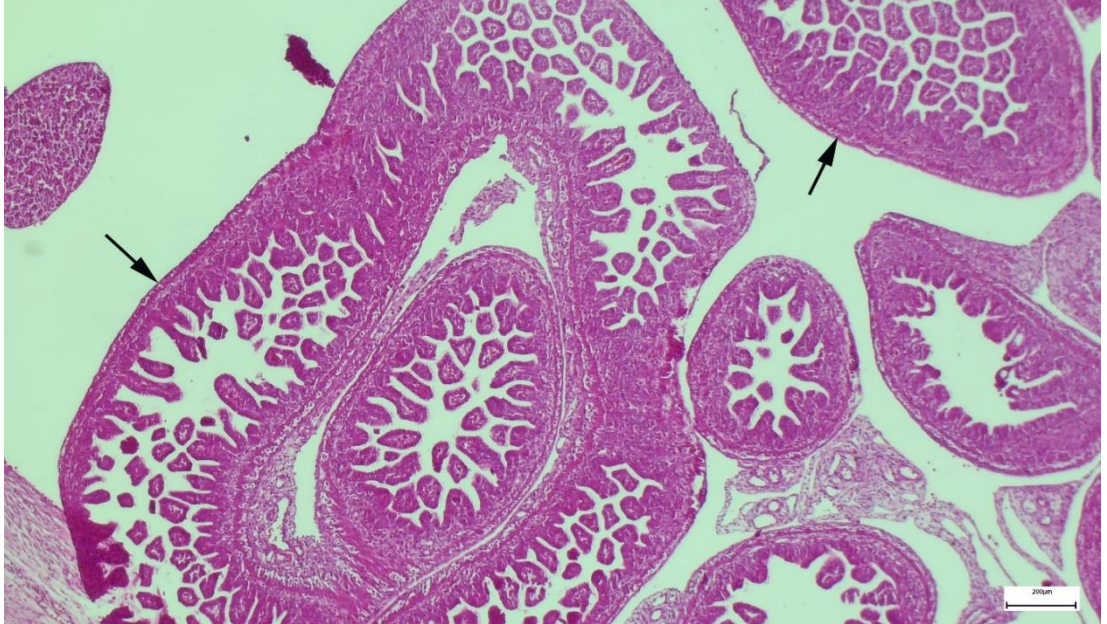
Şekil 4.15. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal akciğer dokusu ve bronş yapısı (ok), HE, bar=200µm.



Şekil 4.16. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde karaciğer yapısı (ok), HE, bar=200µm.



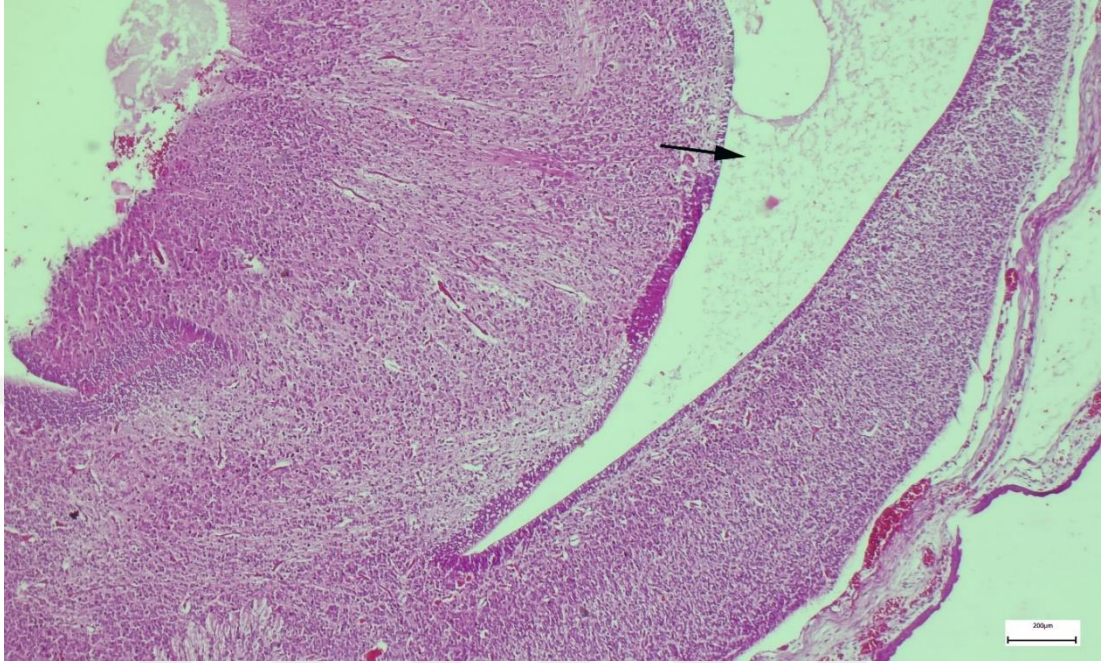
Şekil 4.17. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbrek (ok) ve aden dokusu (ok başı), HE, bar=200µm.



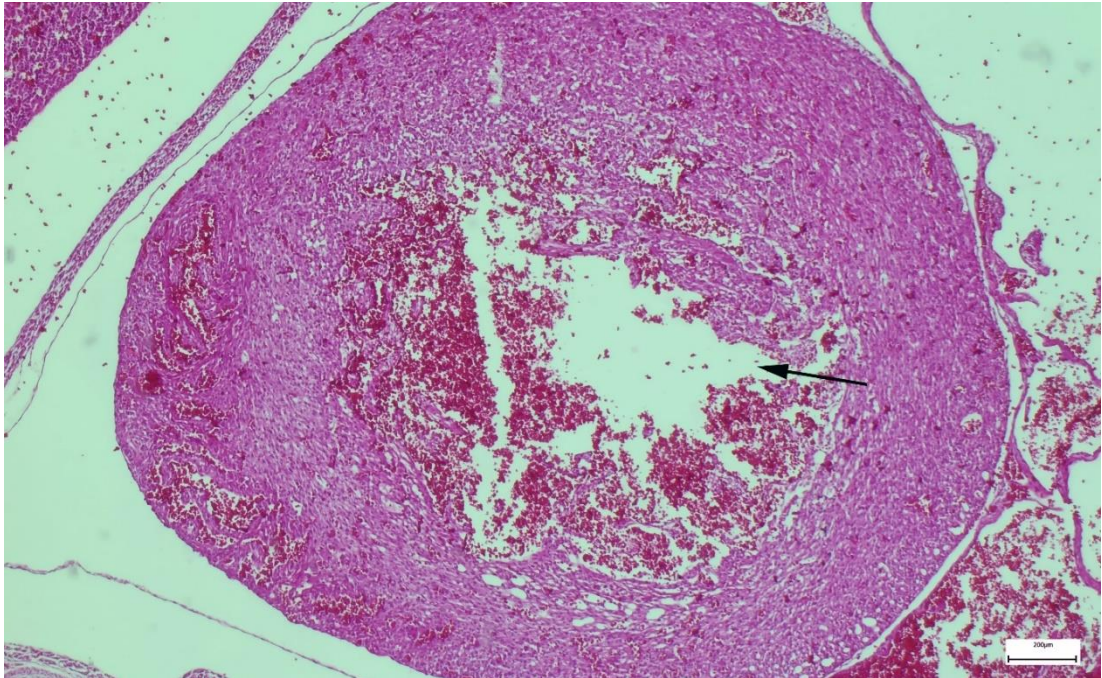
Şekil 4.18. DMA 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsaklarının (ok) görünümü, HE, bar=200µm.

DMA 20 Grubu Histopatoloji Bulguları

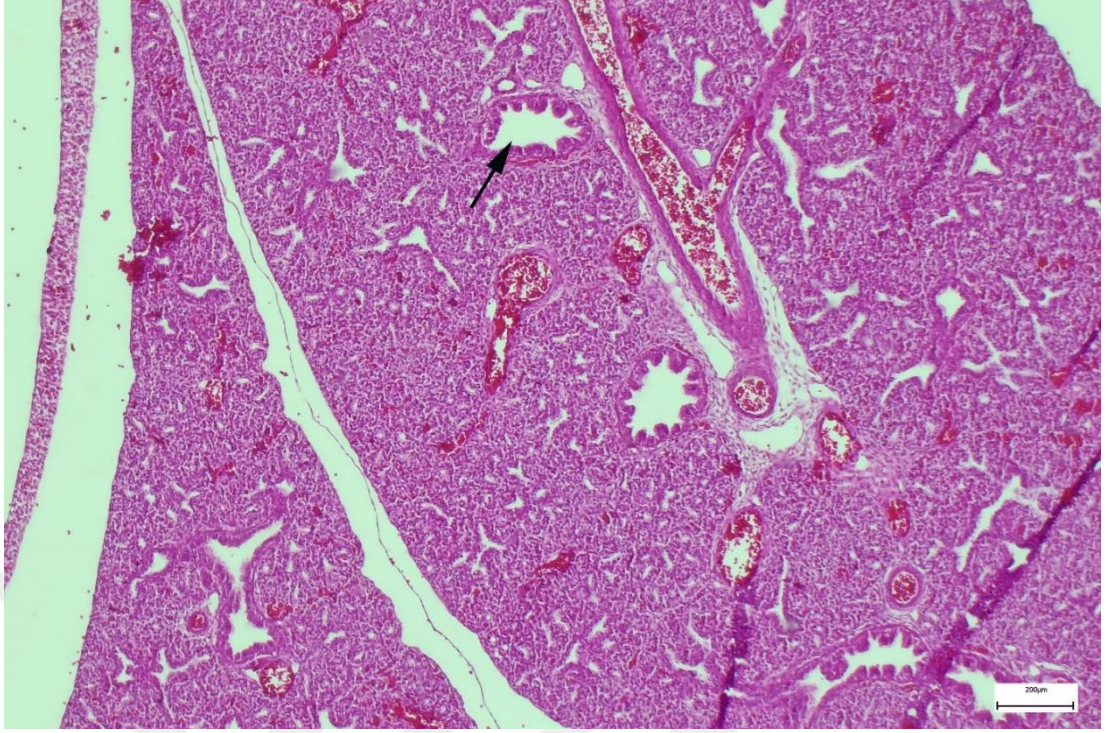
Bu gruptaki hiçbir fetüste iç organlarda patolojik bulgu saptanmadı (Şekil 4.19-4.24).



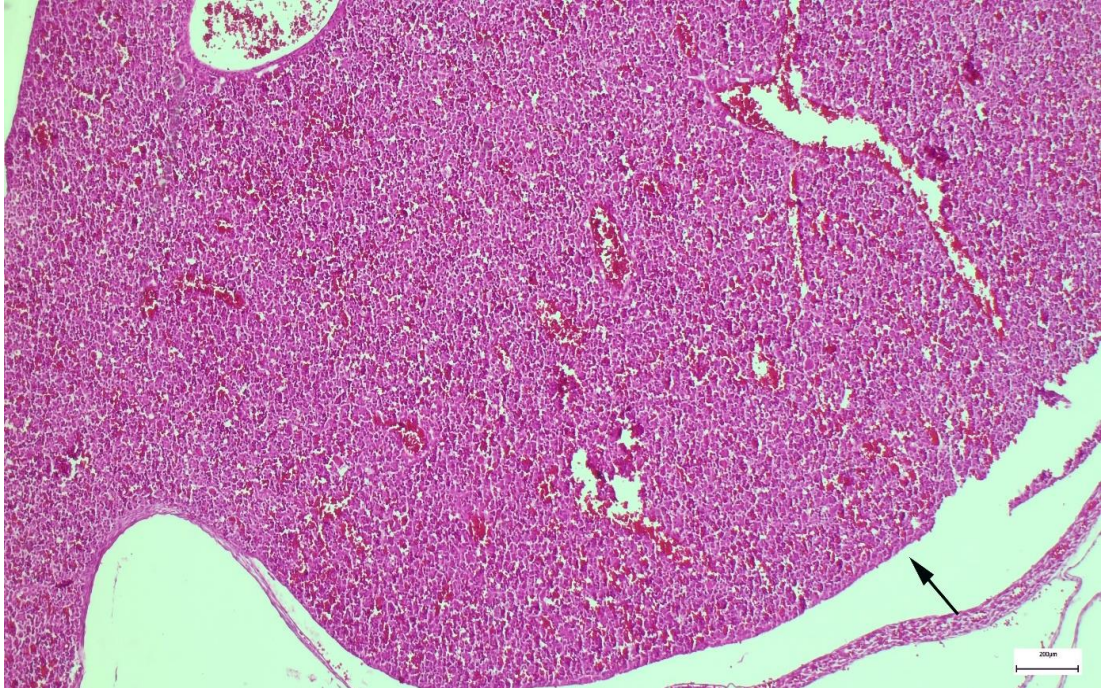
Şekil 4.19. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



Şekil 4.20. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül boşluğunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.21. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde akciğer yapısı ve bronşların (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.22. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



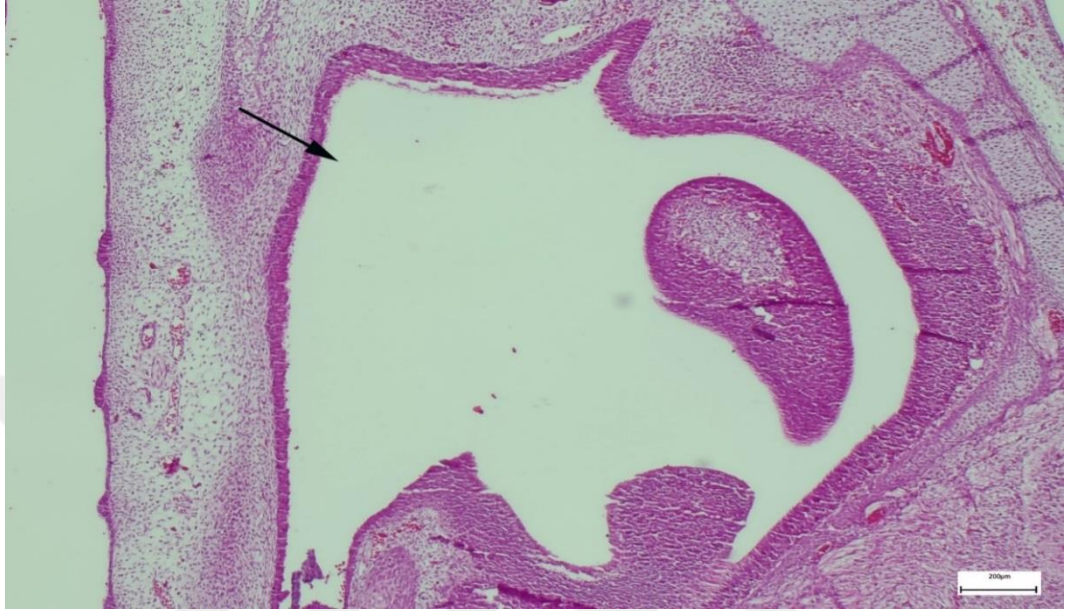
Şekil 4.23. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbrek (ok) ve adreninin (ok başı) yapısı, HE, bar=200µm.



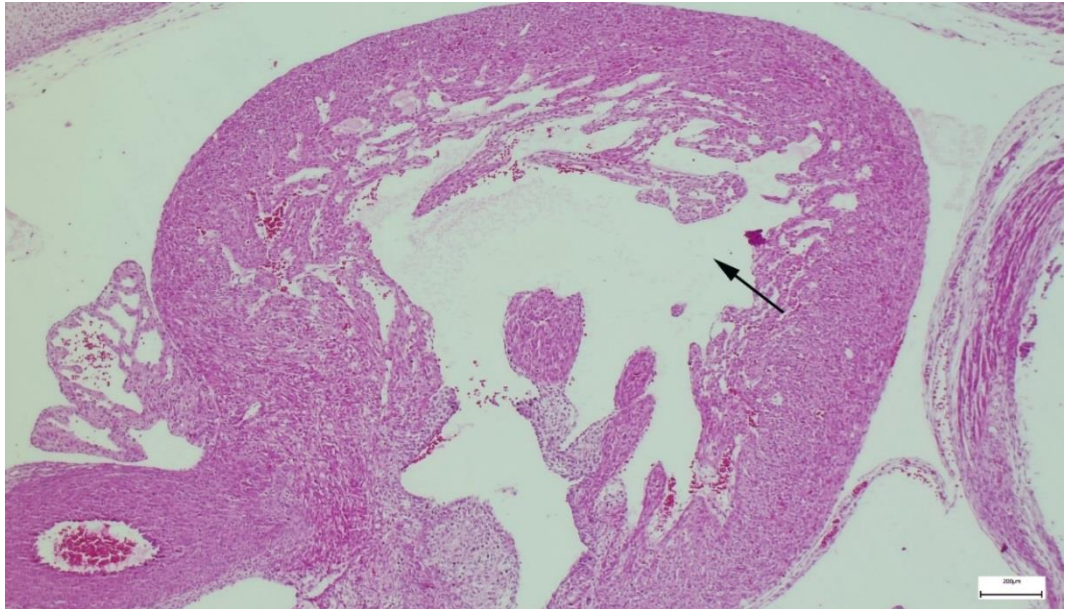
Şekil 4.24. DMA 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda bağırsaklarının (ok) görünümü, HE, bar=200µm.

RF 10 Grubu Histopatoloji Bulguları

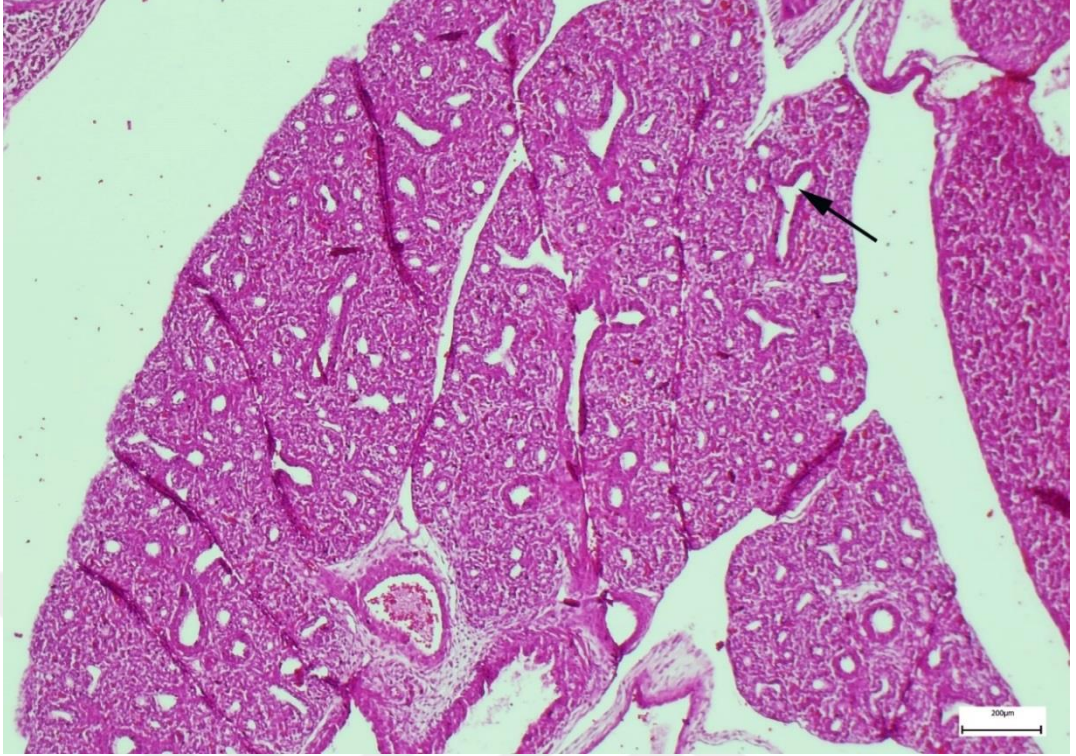
Bu gruptaki hiçbir fetüsün iç organlarda patolojik bulgu mevcut değildi (Şekil 4.25-4.30).



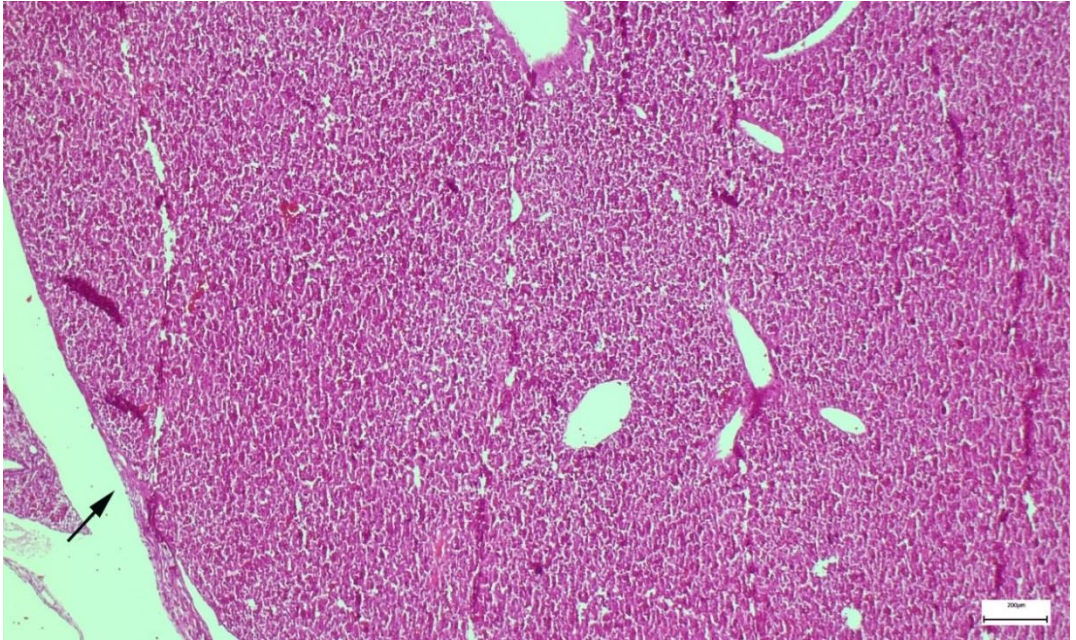
Şekil 4.25. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



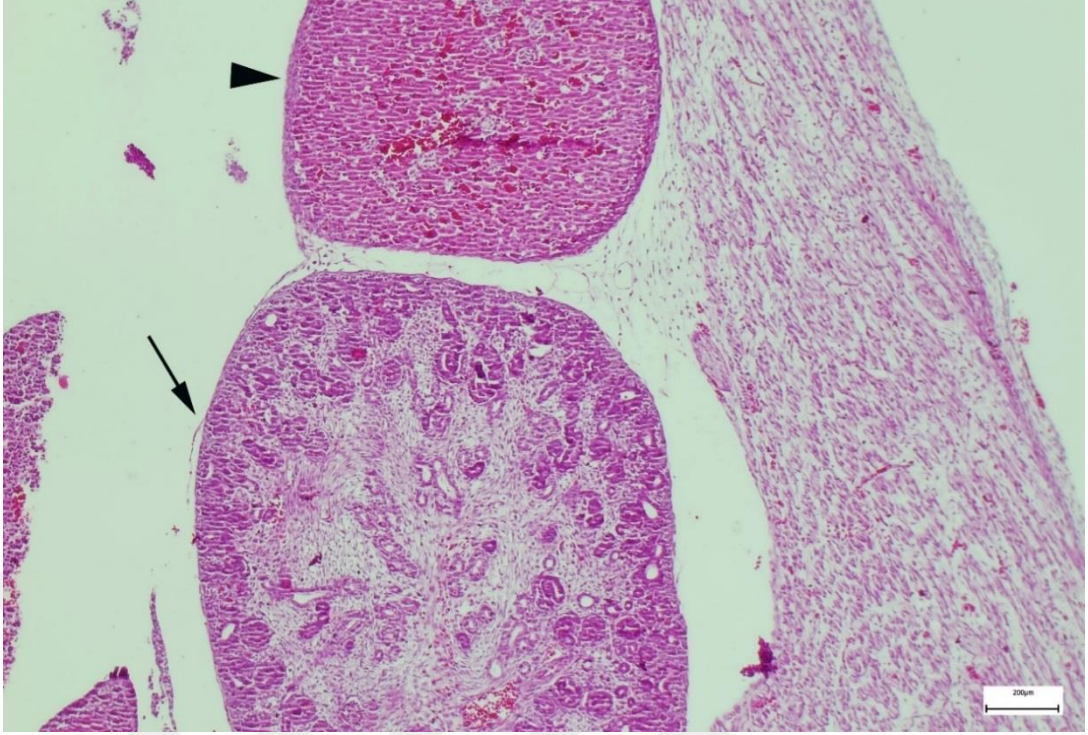
Şekil 4.26. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



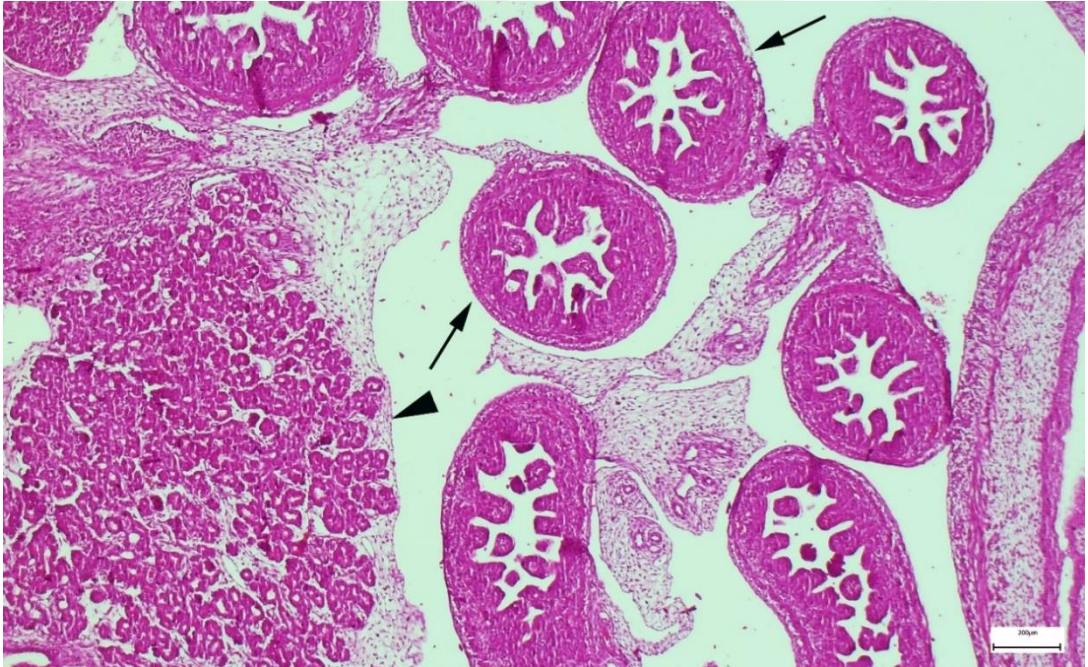
Şekil 14.27. RF 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşlarının (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.28. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde karaciğerinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



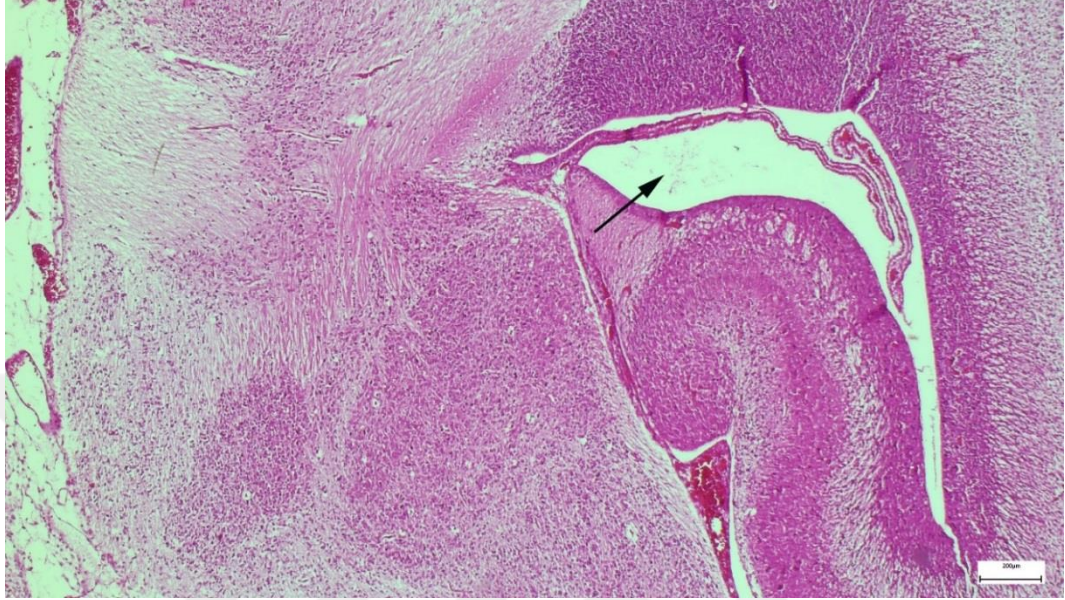
Şekil 4.29. RF 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda böbrek (ok) ve adreninin (ok başı) görünümü, HE, bar=200µm.



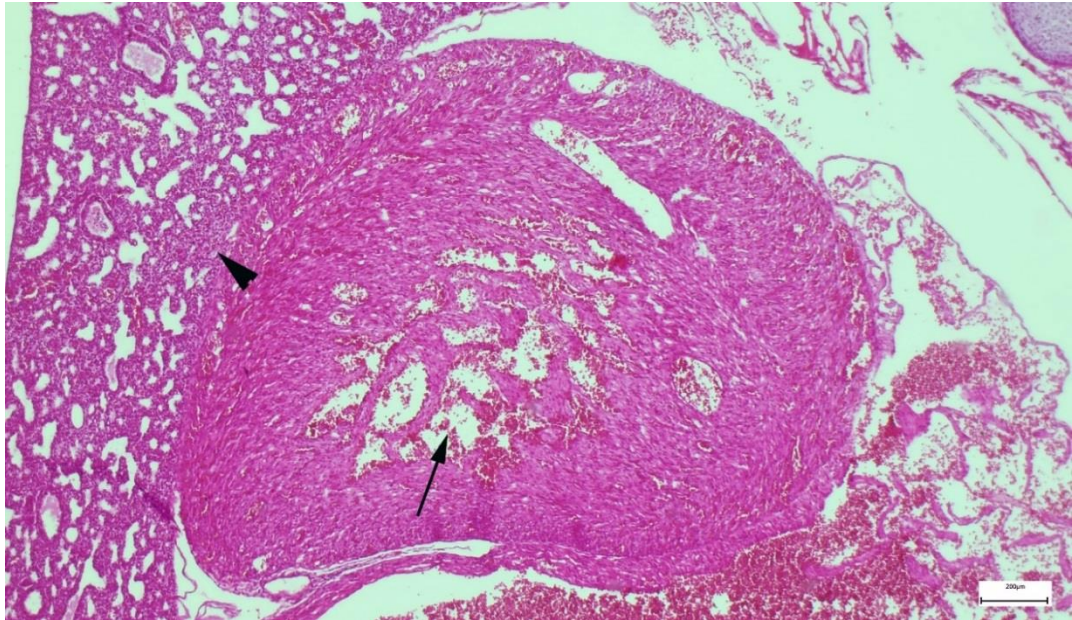
Şekil 4.30. RF 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak (oklar) ve pankreası (ok başı), HE, bar=200µm.

RF 20 Grubu Histopatoloji Bulguları

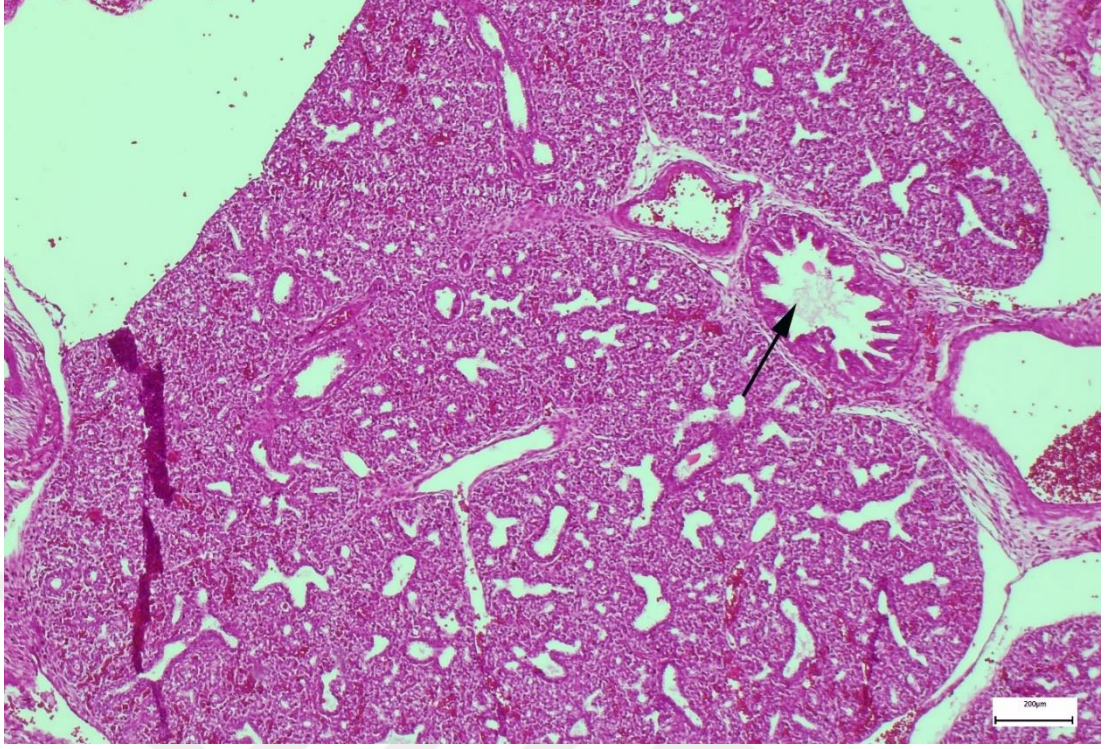
Bu gruptaki hiçbir fetüsün iç organlarda patolojik bulgu saptanmadı (Şekil 4.31-4.36)



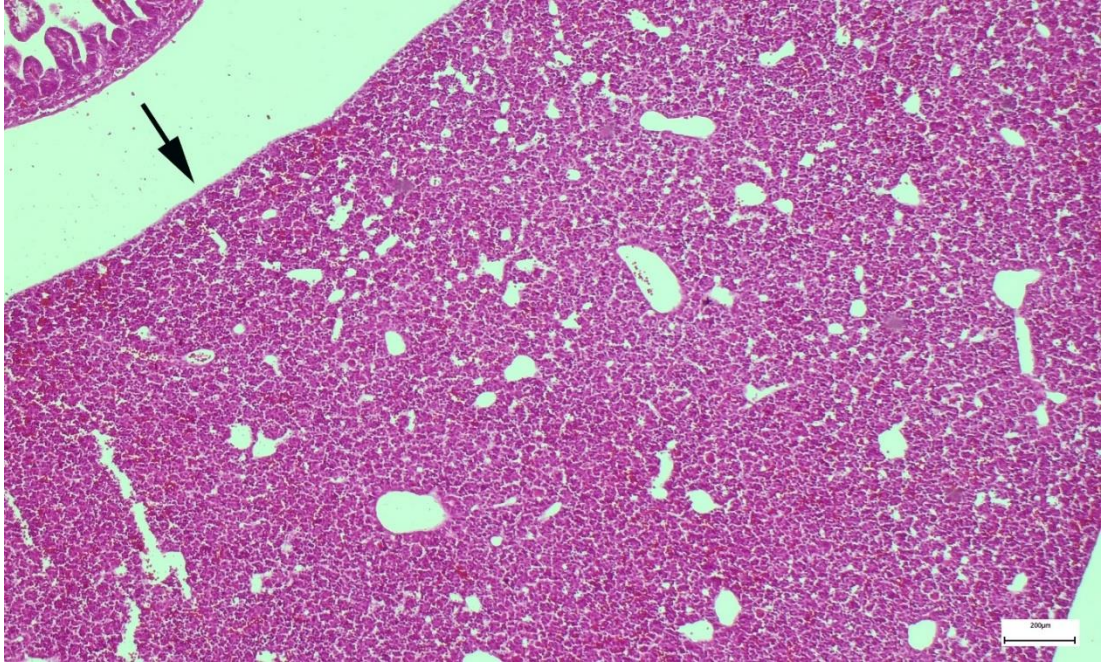
Şekil 4.31. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde beyin ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



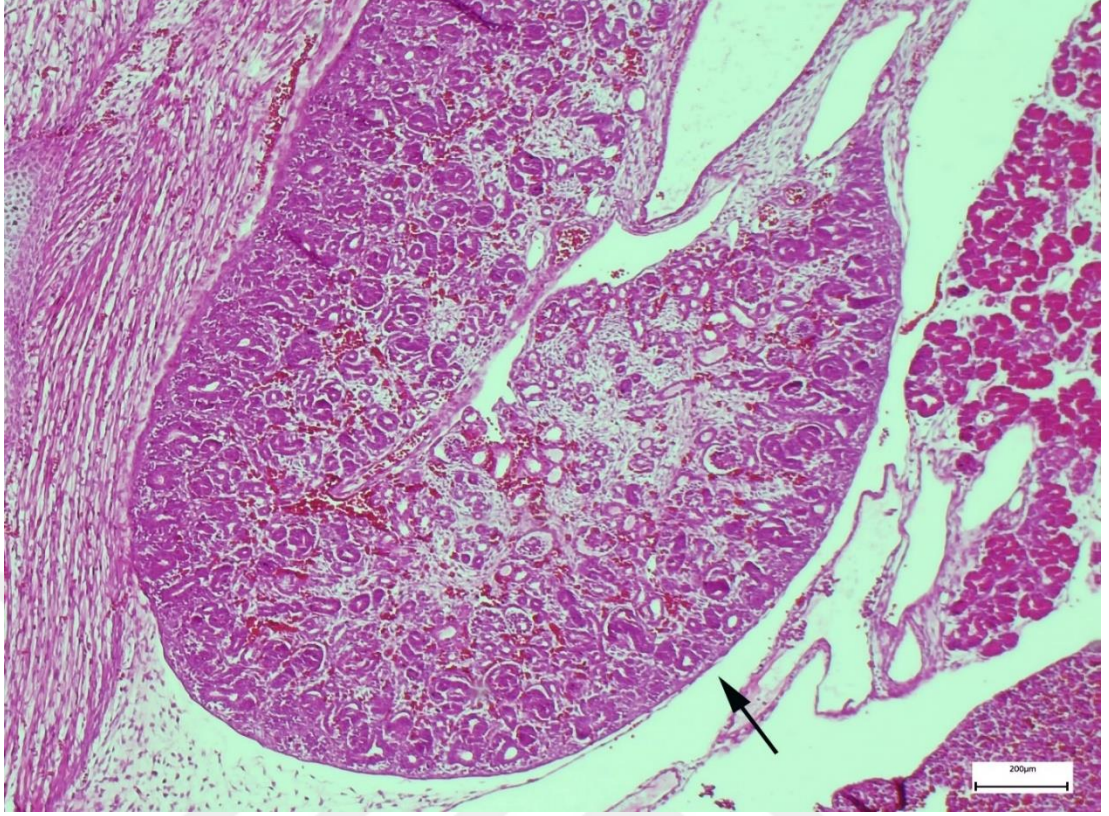
Şekil 4.32. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül (ok) yapısı, ile akciğeri (ok başı) HE, bar=200µm.



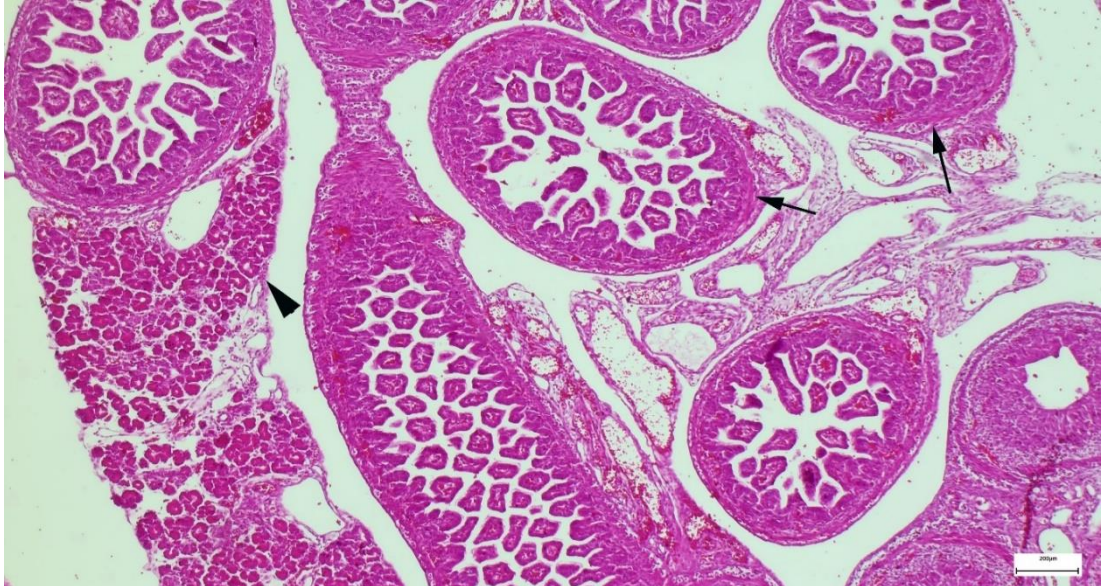
Şekil 4.33. RF 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.34. RF 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



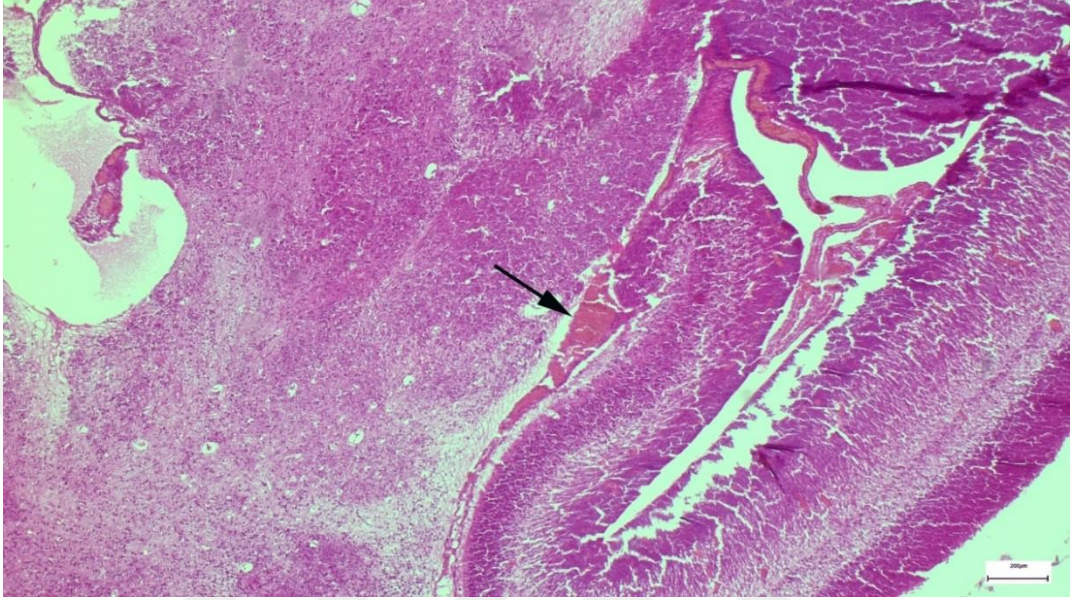
Şekil 4.35. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbreğinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



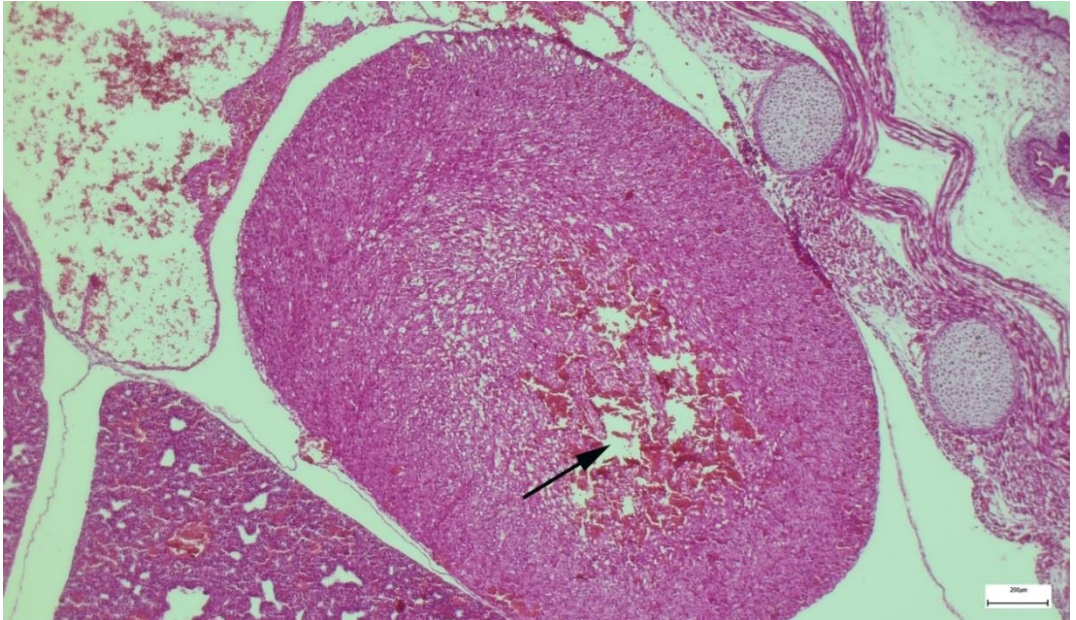
Şekil 4.36. RF 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak ve pankreasının (ok) yapısı, HE, bar=200µm.

Kombine 10 Grubu Histopatoloji Bulguları

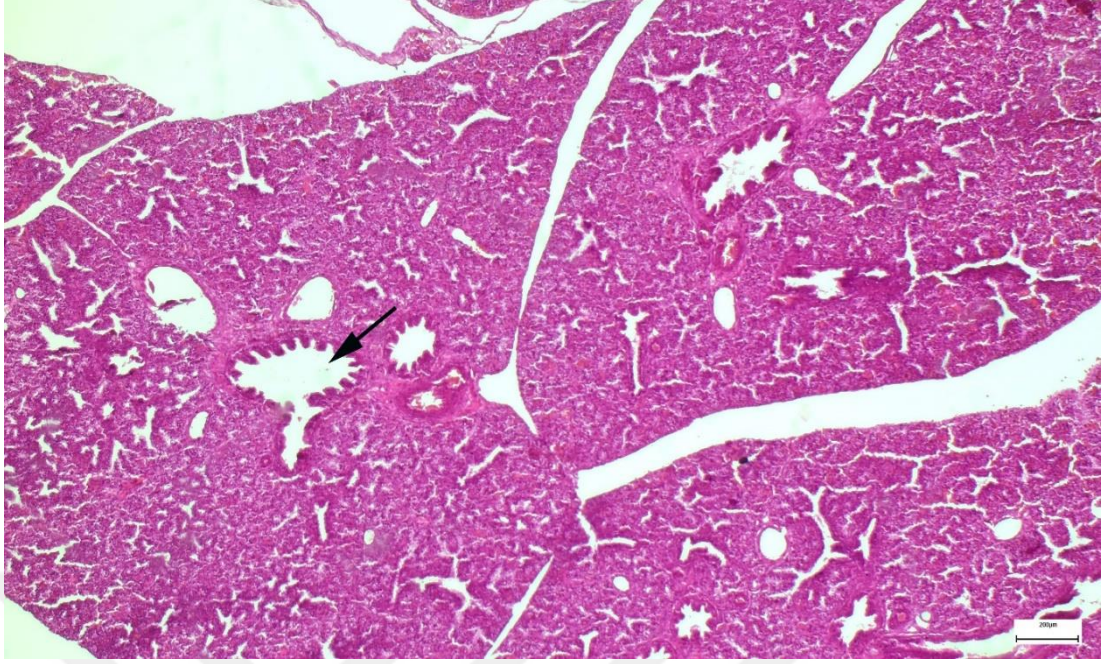
Bu gruptaki bir fetüsün beyninde saptanan küçük bir kanama odağı dışında diğer organlarda patolojik bulgu oluşturmadığı görüldü (Şekil 4.37-4.42).



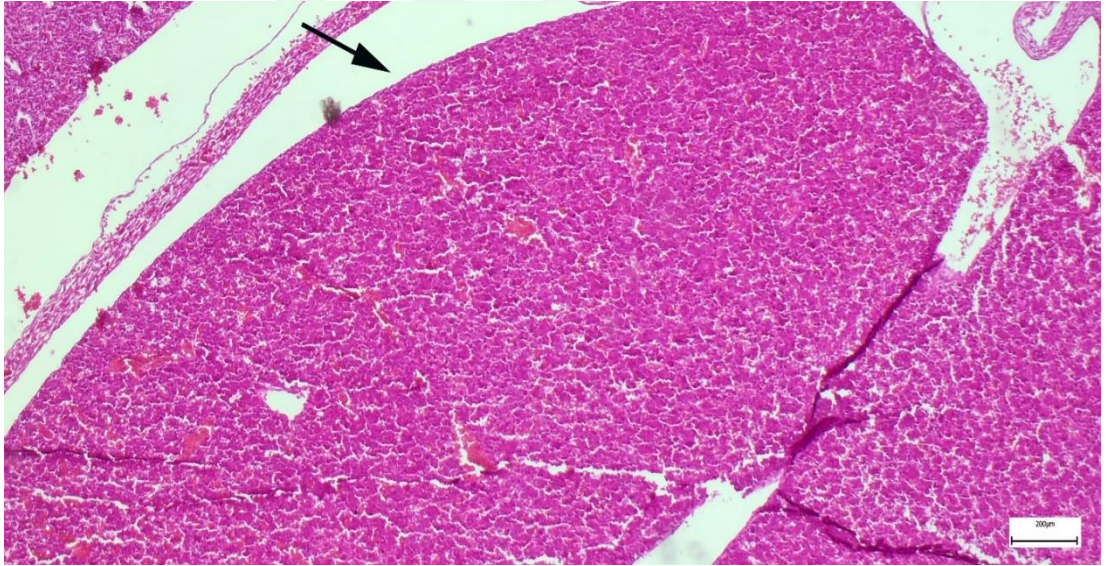
Şekil 4.37. Kombine 10 grubunda bir fetüsün beyninde küçük bir kanama odağı (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



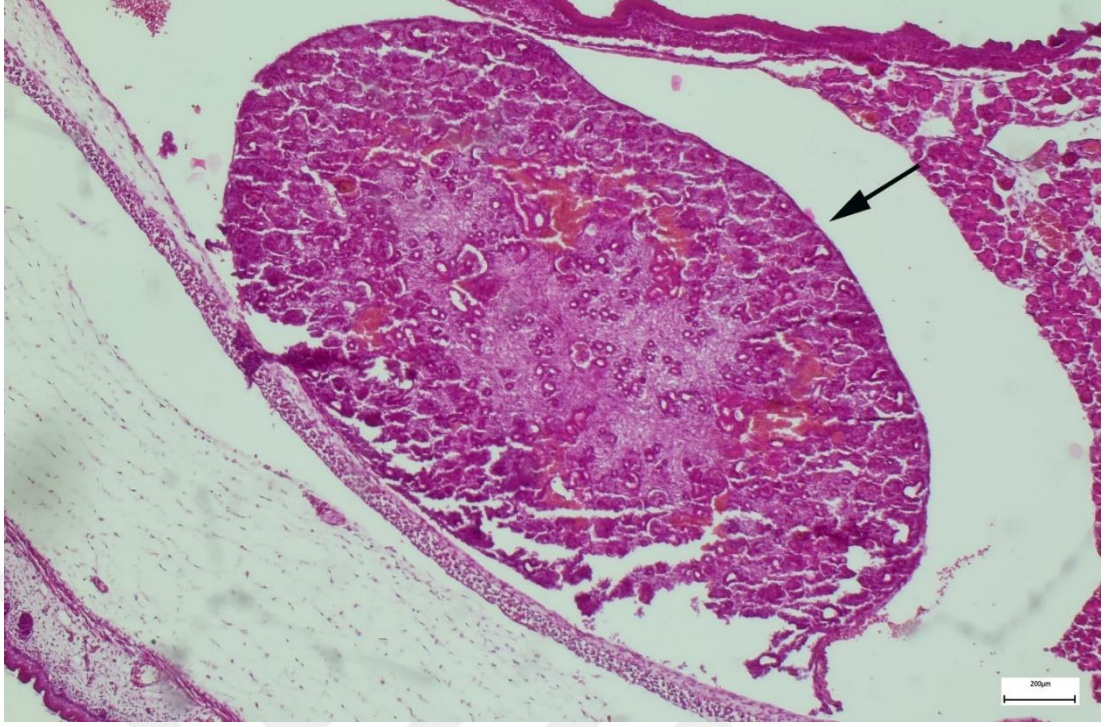
Şekil 4.38. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde kalp ve ventrikül (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



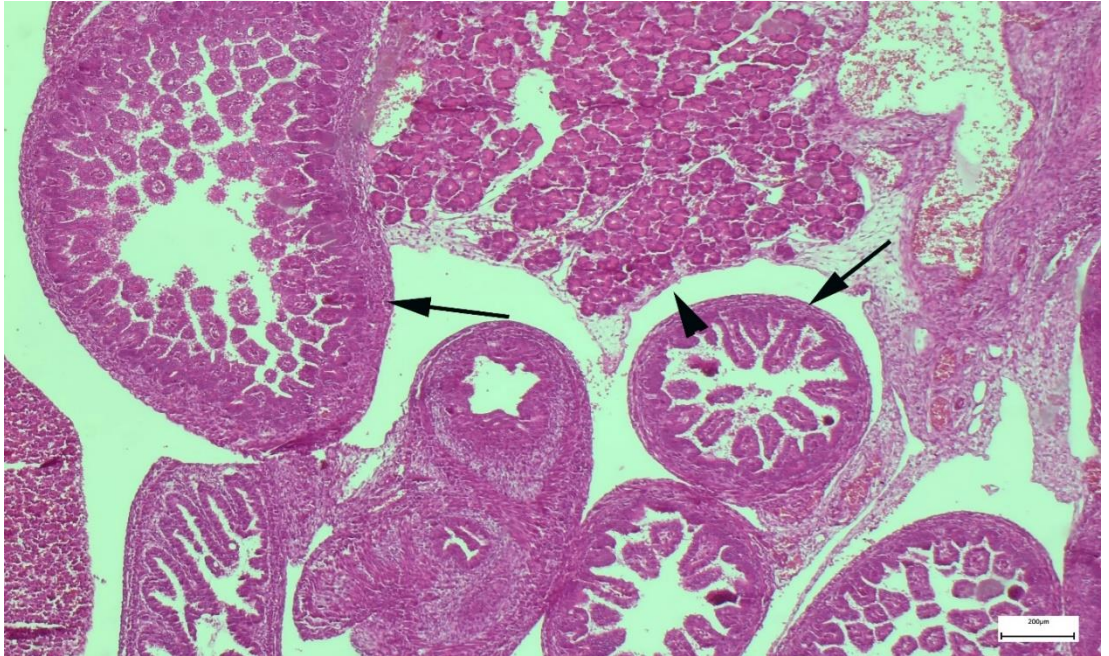
Şekil 4.39. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.40. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal yapıda karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



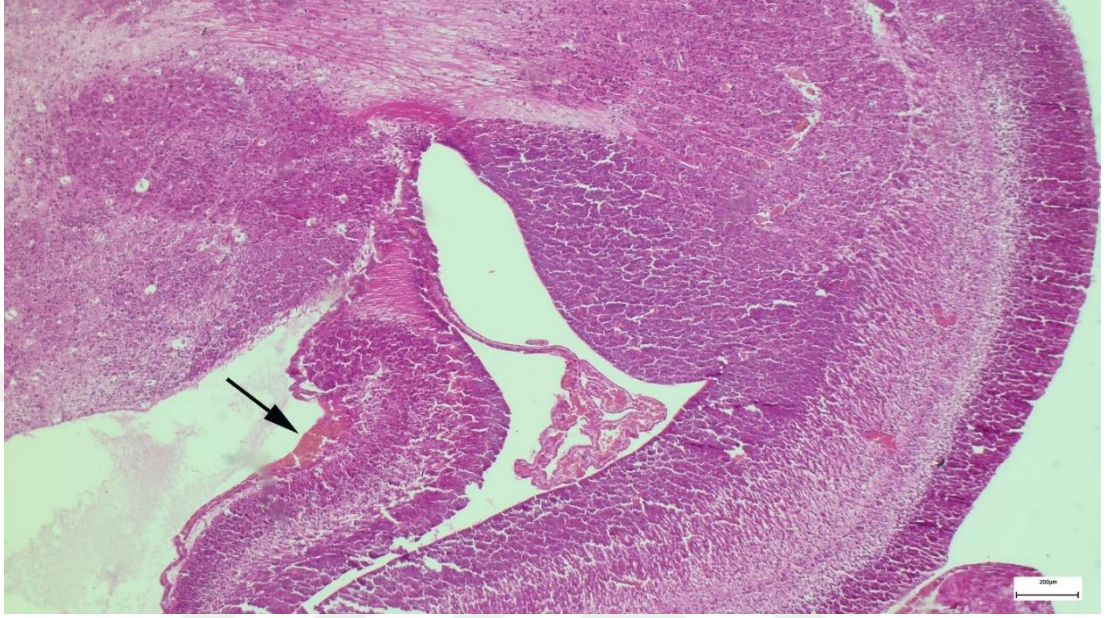
Şekil 4.41. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbreğinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



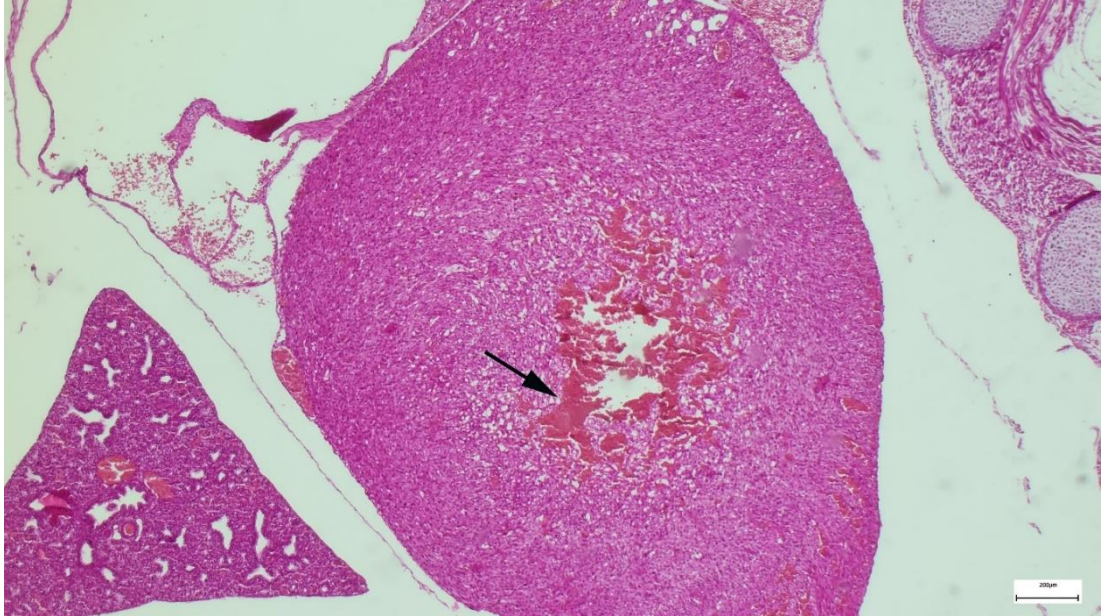
Şekil 4.42. Kombine 10 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak ve pankreasının (ok) yapısı, HE, bar=200µm.

Kombine 20 Grubu Histopatoloji Bulguları

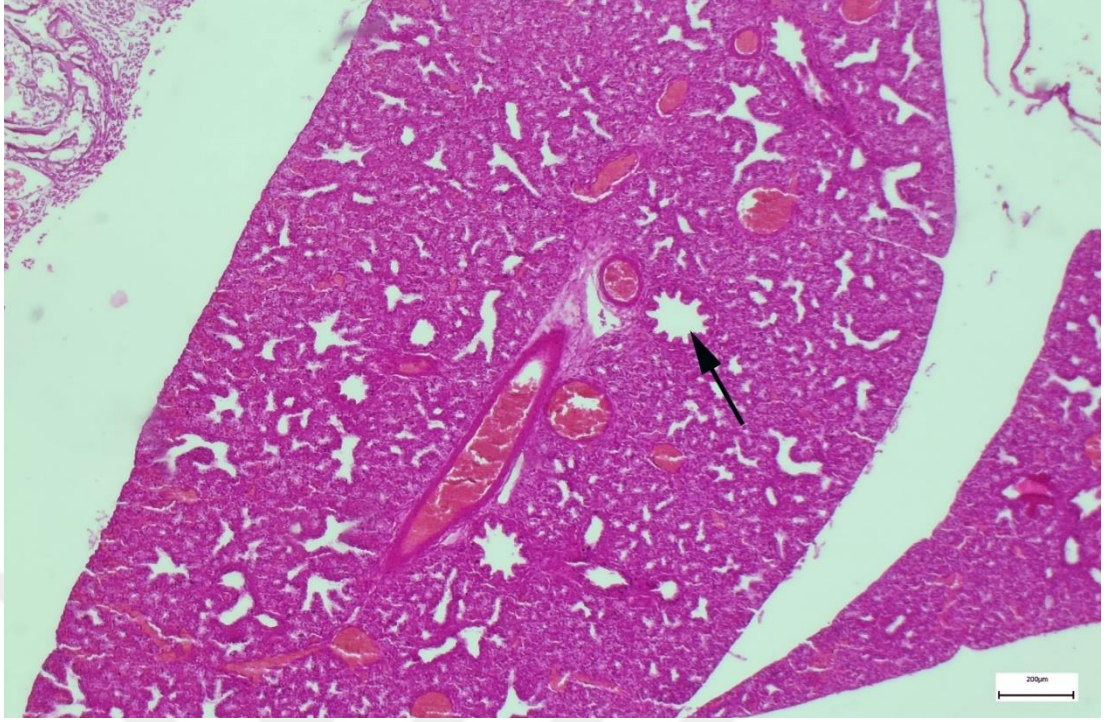
Bu gruptaki fetüslerin iç organlarda patolojik bulgu gözlenmedi, sadece bir fetüste beyinde küçük bir kanama odağı dikkati çekti (Şekil 4.43-4.48).



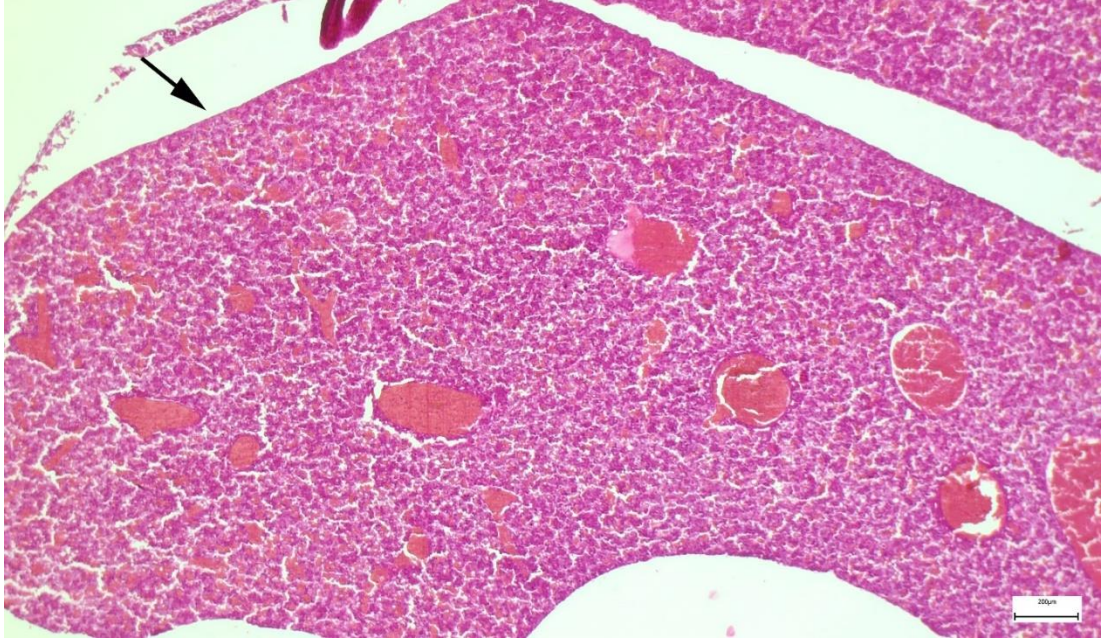
Şekil 4.43. Kombine 20 grubunda bir fetüsün beyinde küçük bir kanama odağı (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



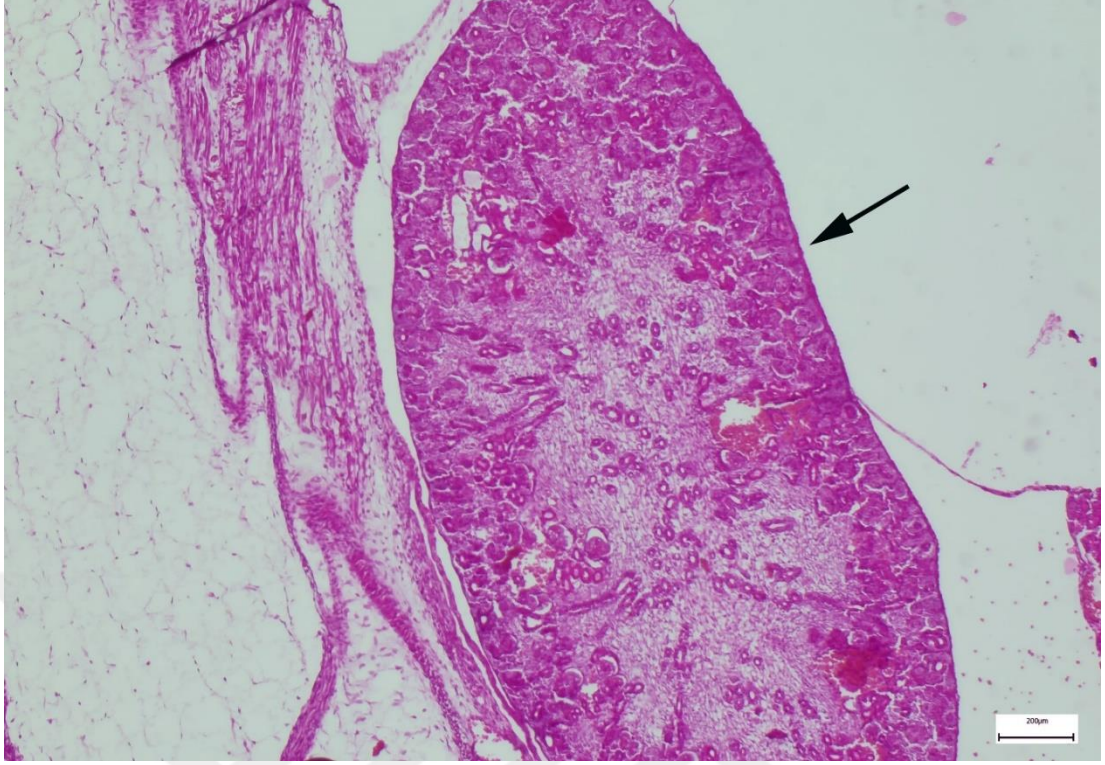
Şekil 4.44. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal kalp ve ventrikül (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



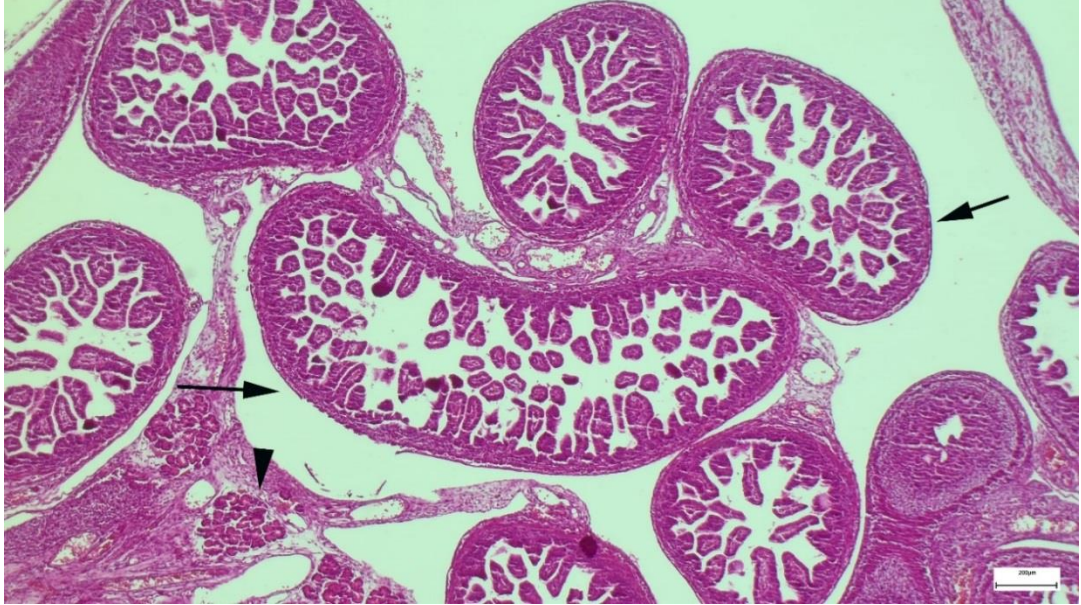
Şekil 4.45. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal yapıda akciğer ve bronşunun (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.46. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal karaciğerinin (ok) görünümü, HE, bar=200µm.



Şekil 4.47. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde böbreğinin (ok) yapısı, HE, bar=200µm.



Şekil 4.48. Kombine 20 grubunda bir fetüsün normal görünümde bağırsak ve pankreasının (ok) yapısı, HE, bar=200µm.

4.3. Plasentanın İmmünohistokimyasal Analiz Sonuçları

Plasenta dokularının HSP-70 ile immün boyanmasına dair sonuçlar Tablo 4.62-4.66'da sunulmuştur. Özellikle DMA-10, RF-10 ve RF-20 deney grubunda labirent bölgede (LZ) düffüz trofoblastik boyanma dikkat çekmektedir. Kontrol ve sham kontrol grupları dahil, santral zona yakın trofoblastlarda zayıf boyanma ve aynı zamanda bazal zona yakın trofoblastlarda kuvvetli boyanma mevcuttur. DMA-10 ve RF-10 gruplarında yolk kesesinde kuvvetli boyanma paterni mevcuttur. Bazal zonda HSP-70 immün boyanma hiçbir grupta gözlemlenmemiştir (Tablo 4.62-4.66).

Tablo 4.62. Plasentanın Labirent Zonunda Trofoblastların HSP70 ile Diffüz Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması

Deney Grupları	LZ'da Trofoblastların Diffüz Boyanması % (n/total)
Kontrol	-
Sham Kontrol	-
DMA-10	80 (4/5)
DMA-20	20 (2/10)
RF-10	100 (5/5)
RF-20	100 (10/10)
Kombine-10	44,4 (2/9)
Kombine-20	22,2 (2/9)
p Değeri	<0,001

LZ: Labirent zon

Tablo 4.63. Plasentanın Labirent Zonunda Santral Zona Yakın Trofoblastların HSP70 ile Zayıf Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması

Deney Grupları	LZ'da Santral Zona Yakın Trofoblastlarda Zayıf Boyanma % (n/total)
Kontrol	100 (9/9)
Sham Kontrol	100 (9/9)
DMA-10	20 (1/5)
DMA-20	80 (8/10)
RF-10	-
RF-20	-
Kombine-10	55,6 (5/9)
Kombine-20	77,8 (7/9)
p Değeri	<0,001

LZ: Labirent zon

Tablo 4.64. Plasentanın Labirent Zannında Bazal Zona Yakın Trofoblastların HSP70 ile Kuvvetli Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması

Deney Grupları	LZ'da Bazal Zona Yakın Trofoblastlarda Kuvvetli Boyanma % (n/total)
Kontrol	100 (9/9)
Sham Kontrol	100 (9/9)
DMA-10	20 (1/5)
DMA-20	80 (8/10)
RF-10	-
RF-20	-
Kombine-10	55,6 (5/9)
Kombine-20	77,8 (7/9)
p Değeri	<0,001

LZ: Labirent zon

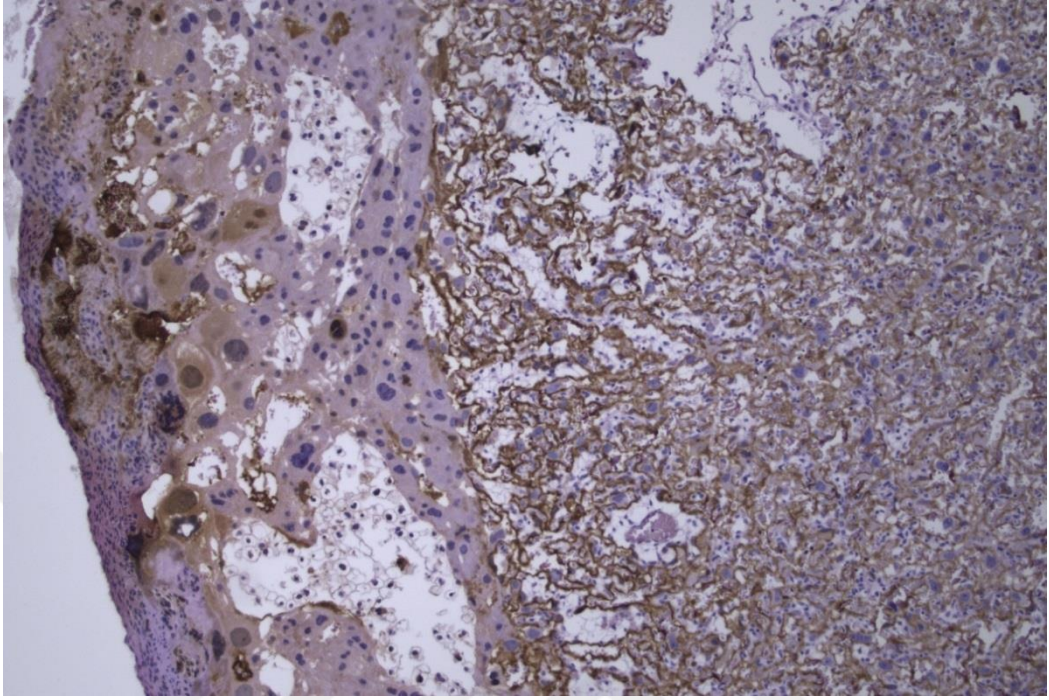
Tablo 4.65. Plasentada Yolk Kesesinin HSP70 ile Zayıf ve Kuvvetli Boyanma Yüzdesinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması

Deney Grupları	Yolk Kesesi Zayıf Boyanma % (n/total)	Yolk Kesesi Kuvvetli Boyanma % (n/total)
Kontrol	11,1 (1/9)	22,2 (2/9)
Sham Kontrol	22,2 (2/5)	55,6 (5/9)
DMA-10	20 (1/5)	80 (4/5)
DMA-20	-	50 (5/10)
RF-10	-	100 (5/5)
RF-20	-	30 (3/10)
Kombine-10	-	11,1 (1/9)
Kombine-20	-	22,2 (2/9)
p Değeri	0,007	

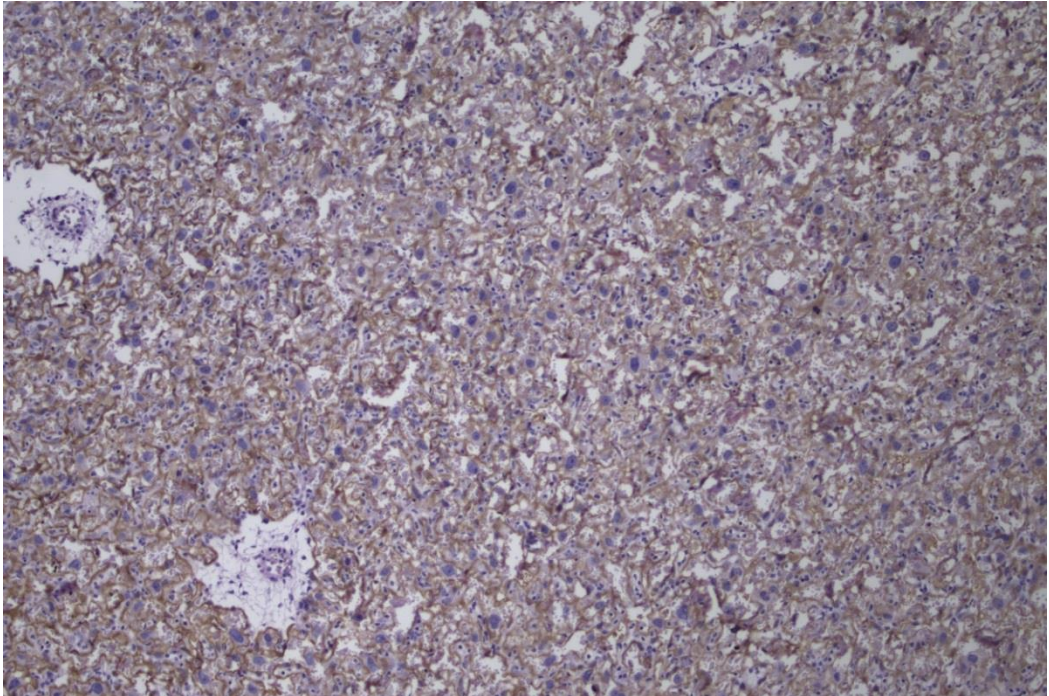
Tablo 4.66. Bütün Plasenta Zonlarının HSP-70 ile İmmün Boyanma Yüzdelерinin Gruplar Arasında Ki-Kare Testi ile Karşılaştırılması

Deney Grupları	LZ'da Trofoblastların Diffüz Boyanma % (n/total)	LZ'da Santal Zona Yakın Trofoblastlarda Zayıf Boyanma % (n/total)	LZ'da Bazal Zona Yakın Trofoblastlarda Kuvvetli Boyanma % (n/total)	Yolk Kesesi Zayıf Boyanma % (n/total)	Yolk Kesesi Kuvvetli Boyanma % (n/total)
Kontrol	-	100 (9/9)	100 (9/9)	11,1 (1/9)	22,2 (2/9)
Sham Kontrol	-	100 (9/9)	100 (9/9)	22,2 (2/5)	55,6 (5/9)
DMA-10	80 (4/5)	20 (1/5)	20 (1/5)	20 (1/5)	80 (4/5)
DMA-20	20 (2/10)	80 (8/10)	80 (8/10)	-	50 (5/10)
RF-10	100 (5/5)	-	-	-	100 (5/5)
RF-20	100 (10/10)	-	-	-	30 (3/10)
Kombine-10	44,4 (2/9)	55,6 (5/9)	55,6 (5/9)	-	11,1 (1/9)
Kombine-20	22,2 (2/9)	77,8 (7/9)	77,8 (7/9)	-	22,2 (2/9)
p Değeri	<0,001	<0,001	<0,001	0,007	

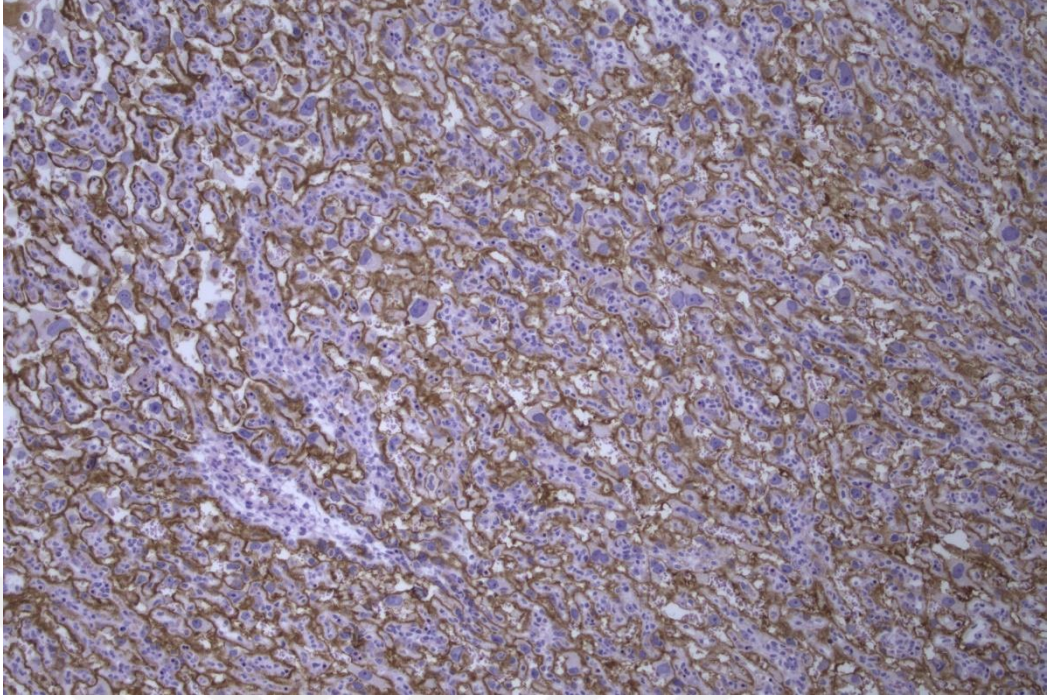
Sham kontrol ve RF-10 grubundaki plasentaların HSP-70 ile immün boyanma kesitleri Şekil 4.49-4.52’de gösterilmiştir.



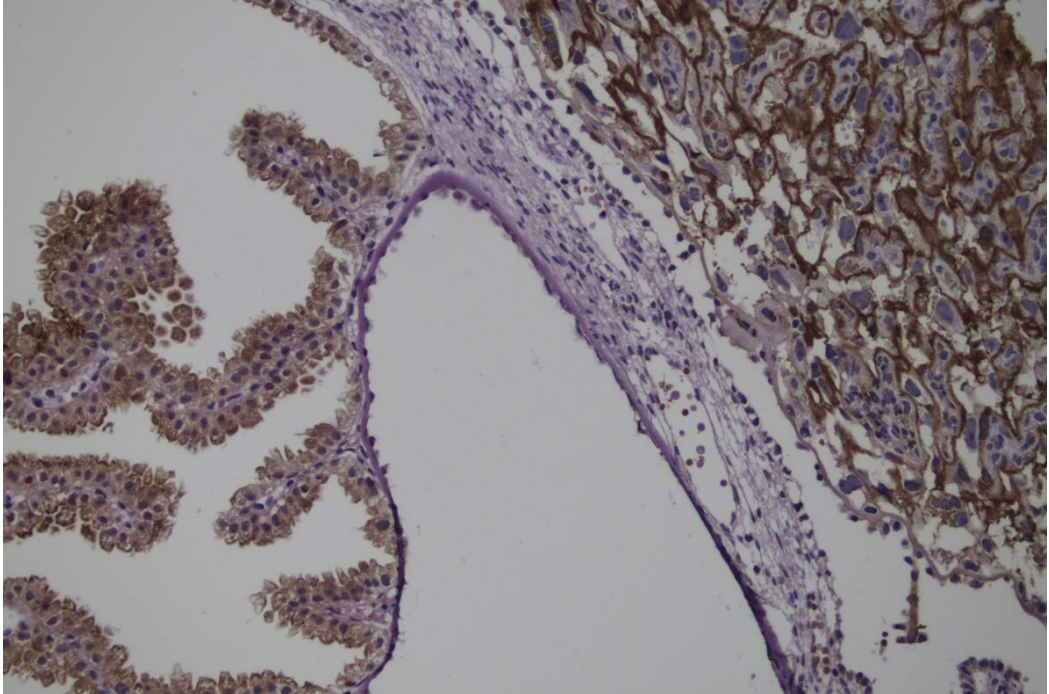
Şekil 4.49. Sham Kontrol Grubu, Bazal Zona Yakın Trofoblastlarda HSP-70 ile Diffüz Kuvvetli İmmün Boyanma (X200)



Şekil 4.50. Sham Kontrol Grubu, Santral Zona Yakın Trofoblastlarda HSP-70 ile Zayıf İmmün Boyanma (X200)



Şekil 4.51. RF-10 Grubu, Labirent Zonda HSP-70 ile Diffüz Kuvvetli Boyanma (X200)



Şekil 4.52. RF-10 Grubu, Yolk Kesesinde HSP-70 ile Diffüz Kuvvetli Boyanma (X200)

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmamızda, gebe sıçan modelinde darbeleri manyetik alan (DMA) ve radyofrekans elektromanyetik alan (RF-EMA) uygulamalarının fetüs üzerine olan etkilerinin araştırılarak anılan uygulamaların gebelikteki güvenliğinin pilot bir hayvan deneyi ile ortaya konulması amaçlanmıştır. DMA ve RF-EMA uygulamaları ile uteroplasental kan akımının artırılarak fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonların önlenmesi ve/veya tedavi edilmesi mümkün olabilir. Ancak, bu uygulamaların öncelikle gebelikte in utero büyümekte olan fetüs ve plasentaya olumsuz etkilerinin olmadığına gösterilmesi gereklidir. Dolayısıyla, çalışmamızda gebelikte DMA ve RF-EMA uygulanmasının hayvan modelinde güvenilirliğinin test edilmesi hedeflenmiştir.

Araştırmamızın sıfır hipotezi (H0) gebe sıçanların gebeliğin erken ve geç olmak üzere farklı iki döneminde DMA ve/veya RF-EMA'ya günlük olarak maruz kalması, fetal organlar ve plasental dokuda olumsuz etkilere yol açmaz şeklinde olup alternatif (karşıt) hipotez ise; gebe sıçanların gebeliğin erken ve geç olmak üzere farklı iki döneminde DMA ve/veya RF-EMA'ya günlük olarak maruz kalması, fetal organlar ve plasental dokuda değişimlere yol açar şeklinde idi.

Araştırmamızın yukarıda verilen ana hipotezi açısından, elde ettiğimiz bulguların kısmen sıfır hipotezi, kısmen de karşıt alternatif hipotezi doğruladığı söylenebilir. Diğer bir deyişle, gebelikte uyguladığımız şekliyle farklı doz ve şekillerde EMA verilmesinin fetal gros yapılarda ve iç organlarda önemli bir olumsuz etki, yani teratojenisiteye yol açabileceğine dair kanıt elde etmedik. Buna rağmen, plasentaların incelenmesinde HSP-70 ekspresyonlarında artış ile şekillenen ve plasental stres veya hasar göstergesi olabilecek bulgular elde ettik. Fetal büyüme hızındaki nispi artışa rağmen plasentadaki potansiyel olumsuz etkilerin tartışılması gerekmektedir.

Literatürde gebelikte EMA'ya maruz kalınması farklı düzeneklerde ve dozlarda hayvan çalışmalarına konu olmuştur. Bu çalışmaların önemlileri aşağıdaki paragraflarda irdelenmiştir.

Leszczynski ve ark. yaptığı bir çalışmada, 900 MHz frekansta, 2 W/kg SAR değeri ile 1 saat maruziyet sonucunda endotelial hücrelerde Hsp27/p38 MAK stres yolunun aktive olduğu ve Hsp-70 düzeyinin arttığı görülmüştür [86]. Pomerai ve ark. [87], ile Daniells ve ark. [90], 0,001 W/kg SAR değerinde 750 MHz RF-EMA'ya maruz kalan nematod solucanlarında artmış Hsp70 seviyesi tespit etmiştir. Diğer taraftan yapılan birkaç çalışmada farklı RF-EMA sinyalleri ve SAR değerleri sonrasında Hsp70 seviyelerinde değişiklik görülmemiştir [91-93].

Elektromanyetik alanlar embriyogenez sürecinde etkili olduğu için, maruziyeti gebe kadınlar ve fetüsler üzerinde olumsuz etkilere sebebiyet verebilir. Elektromanyetik alanların fetüs üzerindeki etkilerini incelemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında teratojenite, üreme ve gelişme etkileri yer almaktadır. Fakat bu çalışmalar sonucunda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir [95,96].

Pekin'de yapılan bir çalışmada gebe kadınların yaşadığı konutun baz istasyonuna 100 m'den yakın olması ile spontan abortus arasında genel topluma kıyasla anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu da embriyoların kromozomları üzerinde bir etki olabileceğini akla getirmiştir [96]. Zareen ve ark., tavuk embriyosu üzerinde cep telefonunun elektromanyetik radyasyonunun etkisini gözlemledikleri bir çalışmada cep telefonunu kuluçka makinesinin ortasına yerleştirdikten 10-15 gün sonra, maruz kalan gruptaki tavuk embriyolarında büyüme geriliği saptanmıştır [97].

Kore'de yapılan diğer bir çalışmada ise organogenez aşamasında gebe fareler EMA'ya maruz bırakılarak fetüs üzerindeki etkiler araştırılmıştır. Dişiler, gebeliğin 2,5-15,5. günleri arası günde sekiz saat boyunca 6.25 μ T manyetik akı yoğunluğunda 20 kHz EMA'ya maruz bırakılmış ve gebeliğin 19. gününde hysterotomi yapılarak fetüsler incelenmiş ve sonrasında implantasyon sayısı, canlı ve ölü fetüs sayısı, fetüs cinsiyeti, ağırlık ve uzunluğu, baş uzunluğu, plasentanın genişliği ve ağırlığı ölçülmüştür. Ayrıca, embriyo rezorpsiyonu, embriyonik ölüm ve fetal ölüm de incelenmiştir. EMA maruziyeti ile implantasyon sayısı, canlı ve ölü fetüs sayısı, fetüs cinsiyeti ve plasenta ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Ayrıca, büyüme geriliği gösteren fetüs sayısı, EMA'ya maruz kalan grupta zayıf bir artış eğilimi göstermiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vücut ağırlığı ve baş genişliği, EMA maruziyeti tarafından

etkilenmemiş, EMA maruziyeti ile dış veya iç malformasyonlar arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamakla beraber iskelet anomalileri de gözlenmemiştir [98]. Buna karşılık, Frölen ve ark., 15 μ T manyetik akı yoğunluğunda 20 kHz frekansa sahip EMA'ya maruz kalmaları sonucu fare fetüslerinin erken gebelik döneminde (1-5,5 gün) daha düşük vücut ağırlığına sahip olduğunu ve aynı zamanda daha yüksek plasenta rezorpsiyon oranlarına sahip olduğunu bildirmiştir [99].

Svedenstål ve ark., gestasyonel günler 0-5.5 veya 0-7 arasında 15 μ T manyetik akı yoğunluğunda 20 kHz frekansa sahip EMA'ya maruz kalan fare fetüslerinde rezorpsiyon artışı olmadığını, ancak yaşayan fetüslerin vücut ağırlığı ve uzunluğunda anlamlı azalmalar olduğunu bulmuştur [100]. Bir başka hayvan çalışmasında ise gebe farelerin cep telefonlarından gelen EMA'ya maruz kalmaları sonucu yavrularında hiperaktivite, bozulmuş bellek ve davranış değişiklikleri görülmüştür [101].

Yukarıda da değinildiği üzere, deneylerimizin bir bulgusu olan EMA ile fetal büyümeyi gösteren fetal biyometrik parametrelerin EMA verilen grupta daha yüksek değerlerde ölçülmesi, diğer bir deyişle gebelikte özellikle RF-EMA'ya maruz kalmanın fetal büyümeyi artırdığı yönündeki bulgularımız ilgi çekicidir. Bu açıdan bakıldığında, EMA'nın mevcut deney düzeneğinde kullandığımız bazı formlarının uteroplasental kan akımını artırarak fetal büyümeyi artırabileceği sonucu çıkmaktadır. Ancak, olumlu olduğunu düşünebileceğimiz bu etki ile bazı uygulamalarımızda daha belirgin olan plasentada HSP-70 artışı dikkat çekmiştir. Bu bulgu da fetal büyümedeki artışa rağmen plasentada kısmi bir hasar veya olumsuz etkilenmenin de söz konusu olabileceğini göstermektedir. Fetal büyümedeki artışın, plasental stres artışına ikincil olabileceği de öne sürülebilir. Özellikle RF verilen gebeliklerde hem fetal büyümenin daha fazla olması hem de plasental HSP-70 boyanmasının nispeten artmış olması da bu düşüncüyü destekleyebilir.

Plasentadaki istenmeyen bazı etkilere rağmen, teratoloji açısından ele alındığında ise kullandığımız dozlarda olumsuzluk saptanmadığı söylenebilir. Bu bulgumuz da genel olarak önceki literatür ile uyumlu gözükmektedir [96-101]. Ancak, teratoloji çalışmalarında özellikle nadir görülen anomaliler için çok daha fazla sayıda fetüsün incelenmesi gerektiği de unutulmamalıdır.

Mevcut deney düzeneğinde uygulanan EMA'nın genel etkilerinin (fetal büyümede artışla beraber potansiyel plasental disfonksiyon) ilginç şekilde diyabetik, özellikle tip 1 diyabetik gebeliklerde görülen etkilere benzemektedir. Bu konudaki bir çalıştay raporunda [172] diyabetik gebeliklerde belirgin optimal metabolik kontrol sağlansa da plasental işlevlerdeki olumsuz değişimin, fetal aşırı büyümeye katkıda bulunan bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır. Gestasyonel diyabetik gebeliklerde plasentada mTOR yolağı üzerinden oksidatif stres ve proinflamatuvar parametrelerin artışının fetal büyümede hızlanma ile ilişkili olduğu da saptanmıştır [173]. Buradan yola çıkarak, gebelikte EMA maruziyetinin de diyabetik gebeliklerdekine benzer bir etki ile plasental inflamasyonu artırabileceği öne sürülebilir. Ancak, bu tarz bir etkinin ancak deneylerde elde ettiğimiz plasentaların daha detaylı incelenmesi ile ortaya konulabileceği de vurgulanmalıdır.

Plasentanın normalden büyük olmaksızın fetal aşırı büyümeye neden olan faktörler arasında genetik yatkınlık, diyabet veya obezite gibi maternal komorbidite, fetal hormon seviyelerindeki değişiklikler veya plasentadan fetüse besin transferindeki anormallikler yer alabilir. Bu faktörler, plasentanın boyutundaki değişikliklerden bağımsız olarak bebeğin büyümesini etkileyebilir [174].

Fetal ya da maternal malperfüzyon durumlarında kompensatuvar mekanizma olarak plasenta vaskülarizasyonu arttırarak perfüzyonu arttırmaya çalışır [141]. Bu nedenle gebelik döneminde herhangi bir stres plasental kompensasyon mekanizmaları nedeniyle fetal gelişimde farklılıklar gözlemlenebilir. Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda RF-10 grubu hariç diğer gruplarda plasental ağırlık kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Fetoplasental ağırlık oranı ve fetal ağırlık ise RF-10 grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olup diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olup yüksektir. Fetal strese karşı plasentada gerçekleşen kompensatuvar mekanizmaların fetal büyümedeki artışı destekleyebileceğini düşündürebilir. Özellikle RF verilen gebelerde plasental HSP-70 ekspresyonunun da nispeten artmış olması bu önermeyi destekleyebilir.

Bu aşamada, çalışmanın kısıtlılıkları da vurgulanmalıdır. Teratojenisite açısından yeterli sayıda yavru sayısına ulaşılmamış olabilir. Ancak, belli başlı majör

konjenital anomaliler ile gebelikte EMA ilişkisinin zayıf olduğu söylenebilir. Plasental hasarın değerlendirilmesi açısından tek belirteç olarak HSP-70 incelemelerinin yeterli olmadığı söylenebilir. Mevcut bulgularımıza istinaden, inflamatuvar belirteçler başta olmak üzere diğer plasental parametreler ve detaylı plasental histopatolojik değişikliklerin ele alınması gereklidir. Çalışmamızda kullandığımız EMA türlerinden DMA devamlı verilmiş olup bu şekilde bir uygulamanın olumsuz etkilere yol açma potansiyeli daha fazla olabilir. İleri çalışmalarda gebelikte EMA açısından farklı süre ve uygulama yöntemlerinin çalışılması önerilebilir.



6. SONUÇ

Uyguladığımız dozlarda RF ve DMA fetüs açısından belirgin makroskobik ve/veya mikroskopik hasar veya teratojenisiteye yol açmamıştır. Kombine kullanımın fetal beyin üzerindeki olumsuz etkilerinin daha detaylı çalışılması gereklidir. Kullanılan dozlarda EMA plasental ağırlıkta farklılığa yol açmazken gebeliğin ilk yarısında fetal biyometride artış ile ilişkiliydi. Bu artışın, istenen olumlu bir etki ile veya plasental stres/hasara ikincil olup olmadığının detaylı araştırılması önem arz etmektedir. Mevcut ön bulgular (HSP boyanmasında nispi artış) ikincil ve istenmeyen bir etkinin de söz konusu olabileceğini gösterebilir.

Mevcut projenin bulgularının daha ileri araştırmalar ile desteklenmesi gerekli gözükmektedir. Plasental dokulardaki HSP-70 artışının fetal kan akımı artışı ile ilişkisinin daha net ortaya konulması gerekmektedir. Ayrıca, plasenta dokularında kontrollü ve ılımlı bir doku stresinin olumlu etkiye sahip olup olmayacağı da ileri analizlerde değerlendirilmelidir. Tüm bu aşamaların başarı ile sonlandırılması durumunda, hâlihazırda bir SDÜ BAP Güdümlü Proje kapsamında tasarımı ve imalatı gerçekleştirilmesi planlanan ve patent başvurusu yapılmış olan “Flow Enhancer” cihazının gebelikte kullanımına dair önemli pilot güvenlik verisi elde edilmiş olacaktır. Yerli üretimi de planlanan bu cihazın gebelikte güvenliğinin saptanması bu açıdan önem taşımaktadır.

ÖZET

Darbeli Manyetik Alan ve Radyofrekans Elektromanyetik Alan Uygulamalarının Fetüs ve Plasenta Üzerindeki Morfolojik ve Histopatolojik Etkisinin Gebe Sıçan Modeli Üzerinde Araştırılması

Darbeli manyetik alan (DMA) ve radyofrekans elektromanyetik alan (RF-EMA) uygulamalarının dokulardaki elektrik akımlarını indükleyerek nitrik oksit (NO) sentezini artırarak neovaskülarizasyon ve anjiyogenezi artırdığı deneysel olarak gösterilmiştir. DMA ve RF-EMA manyetik alan uygulamalarının bu etkilere ikincil preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlılığını önleme ve tedavide etkin olabileceği düşünülmektedir. Ancak, insanlarda uygulamadan önce hayvan modellerinde EMA tedavilerinin gebeliğin farklı dönemlerindeki güvenliliğinin araştırılması gerekmektedir. Mevcut tez çalışmasında, gebe sıçan modelinde DMA ve RF-EMA uygulamalarının gebeliğin erken (ilk 10 gün) ve geç (10-20. gün) dönemlerinde tek tek veya kombine şekilde (DMA + RF-EMA) verilmesinin fetüs ve plasenta üzerinde olumsuz etkiye sahip olup olmadığının morfolojik ve histopatolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Sekiz adet deney grubu oluşturularak 32 adet Wistar-Albino cinsi dişi gebe rat çalışmaya dahil edildi. Gebeliğin erken ve geç dönemlerinde ratlar DMA, RF-EMA ve kombine şekilde elektromanyetik alana maruz bırakıldı. Terme ulaşan fetüslerin çeşitli biyometrik ölçümleri, organ histopatolojileri ve plasentada Heat Shock Protein 70 (HSP-70) immün boyanması değerlendirildi. Fetüslerin beyin, akciğer, karaciğer, kalp, bağırsak ve böbrek dokularında kombine tedavi uygulanan iki fetüsteki intrakraniyal kanama odağı dışında herhangi bir patoloji mevcut değildi. Fetal biyometrik ölçümler fetal ağırlığa göre standardize edildiğinde; erken gebelikte RF'e maruz kalan fetüslerin baş-kuyruk uzunluğu ve biparyetal çap başta olmak üzere birçok biyometrik ölçümünün anlamlı olarak daha büyük olduğu saptandı. Plasenta ağırlıkları ise çalışma gruplarında benzerdi. Gebeliğin ilk on gününde DMA ve RF-EMA'ya maruz kalan plasentalarda HSP70 ile kuvvetli boyanma saptandı. Tüm gruplardaki dış organlar normal ve iskelet normal olarak değerlendirildi. Sonuç olarak, gebelikte verilen şekil ve dozlarda EMA belirgin teratojen olmayıp fetüs için nispeten güvenli gözükmektedir. EMA ile plasental ağırlık değişmeden fetal biyometrik ölçümlerin nispi artışının nedenlerinin açığa konulması gerekmektedir. EMA ile fetal büyümedeki artış, uteroplasental kan akımındaki doğrudan artış veya plasental strese ikincil kısmi hasara bağlı olabilir. Bu artışın, istenen olumlu bir etki ile veya plasental stres/hasara ikincil olup olmadığının detaylı araştırılması ve nedenlerinin ortaya konulması gerekmektedir. Kombine EMA kullanımının fetal beyin üzerindeki olumsuz etkileri de ileri çalışma konusudur.

Anahtar Kelimeler: Elektromanyetik Alan, Darbeli Manyetik Alan, Radyofrekans, Fetüs, Plasenta

ABSTRACT

Investigation of Morphological and Histopathological Effect of Pulsed Magnetic Field and Radiofrequency Electromagnetic Field Administrations on Placenta and Fetus Using a Pregnant Rat Model

Experimental studies have demonstrated that administration of pulsed electromagnetic field (PEMF) and radiofrequency electromagnetic field (RF-EMF) increase the synthesis of nitric oxide (NO) by inducing electric currents in tissues, thereby enhancing neovascularization and angiogenesis. PEMF and RF-EMF electromagnetic field treatments could be hypothesized to prevent or treat preeclampsia and fetal growth restriction secondary to these effects. However, prior to human use, it is necessary to investigate the safety of EMF treatment in animal models during different stages of pregnancy. In the current dissertation, the aim was to examine morphological and histopathological effects of PEMF and RF-EMF treatments separately or in combination (PEMF + RF-EMF) during early (first 10 days) and late (10-20 days) pregnancy in a rat model. Thirty-two Wistar-Albino female rats were included in the study, forming eight experimental groups. Rats were exposed to electromagnetic fields in early and late pregnancy using PEMF, RF-EMF, and combined treatments. Various biometric measurements the term fetuses, organ histopathology, and Heat Shock Protein 70 (HSP-70) immunostaining in the placenta were evaluated. Except intracranial hemorrhage foci observed in two fetuses exposed to combined treatment, there were no pathologies in the brain, lung, liver, heart, intestine, and kidney tissues of the included fetuses. When fetal biometric measurements were standardized according to fetal weight, fetuses exposed to RF during early pregnancy had significantly higher measurements compared to fetuses in other groups, considering head-crown length and many biometric measurements including biparietal diameter. Placental weights were similar among the study groups. Strong staining with HSP70 was detected in placentas exposed to PEMF and RF-EMF in the first ten days of pregnancy. All external organs and the skeletal systems were assessed as normal in all groups. In conclusion, electromagnetic field administration during pregnancy at current route and dose do not appear to be significantly teratogenic and relatively safe for the fetus. However, it is crucial to disclose the mechanisms leading to relative increase in fetal biometric measurements with unaltered placental weight after EMF exposure during pregnancy. Such increase in fetal growth might directly be associated with increased uteroplacental blood flow or partial placental injury secondary to tissue stress. Further detailed research is required to elucidate whether this increase is associated with a desired positive effect or secondary to placental stress/damage. Furthermore, possible adverse effects of combined EMF use on fetal brain warrants further study.

Key Words: Electromagnetic Field, Pulsed Electromagnetic Field, Radiofrequency, Fetus, Placenta

KAYNAKLAR

1. Gaynor, James S., Sean Hagberg, and Blake T. Gurfein. "Veterinary applications of pulsed electromagnetic field therapy." *Research in Veterinary Science* 119 (2018): 1-8.
2. Strauch B, Herman C, Dabb R, Ignarro LJ, Pilla AA. Evidence-based use of pulsed electromagnetic field therapy in clinical plastic surgery. *Aesthet Surg J*. 2009 Mar-Apr;29(2):135-43.doi: 10.1016/j.asj.2009.02.001. PMID: 19371845.
3. Havas, Magda. "Comment on: Pulsed Electromagnetic Field Therapy in the Treatment of Pain and Other Symptoms in Fibromyalgia: A Randomized Controlled Study." *Bioelectromagnetics* 40.611 (2019).
4. Nelson FR, Zvirbulis R, Pilla AA. "Non-invasive electromagnetic field therapy produces rapid and substantial pain reduction in early knee osteoarthritis: a randomized double-blind pilot study". *Rheumatol Int* 33:2169–2173, 2013.
5. Patruno A, Amerio P, Pesce M, Vianale G, Di Luzio S, Tulli A, et al. "Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: potential therapeutic effects in wound healing". *Br J Dermatol* 162:258–266, 2010.
6. Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI, Galiano RD, Bhatt KA, Baharestani S, et al. "Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2". *FASEB J* 18:1231–1233, 2004.
7. Midura RJ, Ibiwoye MO, Powell KA, Sakai Y, Doebling T, Grabiner MD, et al. "Pulsed electromagnetic field treatments enhance the healing of fibular osteotomies". *J Orthop Res* 23:1035–1046, 2005.
8. Yuan Y, Wei L, Li F, Guo W, Li W, Luan R, et al. "Pulsed magnetic field induces angiogenesis and improves cardiac function of surgically induced infarcted myocardium in Sprague-Dawley rats". *Cardiology* 117:57–63, 2010.
9. Ito H, Bassett CA. "Effect of weak, pulsing electromagnetic fields on neural regeneration in the rat". *Clin Orthop Relat Res* (181):283–290, 1983.
10. Kim SS, Shin HJ, Eom DW, Huh JR, Woo Y, Kim H, et al. "Enhanced expression of neuronal nitric oxide synthase and phospholipase C-g1 in regenerating murine neuronal cells by pulsed electromagnetic field". *Exp Mol Med* 34:53–59, 2002
11. Baptista AF, Goes BT, Menezes D, Gomes FC, Zugaib J, Stipursky J, et al. "PEMF fails to enhance nerve regeneration after sciatic nerve crush lesion. *J Peripher Nerv Syst* 14:285–293, 2009.
12. Sandyk R. "Alzheimer's disease: improvement of visual memory and visuoconstructive performance by treatment with picotesla range magnetic fields". *Int J Neurosci* 76:185–225, 1994.
13. Sandyk R. "Brief communication: electromagnetic fields improve visuospatial performance and reverse agraphia in a parkinsonian patient". *Int J Neurosci* 87:209–217, 1996.
14. A. Patruno, P. Amerio, M. Pesce, G. Vianale, S. Di Luzio, A. Tulli, et al. Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: potential therapeutic effects in wound healing *Br J Dermatol*, 162 (2) (2010), pp. 258-266
15. Diniz P, Soejima K, Ito G. Nitric oxide mediates the effects of pulsed electromagnetic field stimulation on the osteoblast proliferation and differentiation. *Nitric Oxide*. 2002 Aug;7(1):18-23. doi: 10.1016/s1089-8603(02)00004-6. PMID: 12175815.

16. C.H. Kim, C.M. Wheatley-Guy, G.M. Stewart, D. Yeo, W.K. Shen, B.D. Johnson The impact of pulsed electromagnetic field therapy on blood pressure and circulating nitric oxide levels: a double blind, randomized study in subjects with metabolic syndrome Blood Press, 29 (1) (2020), pp. 47-54
17. Bragin DE, Statom GL, Hagberg S, Nemoto EM. "Increases in microvascular perfusion and tissue oxygenation via pulsed electromagnetic fields in the healthy rat brain". J Neurosurg. 2015; 122(5):1239-47.
18. Molvarec A, Tamási L, Losonczy G, Madách K, Prohászka Z, Rigó J Jr. Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies. Cell Stress Chaperones. 2010 May;15(3):237-47. doi: 10.1007/s12192-009-0146-5. Epub 2009 Oct 12. PMID: 19821156; PMCID: PMC2866993.
19. Jee B, Dhar R, Singh S and Karmakar S (2021) Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of "Old Rum in a New Bottle". Front. Cell Dev. Biol. 9:648463.
20. Staebler P. Human Exposure to Electromagnetic Fields: ISTE and John Wiley & Sons, Inc.; 2017. 1-14 p.
21. Sears, Francis; et al. (1982), University Physics (6th ed.), Addison Wesley, ISBN 0-201-07199-1
22. Şeker S, Çerezci O. Radyasyon Kuşatması:Elektriğin ve nükleer enerjinin sağlığını etkileri. Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi; İstanbul, 2000.
23. Le Système international d'unités [The International System of Units] (PDF) (in French and English) (9th ed.), International Bureau of Weights and Measures, 2019, ISBN 978-92-822-2272-0, p. 23
24. Kraus JD and Carver K. Electromagnetics. 2nd ed., Japan: McGraw Hill Inc, 1973
25. Funk RH, Monsees T, Ozkucur N. Electromagnetic effects - From cell biology to medicine. Prog Histochem Cytochem. 2009;43(4):177-264. Epub 2008 Sep 18. PMID: 19167986.
26. de Miguel-Bilbao S, García J, Ramos V, Blas J. Assessment of human body influence on exposure measurements of electric field in indoor enclosures. Bioelectromagnetics. 2015 Feb;36(2):118-32. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25399935.
27. Cleveland RF and Ulcek JL. Questions and Answers about Biological Effects and Potential Hazards of Radiofrequency Electromagnetic Fields. 4th ed., Washington: Federal Communications Commission Office of Engineering & Technology, 1999
28. Halliday, D., R. Resnick, and J. Walker (2013). Fundamentals of physics. John Wiley & Sons.
29. Serway RA and Jewett JW. Physics for Scientists and Engineers. 2nd ed., New York: John Wiley & Sons Inc, 1987
30. Radiation: Electromagnetic Fields. Erişim: (<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-electromagnetic-fields>)
31. Butcher, Ginger. Tour of the electromagnetic spectrum. Government Printing Office, 2016.
32. Karanfil, Ege Can. Kayalı, Ögetay. "Elektromanyetik Spektrum (Tayf) Nedir?" Edited by Ögetay Kayalı. Evrim Ağacı, December 01, 2022. <https://evrimagaci.org/s/12795>.
33. Sirav Aral B. 900 Mhz ve 1800 Mhz Radyo Frekans Radyasyonun Kan Beyin Bariyerine Etkisi. Doktora tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2008.
34. Şeker S, Çerezci O. Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etkileri Güvenlik Standartları ve Korunma Yöntemleri. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları. 1991.
35. Eşmekaya MA. Radyofrekans Radyasyonun Tiroid Bezi Fonksiyonlarına Etkisi. Yüksek Lisans tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2009
36. Yalçın A, Arpacı F, Çetin T. Radyasyonun Hematolojik Sistem Üzerine Etkileri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri. 1991; 11: 103-108.

37. Hardell L. World Health Organization, radiofrequency radiation and health-a hard nut to crack. *Int J Oncol* 2017;51(2):405-413.
38. Lee A-K, Hong S-E, Kwon J-H, Choi H-D, Cardis E. Mobile phone types and SAR characteristics of the human brain. *Phys Med Biol* 2017;62(7):2741-2761.
39. ICNIRP International Committee of Non Ionizing Protection. Guidelines on limits of Exposure to Radio Frequency EM Fields in the Frequency Range from 100kHz to 300GHz. Geneva: The Institute; 1999.
40. Elektromanyetik dalgalar ve insan sağlığı sıkça sorulan sorular ve yanıtları Tubitak bilten.2001.
41. Polk C, Postow E. Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields, 2nd ed, Florida, USA, CRC Press, 1996.
42. Michaelson SM, Lin JC. Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation, New York, Plenum Press, 1987.
43. Repacholi M. Low level exposure to RF electromagnetic fields: Health effects and research needs. *Bioelectromag*. 1998; 19: 1–19.
44. Suess MJ, Benwell-Morison DA. Non-Ionizing Radiation Protection, 2nd ed, Geneva, WHO, 1989.
45. Challis LJ. Mechanism for interaction between RF fields and biological tissue. *Bioelectromagnetics supplement* 2005; 7: 98-106.
46. Repacholi M. Low level exposure to RF electromagnetic fields: Health effects and research needs. *Bioelectromag*. 1998; 19: 1–19.
47. Özen Ş. Mikrodalga frekanslı EM radyasyona maruz kalan biyolojik dokularda oluşan ısı etkinin teorik ve deneysel incelenmesi. Doktora Tezi. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Haberleşme Y Müh, 2003.
48. Challis LJ. Review: Mechanisms for Interaction Between RF Fields and Biological Tissue, *Bioelectromagnetics Supplement* 2007; 7: S98-S106.
49. Demirel, Can. Therapeutic Uses Of Low Frequency Electromagnetic Fields. *Selcuk Medical Journal*, 2015, 32.3: 70-74.
50. J. Pokorný, J. Hašek, F. Jelínek, Endogenous electric field and organization of living matter, *Electromagnetic Biology and Medicine*, 24 (2005) 185-197.
51. M. Blank, R. Goodman, Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis, *Journal of cellular physiology*, 199 (2004) 359-363.
52. K.B. Hotary, K.R. Robinson, Evidence of a role for endogenous electrical fields in chick embryo development, *Development*, 114 (1992) 985-996.
53. G. Thirivikraman, S.K. Boda, B. Basu, Unraveling the mechanistic effects of electric field stimulation towards directing stem cell fate and function: A tissue engineering perspective, *Biomaterials*, 150 (2018) 60-86.
54. N. Haan, B. Song, Therapeutic application of electric fields in the injured nervous system, *Advances in wound care*, 3 (2014) 156-165.
55. G.C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M.T. Longaker, Wound repair and regeneration, *Nature*, 453 (2008) 314.
56. R. Nuccitelli, Endogenous electric fields in embryos during development, regeneration and wound healing, *Radiation protection dosimetry*, 106 (2003) 375-383.
57. L. Hinkle, C. McCaig, K. Robinson, The direction of growth of differentiating neurones and myoblasts from frog embryos in an applied electric field, *The Journal of physiology*, 314 (1981) 121-135.

58. E.D. Kirson, V. Dbalý, F. Tovaryš, J. Vymazal, J.F. Soustiel, A. Itzhaki, D. Mordechovich, S. Steinberg-Shapira, Z. Gurvich, R. Schneiderman, Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104 (2007) 10152-10157.
59. Oğuz H, Dursun N, Dursun E. Tıbbi rehabilitasyon lazer, manyetik alan tedavisi ve akupunktur. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2004.
60. Hae-June Lee, Hee Jin, Young Hwan Ahn, Nam Kim, Jeong Ki Pack, Hyung-Do Choi & Yun-Sil Lee (2023) Effects of intermediate frequency electromagnetic fields: a review of animal studies, *International Journal of Radiation Biology*, 99:2, 166-182.
61. Marron MT, Goodman EM, Greenebaum B, et al. Effects of sinusoidal 60-Hz electric and magnetic fields on ATP and oxygen levels in the slime mold, *Physarum polycephalum*. *Bioelectromagnetics* 1986;7(3):307-14.
62. Bassett CA. Beneficial effects of electromagnetic fields. *J Cell Biochem* 1993;51:387-93.
63. Del Seppia C, Ghione S, Luschi P, et al. Pain perception and electromagnetic fields. *Neurosci Biobehav R* 2007;31(4):619-42.
64. Li RL, Huang JJ, Shi YQ, et al. Pulsed electromagnetic field improves postnatal neovascularization in response to hindlimb ischemia. *Am J Transl Res* 2015;7(3):430-44.
65. Pena-Philippides JC, Yang Y, Bragina O, et al. Effect of pulsed electromagnetic field (PEMF) on infarct size and inflammation after cerebral ischemia in mice. *Transl Stroke Res* 2014;5(4):491-500.
66. Yuan Y, Wei L, Li F, et al. Pulsed magnetic field induces angiogenesis and improves cardiac function of surgically induced infarcted myocardium in sprague-dawley rats. *Cardiology* 2010;117:57-63.
67. Ramey DW. Magnetic and electromagnetic therapy. *Sci Rev Alternative Med* 1998;2(1):13-9.
68. Sakurai T, Yoshimoto M, Koyama S, et al. Exposure to extremely low frequency magnetic fields affects insulin-secreting cells. *Bioelectromagnetics* 2008;29(2):118-24.
69. Kamel DM, Hamed NS, Abdel Raoof NA, Tantawy SA. Pulsed Magnetic Field Versus Ultrasound in The Treatment of Postnatal Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Controlled Trial in The Women of An Egyptian Population. *J Adv Res*. 2017 Jan;8(1):45–53.
70. Pagani S, Veronesi F, Aldini NN, Fini M. Complex Regional Pain Syndrome Type I, A Debilitating and Poorly Understood Syndrome. Possible Role for Pulsed Electromagnetic Fields: A Narrative Review. *Pain Physician*. 2017;20(6):E807–22.
71. Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu F, Kibar S. Low-Frequency Pulsed Electromagnetic Field Therapy in Fibromyalgia: A Randomized, DoubleBlind, Sham-Controlled Clinical Study. *Clin J Pain*. 2009 Oct;25(8):722
72. Kim C-H, Wheatley-Guy CM, Stewart GM, Yeo D, Shen W-K, Johnson BD. 84 The Impact of Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Blood Pressure and Circulating Nitric Oxide Levels: A Double Blind, Randomized Study in Subjects with Metabolic Syndrome. *Blood Press*. 2020;29(1):47–54.
73. Mallng ASB, Morberg BM, Wermuth L, Gredal O, Bech P, Jensen BR. Effect of Transcranial Pulsed Electromagnetic Fields (T-PEMF) on Functional Rate of Force Development and Movement Speed in Persons with Parkinson's Disease: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204478.
74. Elgohary HM, Tantawy SA. Pulsed Electromagnetic Field with or without Exercise Therapy in The Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. *J Phys Ther Sci*. 2017;29(8):1305–10.
75. Alvarez LX, McCue J, Lam NK, Askin G, Fox PR. Effect of Targeted Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Canine Postoperative Hemilaminectomy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Am Anim Hosp Assoc*. 55(2):83–91.

76. Markovic L, Wagner B, Crevenna R. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on outcomes associated with osteoarthritis : A systematic review of systematic reviews. *Wien Klin Wochenschr.* 2022 Jun;134(11-12):425-433.
77. Schuermann D, Mevissen M. Manmade Electromagnetic Fields and Oxidative Stress—Biological Effects and Consequences for Health. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021; 22(7):3772.
78. Yakymenko, I.; Tsybulin, O.; Sidorik, E.; Henshel, D.; Kyrylenko, O.; Kyrylenko, S. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagn. Biol. Med.* 2016, 35, 186–202.
79. Wang, H.; Zhang, X. Magnetic Fields and Reactive Oxygen Species. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18.
80. Santini, S.J.; Cordone, V.; Falone, S.; Mijit, M.; Tatone, C.; Amicarelli, F.; Di Emidio, G. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2018, 2018, 5076271.
81. Wang, Y.; Branicky, R.; Noe, A.; Hekimi, S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J. Cell Biol.* 2018, 217, 1915–1928.
82. Arthur A. Pilla, Electromagnetic fields instantaneously modulate nitric oxide signaling in challenged biological systems, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 330-333.
83. Patruno A, Amerio P, Pesce M, Vianale G, Di Luzio S, Tulli A, Franceschelli S, Grilli A, Muraro R, Reale M. Extremely low frequency electromagnetic fields modulate expression of inducible nitric oxide synthase, endothelial nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in the human keratinocyte cell line HaCat: potential therapeutic effects in wound healing. *Br J Dermatol.* 2010 Feb 1;162(2):258-66.
84. Lin IC, Smartt JM Jr, Nah HD, Ischiropoulos H, Kirschner RE. Nitric oxide stimulates proliferation and differentiation of fetal calvarial osteoblasts and dural cells. *Plast Reconstr Surg.* 2008 May;121(5):1554-1566.
85. Asci H, Savran M, Comlekci S, Sofu MM, Erzurumlu Y, Ozmen O, Kaynak M, Sahin ME, Taner R, Gecin M. Combined Pulsed Magnetic Field and Radiofrequency Electromagnetic Field Enhances MMP-9, Collagen-4, VEGF Synthesis to Improve Wound Healing Via Hif-1 α /eNOS Pathway. *Aesthetic Plast Surg.* 2023 Jun 27.
86. Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J, Kuokka R (2002) Non-thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells: molecular mechanism for cancer- and blood–brain barrier-related effects. *Differentiation* 70:120–129.
87. de Pomerai D, Daniells C, David H, Allan J, Duce I, Mutwakil M, Thomas D, Sewell P, Tattersall J, Jones D, Candido P (2000) Non-thermal heat-shock response to microwaves. *Nature* 405:417–418.
88. Caraglia M, Marra M, Mancinelli F, D’ambrosio G, Massa R, Giordano A, Budillon A, Abbruzzese A, Bismuto E (2005) Electromagnetic fields at mobile phone frequency induce apoptosis and inactivation of the multi-chaperone complex in human epidermoid cancer cells. *J Cell Physiol* 204:539–548.
89. Weisbrot D, Lin H, Ye L, Blank M, Goodman R (2003) Effects of mobile phone radiation on reproduction and development in *Drosophila melanogaster*. *J Cell Biochem* 89:48–55.
90. Daniells C, Duce I, Thomas D, Sewell P, Tattersall J, de Pomerai D (1998) Transgenic nematodes as biomonitors of microwave-induced stress. *Mutat Res* 399:55–65.
91. Miyakoshi J, Takemasa K, Takashima Y, Ding GR, Hirose H, Koyama S (2005) Effects of exposure to a 1950 MHz radio frequency field on expression of Hsp70 and Hsp27 in human glioma cells. *Bioelectromagnetics* 26:251–257.

92. Capri M, Scarcella E, Bianchi E, Fumelli C, Mesirca P, Agostini C, Remondini D, Schuderer J, Kuster N, Franceschi C, Bersani F (2004) 1800 MHz radiofrequency (mobile phones, different Global System for Mobile communication modulations) does not affect apoptosis and heat shock protein 70 level in peripheral blood mononuclear cells from young and old donors. *Int J Radiat Biol* 80:389–397.
93. Lim HB, Cook GG, Barker AT, Coulton LA (2005) Effect of 900 MHz electromagnetic fields on nonthermal induction of heat-shock proteins in human leukocytes. *Radiat Res* 163:45–52.
94. Lee, Hae-June, et al. "Effects of intermediate frequency electromagnetic fields: A review of animal studies." *International Journal of Radiation Biology* 99.2 (2023): 166-182.
95. Ghazanfarpour M, Kashani Z, Pakzad R, Abdi F, Rahnamaei F, Akbari P, Roozbeh N. Effect of electromagnetic field on abortion: A systematic review and meta-analysis. *Open Medicine*. 2021;16(1): 1628-1641.
96. Zhou, Ly., Zhang, Hx., Lan, Yl. et al. Epidemiological investigation of risk factors of the pregnant women with early spontaneous abortion in Beijing. *Chin. J. Integr. Med.* 23, 345–349 (2017).
97. Zareen N, Khan MY. Effect of mobile phone induced electromagnetic fields on the development of chick embryo. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:528-529.
98. Lee HJ, Pack JK, Gimm YM, Choi HD, Kim N, Kim SH, Lee YS. 2009. Teratological evaluation of mouse fetuses exposed to a 20 kHz EMF. *Bioelectromagnetics*. 30(4):330–333.
99. Frölen H, Svedenstål BM, Paulsson LE. 1993. Effects of pulsed magnetic fields on the developing mouse embryo. *Bioelectromagnetics*. 14(3):197–204.
100. Svedenstål BM, Johanson KJ. 1995. Fetal loss in mice exposed to magnetic fields during early pregnancy. *Bioelectromagnetics*. 16(5):284–289.
101. Aldad TS, Gan G, Gao XB, Taylor HS. 2012. Fetal radiofrequency radiation exposure from 800-1900 mhz-rated cellular telephones affects neurodevelopment and behavior in mice. *Sci Rep* 2: 312.
102. Ujházy E, Mach M, Navarová J, Brucknerová I, Dubovický M. Teratology - past, present and future. *Interdiscip Toxicol*. 2012 Dec;5(4):163-8.
103. Wilson, J. G. *Environment and birth defects*. environment and birth defects. Academic Press Location New York, NY, 1973.
104. Wilson JG, Fraser FC. *Handbook of teratology*. 1–4. New York and London: Plenum Press; 1977.
105. Beckman, D. A., and R. L. Brent. "Mechanisms of teratogenesis." *Annual review of pharmacology and toxicology* 24.1 (1984): 483-500.
106. Katzung BG, MD, Koren G. MD, PhD *Special Aspects of Perinatal & Pediatric Pharmacology. Basic & Clinical Pharmacology*, Ninth Edition 2004; 60: 995-1043.
107. Pata Ö, Arpak S. Yağamın bağılangıcında organogenezis dönemi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı* 2013; 6(3):7-11.
108. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation*. 2nd ed.; London: Elsevier; 2007.
109. Öztürk Z, 2014. Approaching pregnant women using medicine: risk of teratogenicity and counselling services. *Surekli Tip Egitimi Dergisi*, 23 (5), 201-205.
110. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. *Teratology, Teratogens, and Fetotoxic Agents*. *Williams Obstetric*. eBook conversion by codeMantra Version 1.0. McGraw-Hill Education. 2014; 243
111. Özalpman A. Radyasyonun embriyo ve fetus üzerine etkileri. *Temel Radyobioloji* 2001; 20: 308-30.

112. Brent RL. Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jan;200(1):4-24.
113. National Council on Radiation and Measurements. Medical radiation exposure to pregnant and potentially pregnant women. NCRP Handbook 54. Washington, DC: National Council for Radiation Protection; 1977.
114. Durum Y, Sezer SD. Gebelikte Radyolojik Görüntüleme: Teratojenite Açısından Ana Prensipler. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı* 2013; 6(3):41-46.
115. Wilson JG, Jordan HC, Brent RL. Effects of irradiation on embryonic development. II. X-rays on the ninth day of gestation in the rat. *Am J Anat* 1953;92:153-88.
116. Wilson JG, Brent RL, Jordan HC. Differentiation as a determinant of the reaction of rat embryos to x-irradiation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;67-70.
117. Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998;74(2):159-71.
118. Friedberg W, Faulkner DN, Neas BR, Hanneman GD, Darden EB Jr, Deal RB Jr, Parker DE. Dose-incidence relationships for exencephalia, anophthalmia and prenatal mortality in mouse embryos irradiated with fission neutrons or 250 kV X-rays. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med.* 1987 Aug;52(2):223-36.
119. Brizzee KR, Brannon RB. Cell recovery in foetal brain after ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1972;21:375-8.
120. Rıza Madazlı: Plasenta. Nobel Tıp Kitapevleri stanbul, 2008; Bölüm 1, ss: 11- 47.
121. G. J. Burton and E. Jauniaux, "What is the placenta?," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 213, no. 4, p. S6.e1-S6.e4, 2015.
122. De La Torre, Paz, María Jesús Pérez-Lorenzo, and Ana I. Flores. "Human placenta-derived mesenchymal stromal cells: a review from basic research to clinical applications." *Stromal Cells Struct. Funct. Ther. Implic*, 2019.
123. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., Torchia, M.G. (2008). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*, 8.Baskı, İnternational Edition, Saunders Elsevier.
124. Jansen CHJR, Kastelein AW, Kleinrouweler CE, Van Leeuwen E, De Jong KH, Pajkrt E, Van Noorden CJF. Development of placental abnormalities in location and anatomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Aug;99(8):983-993.
125. Paria BC, Huet-Hudson YM, Dey SK. Blastocyst's state of activity determines the "window" of implantation in the receptive mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:10159-10162.
126. Drewes U. Renkli Embriyoloji Atlası. 1.Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000; 128–18.
127. Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erben T, Kotowski A. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Cells Tissues Organs.* 1989;136(3):190-203.
128. Bischof P, Meisser A, Campana A. Control of MMP-9 expression at the maternal– fetal interface. *Journal of reproductive immunology.* 2002; 55(1-2):3-10.
129. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *The Journal of clinical investigation.* 1997; 99(9):2152-64.
130. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine.* 2002; 19(1):103-11.
131. Crocker IP, Cooper S, Ong SC, Baker PN. Differences in apoptotic susceptibility of cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts in normal pregnancy to those complicated with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *The American journal of pathology.* 2003; 162(2):637-43.

132. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2001; 184(6):1249-50.
133. Sargent IL, Germain SJ, Sacks GP, Kumar S, Redman CW. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2003; 59:153–60.
134. Chua S, Wilkins T, Sargent I, Redman C. Trophoblast deportation in pre- eclamptic pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1991; 98(10):973-9.
135. Cox, Phillip, and Clair Evans. "Tissue pathway for histopathological examination of the placenta." *Guideline of the Royal College of Pathologists*. The Royal College of Pathologists, London, 2011.
136. Curtin WM, Krauss S, Metlay LA, Katzman PJ. Pathologic examination of the placenta and observed practice. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 35-41.
137. Macpherson T: Fact and fancy. What can we really tell from the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:672-681.
138. Demirhan B. Plasentanın klinik ve histopatolojik incelenme yöntemleri ve önemi. *Perinatoloji Dergisi* 1993; 1: 246-255.
139. Hargitai B, Marton T, Cox PM. Best practice no 178. Examination of the human placenta. *J Clin Pathol*. 2004 Aug;57(8):785-92.
140. Langston C, Kaplan C, Macpherson T, et al. Practice guideline for examination of the placenta: developed by the Placental Pathology Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 449–76.
141. Khong TY, Mooney EE, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul;140(7):698-713.
142. Slack JC, Parra-Herran C. Life After Amsterdam: Placental Pathology Consensus Recommendations and Beyond. *Surg Pathol Clin*. 2022 Jun;15(2):175-196.
143. Benirschke K, Kaufmann P: *Pathology of the human placenta*. 2nd. ed. Springer Verlag, New York 1990.
144. Furukawa S, Hayashi S, Usuda K, Abe M, Hagio S, Ogawa I. Toxicological pathology in the rat placenta. *J Toxicol Pathol*. 2011 Jun;24(2):95-111.
145. Cross JC. How to make a placenta: mechanisms of trophoblast cell differentiation in mice--a review. *Placenta*. 2005 Apr;26 Suppl A:S3-9.
146. Wooding, Peter, and Graham Burton. "Haemochorial placentation: mouse, rabbit, man, apes, monkeys." *Comparative Placentation: Structures, Functions and Evolution* (2008): 185-230.
147. Furukawa, Satoshi, et al. "Histomorphological comparison of rat placentas by different timing of chlorpromazine-administration." *Experimental and Toxicologic Pathology* 67.9 (2015): 443-452.
148. Ain R, Canham LN, Soares MJ. Gestation stage-dependent intrauterine trophoblast cell invasion in the rat and mouse: novel endocrine phenotype and regulation. *Dev Biol*. 2003 Aug 1;260(1):176-90.
149. Soares MJ, Konno T, Alam SM. The prolactin family: Effectors of pregnancy-dependent adaptations. *Trends Endocrinol Metab*. 18: 114–121 2007.
150. Soares MJ, Chapman BM, Rasmussen CA, Dai G, Kamei T, Orwig KE. Differentiation of trophoblast endocrine cells. *Placenta*. 17: 277–289 1996.
151. Nishimura T, Takanohashi T, Tomi M, Horikoshi M, Higuchi K, Sai Y, Nakashima E. Evaluation of rat in vivo fetal-to-maternal transfer clearances of various xenobiotics by umbilical perfusion. *J Pharm Sci*. 2013 Sep;102(9):3356-63.

152. Wooding, Peter, and Graham Burton. Comparative placentation: structures, functions and evolution. Springer Science & Business Media, 2008.
153. Wooding, Peter, and Graham Burton. "Implantation, maternofetal exchange and vascular relationships." *Comparative Placentation: Structures, Functions and Evolution* (2008): 47-81.
154. Beckman DA, Koszalka TR, Jensen M, Brent RL. Experimental manipulation of the rodent visceral yolk sac. *Teratology*. 1990 Apr;41(4):395-404.
155. Zhang, Jianhong, et al. "Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth?." *Cellular & molecular immunology* 8.1 (2011): 1-11.
156. Carlström, Mattias, et al. "Angiogenesis inhibition causes hypertension and placental dysfunction in a rat model of preeclampsia." *Journal of hypertension* 27.4 (2009): 829-837.
157. Cross, James C., et al. "Trophoblast functions, angiogenesis and remodeling of the maternal vasculature in the placenta." *Molecular and cellular endocrinology* 187.1-2 (2002): 207-212.
158. Knipp, Gregory T., Kenneth L. Audus, and Michael J. Soares. "Nutrient transport across the placenta." *Advanced drug delivery reviews* 38.1 (1999): 41-58.
159. Pence, Laramie, and Bhanu P. Telugu. "Models for Investigating Placental Biology." *Animal Models and Human Reproduction* (2017): 65-90.
160. Carney EW, Scialli AR, Watson RE, and DeSesso JM. Mechanisms regulating toxicant disposition to the embryo during early pregnancy: an interspecies comparison. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 72: 345–360. 2004.
161. Stump DG, Holson JF, Harris C, Pearce LB, Watson RE, and DeSesso JM. Developmental toxicity in rats of a hemoglobin-based oxygen carrier results from impeded function of the inverted visceral yolk sac. *Reprod Toxicol*. 52: 108–117. 2015.
162. Maranghi F, Macri C, Ricciardi C, Stazi AV, and Mantovani A. Evaluation of the placenta: suggestions for a greater role in developmental toxicology. *Adv Exp Med Biol*. 444: 129–136. 1998.
163. Furukawa S, Tsuji N, Sugiyama A. Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation. *J Toxicol Pathol*. 2019 Jan;32(1):1-17. doi: 10.1293/tox.2018-0042.
164. Xue, L., Cai, JY., Ma, J. et al. Global expression profiling reveals genetic programs underlying the developmental divergence between mouse and human embryogenesis. *BMC Genomics* 14, 568 (2013).
165. Cayan D, Triklosan'ın in vitro embriyonik rat gelişimi üzerine etkisi, Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, 2018.
166. Lohmiller JJ, Swing S. Reproduction and Breeding, In: *The Laboratory Rat* (2 nd eds), Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, Elsevier, Amsterdam, 2006: p 147-162.
167. Hamid HY, Zakaria ZAB. Reproductive characteristics of the female laboratory rat. *African Journal of Biotechnology* 2013; 12 (19): 2510-2514.
168. Steven DH, Morris G. Comparative Placentation. In: Steven Dh, ed. *Essays in Structure and Function*. London, Academic Press, 1975;75-81.
169. Ertekin T, Ülger H, Nisari M, Karaca Ö, Unur E, Şahin U, Elmalı F. Effects of angiostatin on in vitro embryonic Rat Development. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 2011; 17: 843-847.
170. Fazlıoğulları Z. Antiemetiklerin Rat Embriyoları Gelişimi Üzerine Toksik ve Teratojen Etkilerinin In Vitro Kültür Ortamında Araştırılması, Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya 2011: 118.
171. García-Peláez, Isabel, et al. "Teratogenic effect of ethylene glycol-methyl cellosolve mixture in rats. II. Craniofacial and limb abnormalities." *Int J Morphol* 28 (2010): 1173-1180.

172. Jansson, T., Cetin, I., Powell, T. L., Desoye, G., Radaelli, T., Ericsson, A., & Sibley, C. P. (2006). Placental transport and metabolism in fetal overgrowth—a workshop report. *Placenta*, 27, 109-113.
173. Capobianco, E., Fornes, D., Linenberg, I., Powell, T. L., Jansson, T., & Jawerbaum, A. (2016). A novel rat model of gestational diabetes induced by intrauterine programming is associated with alterations in placental signaling and fetal overgrowth. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 422, 221-232.
174. Vambergue, A., & Fajardy, I. (2011). Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World journal of diabetes*, 2(11), 196.

