



RESEARCH ARTICLE

Detomidinin embriyotoksik doz sınırının *in-ovo* model ile belirlenmesi

Rahmi Canbar^{1*}, Muhittin Uslu¹, Öznur Tufan¹, Enver Yazar¹

¹Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Geliş: 15.03.2021, Kabul: 16.05.2021

*rahmicanbar@hotmail.com

Determination of embryotoxic dose limit of detomidine with *in-ovo* model

Eurasian J Vet Sci, 2021, 37, 2, 71-75
DOI: 10.15312/EurasianJVetSci.2021.328

Öz

Amaç: Bu araştırmanın amacı detomidinin embriyotoksik doz sınırının fertil tavuk yumurtası kullanarak *in-ovo* model ile belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmada 210 adet fertil yumurta 7 eşit (n: 30) gruba ayrılarak kuluçka makinasına optimum şartlarda yerleştirildi. Birinci gruba hiçbir uygulama yapılmadı. Diğer gruplardaki yumurtaların hava keselerine inkübasyonun yedinci günü, sırası ile serum fizyolojik, 10, 5, 2.5, 1.25 ve 0.625 mg/kg dozlarında detomidin uygulandı. Inkübasyonun 21. günü yumurtalar açılarak malformasyonlar, ölü embriyolar ve fertil olmayan yumurtalar belirlendi.

Bulgular: 0.625, 1.25, 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında detomidin uygulanan gruplarda sırası ile 3, 2, 4, 6 ve 5 adet ölü embriyo belirlenirken, kontrol ve serum fizyolojik gruplarında ölü embriyo belirlenmedi. Kontrol ve 5 mg/kg detomidin uygulanan gruplarda birer adet fertil olmayan yumurta belirlenirken, diğer gruplarda fertil olmayan yumurta gözlenmedi. 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında detomidin uygulanan gruplarda gözlenen ölüm oranları, kontrol ve serum fizyolojik gruplarından yüksek belirlendi (p<0.05).

Öneri: Bu araştırmada kullanılan en küçük dozun hedef türler için önerilen en yüksek dozdan 7.8 kat fazla olduğu dikkate alındığında, embriyonal ölüm açısından normal dozlarda gebe memelilerde güvenli kabul edilebilir. Ancak memeliler için güvenlik katsayısı olarak 100 kat daha düşük doz olması gerektiği düşünüldüğünde, olumsuzlukların da gözlenebileceği dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Detomidin, embriyotoksiste, *in-ovo* model

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine the embryotoxic dose limit of detomidine with an *in-ovo* model using fertile hen's eggs.

Materials and Methods: 210 fertile eggs were divided into 7 equal (n: 30) groups and placed in the incubator under optimum conditions. No application was made to the first group. On the seventh day, normal saline solution, 10, 5, 2.5, 1.25, and 0.625 mg/kg doses of detomidine were administered to egg air-sacs in the other groups, respectively. On the 21st day, the eggs were opened and malformations, dead embryos and non-fertile eggs were determined.

Results: While 3, 2, 4, 6 and 5 dead embryos were determined in 0.625, 1.25, 2.5, 5, and 10 mg/kg treated groups, respectively, no dead embryos were observed in the control and saline groups. While one non-fertile egg was determined in the control and 5 mg/kg detomidine groups, no non-fertile eggs were observed in the other groups. Mortality rates of detomidine group at doses of 2.5, 5 and 10 mg/kg were higher than the control and saline groups (p<0.05).

Conclusion: Considering that the used smallest dose is 7.8 times higher than the highest recommended dose for the target species, recommended dose can be accepted safe in pregnant mammals for embryonic death. However, considering that the dose should be 100 times lower as a safety factor for mammals, it should be taken into account that negativities may also be observed.

Keywords: Detomidine, embryotoxicity, *in-ovo* model





Giriş

Alfa₂ (α2) reseptör agonistleri (ksilazin, detomidin, medetomidin, deksmedetomidin, rofimidin) omurilik düzeyinde etki göstererek ağrının kesilmesi, sedasyon ve kas gevşemesine neden olurlar. Ruminantlar bu grup ilaçlara diğer türlerden çok daha fazla duyarlı olduğu için dozlamaya çok dikkat edilmelidir (Traş ve Elmas 2020). Detomidin, ksilazinden sonra 1980'li yıllarda keşfedilen α2 reseptör agonistidir (Gozalo-Marcilla ve ark 2015). Detomidinin kullanımı at ve sığırlarda onaylanmakla (Yazar 2018) birlikte etiket dışı olarak diğer hayvanlarda da kullanılmaktadır (Singh ve ark 1994, Walsh ve Wilson 2002, Lehmann ve ark 2017). Hedef türlerde 80 µg/kg (IM, yavaş IV) dozuna kadar kullanılabileceği ifade edilmiştir. Endikasyon alanları olarak; sedasyon, analjezi, fiziksel muayenenin yapılması, ufak cerrahi işlemler ve premedikasyon tanımlanmıştır. Yan etkiler olarak bradikardi, solunum depresyonu, hiperglisemi, ataksi, aritmi, timpani ve hipo/hipertansiyon gözlenebileceği belirtilmiştir (Clarke ve Taylor 1986, Yazar 2018). Detomidinin kolikli atlara uygulanması sonrasında kalp atım ve solunum sayısında düşme, terleme ve kıllarda dikleşme gözleendiği, ancak ölüm gözlenmediği ifade edilmiştir (Jochle 1989). İlacın hedef türlerde yan etkileri hakkında bilgiler bulunmakla birlikte, gebelikte güvenliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır. İlacın prospektüsünde hedef türler olan at ve sığırlarda gebeliğin son trimesterinde kullanılmaması gerektiği, uterusu kontraksiyonlara neden olabileceği, mutlak gerektiği durumlarda fayda-zarar hesabı ile kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (Bimeda 2021). Detomidin hidroklorürün ratlarda akut oral letal dozunun (LD50) 60 mg/kg ve farelerde akut damar içi LD50 dozunun 35 mg/kg olduğu ifade edilmiştir (Pfizer 2010, Zoetis 2017).

Birçok kimyasal (Jelinek ve ark 1985) ve veteriner ilaca (Oznurlu ve Oznurlu 2016) karşı gelişebilecek embriyotoksiste ve teratojenite araştırmalarında, memeli hayvanlar yerine fertil tavuk yumurtaları kullanılabilmektedir. Bu amaç için 1977 yılında Chick Embryotoxicity Screening Test (CHEST)'in geliştirildiği ifade edilmiştir (Özparlak 2015). Bu metotta maternal-fetal ilişkinin bulunmaması, fazla duyarlılığı nedeni ile yanlış-pozitif sonuçlar verebilmesi ve yumurtanın kapalı sisteminde farmakokinetiğin farklı olması olumsuz yönler olarak ifade edilir. Bu dezavantajlarına rağmen CHEST metodundan elde edilen embriyotoksik doz düzeyinin, memelilere tahmin edilebilir sonuçlar sunduğu da ifade edilmiştir. Ayrıca basit laboratuvar ekipmanlarına gerek duyulması, uygulama kolaylığı, kısa zamanda sonuçlanması, düşük maliyetli olması ve bütün canlılarda morfogenetik gelişimlerin benzer olması olumlu yönleri olarak bildirilmiştir (Jelinek 1982, Hill ve Hoffman 1984). CHEST testi iki aşamada değerlendirilmektedir. CHEST-I aşamasında embriyotoksiste sınırı belirlenirken, CHEST-II aşamasında birinci aşamada belirlenen dozun 3 veya 4 doz aşağısında test yeniden yapılarak teratojenite parametreleri belirlenir (Jelinek ve ark 1985, Özparlak 2015).

Bu araştırmada α2 reseptör agonistlerinin gebelerde kullanımının riskli olabileceği (Sakamoto ve ark 1997, Gertler ve ark 2001) dikkate alındığında, detomidinin embriyotoksik ve teratojenik etkiler gösterebileceği ve bu etkinin fertil tavuk yumurtası kullanılarak *in-ovo* modelle doğrulanabileceği varsayımından hareketle detomidinin embriyotoksik, teratojenik ve LD50 doz düzeyinin fertil tavuk yumurtası kullanılarak *in-ovo* model ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada Atak-S ırkına ait yumurtacı tavuklardan elde edilen 210 adet fertil yumurta kullanıldı. Yumurtalar 7 eşit (n: 30) gruba ayrılarak optimum şartlarda (37.8 °C, %65 nem, 2 saat aralıkla döndürme) kuluçka makinasına (Imza Teknik, Konya, Türkiye) yerleştirildi. Araştırmanın yedinci (H-H: 31-32 stage) (Hamburger ve Hamilton 1951) günü fertil olmayan yumurtalar ovoskop ile belirlendikten sonra yerlerine yeni yumurtalar koyuldu. Böylece her grup 30 yumurta olacak şekilde tamamlandı. Yedinci gün yumurtaların hava keseleri bulunan bölümleri dezenfekte edildikten sonra yumurta delici ile açılarak toplam hacim 50 µL olacak şekilde serum fizyolojik veya ilaç uygulamaları yapıldı. Birinci gruba hiçbir uygulama (negatif kontrol) yapılmazken, ikinci gruba 50 µL hacminde serum fizyolojik (taşıyıcı kontrol) uygulandı. Kalan beş gruba sırası ile 10, 5, 2.5, 1.25 ve 0.625 mg/kg dozunda detomidin (Domosedan™ enj. çöz., Zoetis Hayvan Sağlığı Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) 50 µL hacme serum fizyolojik ile tamamlanacak şekilde uygulandı. 10 mg/kg dozunda detomidin serum fizyolojik ilavesi yapılmaksızın ticari üründen 50 µL olarak uygulandı. Uygulamalar sonrasında açılan bölüm sıvı parafin ile kapatıldı. Uygulama sonrası emilimin gerçekleşmesi için yumurtalar ilk saat rotasyona maruz bırakılmadı. Yirmi birinci günün sonunda açılan yumurtalar embriyonik ölüm, teratojenite ve infertilite yönünden değerlendirildi.

Gözlenen ölüm oranları üzerinden Abbott metodu kullanılarak gerçek ölüm oranları belirlendi. Araştırmada gruplar arası embriyonik ölüm oranları Ki-kare testi ile değerlendirildi. Detomidinin LD50 değeri hesaplanırken, uygulama dozları logaritmaya dönüştürülmeden Probit testi kullanılarak hesaplandı (SPSS 22.0). Testlerde 0.05 düzeyi istatistikî açıdan önem sınırı kabul edildi.

Bulgular

Detomidin uygulaması sonrasında gözlenen ölüm oranları Tablo 1'de sunuldu. 0.625, 1.25, 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozda detomidin uygulanan gruplarda sırası ile 3, 2, 4, 6 ve 5 adet ölü embriyo belirlendi. Ayrıca detomidin uygulanan gruplarda iki civivde baş bölgesi malformasyonları (agnati, hidrosefali) tespit edildi (Şekil 1). Kontrol ve serum fizyolojik gruplarında ise ölüm gözlenmedi. Kontrol ve 5 mg/kg detomidin

Tablo 1. Detomidin uygulanan fertil yumurtalarda embriyonik ölüm oranları

Gruplar	CES	ÖES	İnfertil	Anomali	N	% ölüm	% canlılık	GÖO
Kontrol	30	0	0	0	30	0.00 ^b	100	--
Serum fizyolojik	29	0	1	0	29	0.00 ^b	100	--
0.625 mg/kg	27	3	0	0	30	10.0 ^{ab}	90.0	10.0
1.25 mg/kg	28	2	0	1	30	6.66 ^{ab}	93.3	6.66
2.5 mg/kg	26	4	0	1	30	13.3 ^a	86.7	13.3
5 mg/kg	23	6	1	0	29	20.6 ^a	79.4	20.6
10 mg/kg	25	5	0	0	30	16.6 ^a	83.4	16.6

CES: Canlı embriyo sayısı, ÖES: Ölü embriyo sayısı, GÖO: Gerçek ölüm oranı (Abbott metot). ^{a, b}: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05)



Şekil 1. Detomidin uygulanan gruplarda gözlenen anomaliler. A: Hidrosefali (beyin çevresinde sıvı birikimi, 2.5 mg/kg), B: Agnati (alt gaganın yokluğu, 1.25 mg/kg).

uygulanan gruplarda birer adet infertil yumurta belirlenirken, diğer gruplara ait yumurtalarda infertiliteye rastlanmadı. 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında detomidin uygulanan gruplardaki ölüm oranlarının, kontrol ve serum fizyolojik gruplarından yüksek olduğu belirlendi ($P<0.05$). Kontrol ve serum fizyolojik gruplarında embriyonik ölüm gözlenmediği için Abbott metoduna göre yapılan gerçek ölüm oranlarında değişim belirlenmedi. Bu çalışmada en yüksek doz grubunda dahi LD100 dozu belirlenemediği için Karber-Behrens yöntemi yapılamadı. Araştırmada embriyotoksik üst doz sınırı belirlenemediği için CHEST-II aşamasına geçilemedi ve araştırma CHEST-I aşamasında sonlandırıldı. Detomidinin tahmini embriyotoksik LD50 değeri, gerçek ölüm değerleri üzerinden Probit testi yapılarak 29.5 (17.3-273) mg/kg olarak hesaplandı.

Tartışma

Detomidin at ve sığırlarda sedasyon ve analjezi amaçlı kullanılan $\alpha 2$ reseptör agonisti ilaçtır. İlaçın genel yan etkileri hakkında hedef türlerde yeterince bilgiler bulunmaktadır

(EMA 2021). İlaç etiket dışı olarak diğer hayvanlarda da kullanılabilmektedir (Messenger ve ark 2016, Lehmann ve ark 2017). Ancak gebelerde güvenliği hakkında yeterince bilgi bulunmamaktadır.

İnkübasyonun birinci haftasında embriyoların ilaçları metabolize etme yeteneğine başladığı ifade edildiği (Jelinek 1982, Özparlak 2015) için bu çalışmada enjeksiyonlar inkübasyonun yedinci gününde ve yumurtaların hava keselerine 50 μ L hacminde yapıldı. Bu sayede uygulanan detomidinin metabolitlerinin de embriyotoksik veya teratojenik etkilerinin gözlenmesi sağlanmıştır. *In-ovo* modellerde hava kesesi uygulama yerlerinden birisi olarak tanımlanmaktadır. Bu bölgenin uygulama kolaylığı, düşük enfeksiyon riski, test çözülmesinin hızlı difüzyonu ve yumurta içi uygulama yapılmadığı için mekanik hasarın olmaması gibi önemli avantajlara sahip olduğu ifade edilmiştir (Özparlak 2015).

Mevcut çalışmada kontrol ve serum fizyolojik gruplarında embriyonik ölüm gözlenmedi. Araştırmada 2.5, 5 ve 10 mg/kg dozlarında detomidin uygulanan gruplarda gözlenen ölüm oranlarının, kontrol ve serum fizyolojik gruplarından yüksek olduğu belirlenirken ($p<0.05$), 1.25 ve 0.625 mg/kg dozlarında gözlenen ölüm oranları kontrol grupları ile benzer bulundu ($p>0.05$, Tablo1). Ayrıca iki civcivde anomali gözlemlendi (Şekil 1). Benzer şekilde detomidinin tavşanlarda 2 mg/kg doza kadar teratojenik ve embriyotoksik etkiler göstermediği rapor edilmiştir (EMA 2021). İlaçın prospektüsünde hedef türlerde gebeliğin son trimesterinde kullanımı önerilmemektedir (Bimeda 2021). Gebe kısıraklarda gebeliğin son döneminde 15 μ g/kg dozunda üç hafta aralıklarla kullanılması gebeliğe olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilmesine (Luukkanen ve ark 1997) rağmen, gebe kısıraklarda tekrar eden uygulamalarda dikkatli olunması gerektiği de ifade edilmiştir (Katila ve Oijala 1988). Gebe sığırlarda ise plasenta gelişimi üzerine olumsuz etkilerinin olmadığı bildirilmiştir (EMA 2021). Detomidinin (50 μ g/yumurta) *in-ovo* model ile embriyotoksik etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada ise %50 civarında ölümlere neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca civcivlerde davranışsal değişimler gözlemlendiği de ifade edilmiştir (Mohammad ve ark 2012). Detomidinin atlarda uterus hareketleri üzerine etkisi ise tartışmalıdır. At-



larda myometrial aktiviteyi artırabileceği bildirilirken (Gibbs ve Troedsson 1995), myometrial aktiviteye etkisinin olmadığı ve gebe kısırlıklarda güvenle kullanılabileceği şeklinde görüşler de mevcuttur (Jedruch ve ark 1989). Medetomidinin gebe keçilere maternal kalp atım hacmini düşürebileceği, uterusu kan akımında düşüşe neden olabileceği ve transplental medetomidinin fetus üzerinde baskılayıcı bir etkiye neden olabileceği ifade edilmiştir (Sakamoto ve ark 1997). Deksmetomidinin plasentayı geçebileceği ve bu nedenle gebelerde fayda-zarar hesabı yapılarak kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Gertler ve ark 2001, Afonso ve Reis 2012). α_2 agonistleri gebe hedef türlerde güvenli kabul edilse de dikkatli takip gerektiği ifade edilmiştir (Valverde 2010). Mevcut araştırmanın sonuçları ve literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde önerilen dozlarda güvenli olabileceği kabul edilmekle birlikte, doza bağlı olarak bazı yan etkilerin de gözlenebileceği ifade edilebilir.

Bu çalışmada probit testine göre tahmini embriyotoksik LD50 değeri 29.5 (17.3-273) mg/kg olarak hesaplandı. Mevcut çalışmada metodolojik olarak uygulama hacmi dikkate alındığında, detomidin en fazla 10 mg/kg dozunda uygulanabilir. Uygulanabilen en yüksek detomidin dozu (10 mg/kg), tahmin edilen LD50 dozun (29.5 mg/kg) altında kaldığı için CHEST testinin ikinci aşamasına geçilemedi. CHEST-I aşamasında elde edilen değerler memelilere uyarlanabilmektedir. Elde edilen değerlerin 10-2 ile çarpımının, memeli gebelerin ağırlığının kilogram başına karşılık gelen toksik doz sınırı olarak kabul edildiği ifade edilmektedir (Özparlak 2015). Yapılan bazı çalışmalarda da dönüşümün önemi ile ilgili bilgiler verilmiştir (Oznurlu ve Oznurlu 2016, Kandil ve Sur 2018). Mevcut çalışmada hesap edilen LD50 doz düzeyi, memelilere uyarlandığında detomidin kullanımında önerilen en yüksek dozun güvenli olabileceği söylenebilir. Ancak doz aralığı dikkate alındığında ve özellikle etiket dışı kullanımda yeterli araştırma yapılmadığı için bazı olumsuzluklarla karşılaşılabilir de göz ardı edilmemelidir.

Öneriler

Detomidinin özellikle hedef türlerde (at, sığır) genel yan etkileri hakkında yeterince bilgi bulunmamasıyla birlikte, ilaç çok küçük dozlarda kullanıldığı için hayvanlardaki dozu dikkatli hesaplanmalıdır. İlacın olası ciddi yan etkilerini çok hızlı geri çevirecek antidotu olan atipamezol veteriner sahada bulunmaktadır. İlacın önerilen dozlarda hedef tür gebelerde kullanımının güvenli kabul edilebileceği düşünülse de detomidinin uterus kası üzerine etkisi ve mevcut araştırmanın embriyotoksik etkisi birlikte düşünüldüğünde gebelerde dozlamaya daha fazla dikkat edilmesi gerektiği ifade edilebilir. Ayrıca detomidinin gebelerde kullanımıyla ilgili daha fazla bilgi için plasentalı canlılarda histopatolojik ve/veya moleküler analizlerin yapılması düşünülebilir.

Teşekkür

Araştırmanın özeti Biltek-IV 4. Uluslararası Bilim, Teknoloji ve Sosyal Bilimlerde Güncel Gelişmeler Sempozyumu 12-13 Nisan 2021, Gaziantep Üniversitesi, Türkiye, kongresinde sözlü olarak sunulmuş ve özeti kitapçıkta basılmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Afonso J, Reis F, 2012. Dexmedetomidine: Current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol*, 62, 118-133.
- Bimeda 2021. https://www.bimeda.co.uk/media/k2/attachments/1HIP002_Data_Sheet.pdf, erişim tarihi: 01.03.2021.
- Clarke KW, Taylor PM, 1986. Detomidine: a new sedative for horses. *Equine Vet J*, 18, 366-370.
- EMA 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/detomidine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf, erişim tarihi: 01.02.2021
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN, 2001. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*, 14, 13-21.
- Gibbs HM, Troedsson MHT, 1995. Effect of acepromazine, detomidine, and xylazine on myometrial activity in the mare. *Biol Reprod*, 52, 489-493.
- Gozalo-Marcilla M, Gasthuys F, Schauvliege S, 2015. Partial intravenous anaesthesia in the horse: a review of intravenous agents used to supplement equine inhalation anaesthesia. Part 2: opioids and alpha-2 adrenoceptor agonists. *Vet Anaesth Analg*, 42, 1-16.
- Hamburger V, Hamilton HL, 1951. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol*, 88, 49-92.
- Hill EF, Hoffman DJ, 1984. Avian models for toxicity testing. *J Am Coll Toxicol*, 3, 357-376.
- Jedruch J, Gajewski Z, Kuussaari J, 1989. The effect of detomidine hydrochloride on the electrical activity of uterus in pregnant mares. *Acta Vet Scand*, 30, 307-311.

- Jelinek R, 1982. Use of chick embryo in screening for embryotoxicity. *Teratog Carcinog Mutagen*, 2, 255-261.
- Jelinek R, Peterka M, Rychter Z, 1985. Chick embryotoxicity screening test – 130 substance tested. *Indian J Exp Biol*, 23, 588-595.
- Jochle W, 1989. Field trial evaluation of detomidine as a sedative and analgesic in horses with colic. *Equine Vet J*, 7, 117-120.
- Kandil B, Sur E, 2018. The light microscopic investigation of the effects of in-ovo administered bisphenol A (BPA) on the development of testes. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 65, 273-281.
- Katila T, Oijala M, 1988. The effect of detomidine (Domosedan) on the maintenance of equine pregnancy and foetal development: Ten cases. *Equine Vet J*, 20, 323-326.
- Lehmann HS, Blache D, Drynan E, Tshewang P, et al., 2017. Optimum drug combinations for the sedation of growing boars prior to castration. *Animals*, 7, 61.
- Luukkanen L, Katila T, Koskinen E, 1997. Some effects of multiple administrations of detomidine during the last trimester of equine pregnancy. *Equine Vet J*, 29, 400-403.
- Messenger KM, Hopfensperger M, Knych HK, Papich MG, 2016. Pharmacokinetics of detomidine following intravenous or oral-transmucosal administration and sedative effects of the oral-transmucosal treatment in dogs. *Am J Vet Res*, 77, 413-420.
- Mohammad FK, Faris GAM, Al-Zubeady AZ, 2012. Developmental and behavioral effects of medetomidine following in ovo injection in chicks. *Neurotoxicol Teratol*, 34, 214-218.
- Oznurlu M, Oznurlu Y, 2016. Determination of embryotoxic and teratogenic effects of flunixin meglumine given early stage in ovo. *Eurasian J Vet Sci*, 32, 260-267.
- Özparlak H, 2015. Tavuk embriyolarının embriyotoksitesite ve teratojenite testlerinde kullanımı. *SUFEFD*, 40, 13-22.
- Pfizer 2010. https://www.zoetisus.com/_locale-assets/mcm-portal-assets/products/pdf/msds-dormosedan.pdf, erişim tarihi:01.03.2021.
- Sakamoto H, Kirihara H, Fujiki M, Miura N, et al, 1997. The effects of medetomidine on maternal and fetal cardiovascular and pulmonary function, intrauterine pressure and uterine blood flow in pregnant goats. *Exp Anim*, 46, 67-73.
- Singh J, Singh AP, Sharifi D, Patil DB, 1994. Evaluation of detomidine as a sedative in sheep. *Indian J Anim Sci*, 64, 237-238.
- Taş B, Elmas M, 2020. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici ilaçlar, in: *Veteriner İlaç Rehberi ve Tedavi El Kitabı*, Ed: Yazar E, Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, Türkiye, pp: 327-352.
- Valverde A, 2010. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Vet Clin Equine*, 26, 515-532.
- Walsh VP, Wilson PR, 2002. Sedation and chemical restraint of deer. *New Zeal Vet J*, 50, 228-236.
- Yazar E, 2018. *Veteriner İlaç ve Aşı A'dan Z'ye*, Nobel Tıp Yayınevi, İstanbul, Türkiye, p: 76.
- Zoetis 2017. <https://www.zoetisus.com/contact/pages/>

product_information/msds_pi/msds/Dormosedan.pdf, erişim tarihi:01.03.2021.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Rahmi Canbar

Tasarım: Rahmi Canbar

Denetleme/Danışmanlık: Enver Yazar, Rahmi Canbar

Veri Toplama ve/veya İşleme: Rahmi Canbar, Muhittin Uslu, Öznur Tufan

Analiz ve/veya Yorum: Rahmi Canbar, Enver Yazar

Kaynak Taraması: Muhittin Uslu, Öznur Tufan

Makalenin Yazımı: Rahmi Canbar, Muhittin Uslu, Öznur Tufan, Enver Yazar

Eleştirel İnceleme: Enver Yazar, Rahmi Canbar

Etik Onay

Araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Etik Kurulunca 16.02.2021 tarih ve 2021/22 sayılı Etik Kurul Kararı ile onaylanmıştır.

CITE THIS ARTICLE: Canbar R, Uslu M, Tufan Ö, Yazar E, 2021. Detomidinin embriyotoksik doz sınırının in-ovo model ile belirlenmesi. *Eurasian J Vet Sci*, 37, 2, 71-75