

T1245

T.C
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

T1245/1-1

**FETAL DİSTRESE BAĞLI FETÜS MİDE
HASARININ ÖNLENMESİNDE PROFLAKTİK
RANİTİDİN KULLANIMI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Adnan ASLAN

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mustafa MELİKOĞLU

“Tezimden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir”

Antalya, 1997

TEŞEKKÜR

Çocuk Cerrahisi uzmanlık eğitiminin ve bu tezin hazırlanmasında emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mustafa MELİKOĞLU olmak üzere, Yrd. Doç. Dr. Güngör KARAGÜZEL ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Adnan ASLAN

Antalya, 1997

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2 - 14
Gereç ve Yöntem.....	15 - 23
Bulgular.....	24 - 30
Tartışma.....	31 - 37
Sonuçlar.....	38 - 39
Özet.....	40 - 41
Kaynaklar.....	42 - 47

GİRİŞ ve AMAÇ

Fetal distres (FD), uteroplasental alana gelen kan miktarının azalarak fetüsün asfikside kalması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. FD'in ortaya çıkması ile fetal dokulara giden oksijen dağılımı bozulur ve arteriyel oksijenin basıncı düşer.¹ Buna bağlı olarak görülen nörolojik hasar sonucu yenidoğan morbiditesi dramatik bir şekilde yükselir. Fetal distres ayrıca neonatal sepsis, nekrotizan enterokolit, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi gibi hastalıklara da neden olabilmektedir.²

Fetal distresin intrauterin dönemde fetüs midesi üzerine olan etkileri konusunda bilgilerimiz oldukça sınırlıdır. Yenidoğan döneminde yapılan bir endoskopik incelemede özefagogastrit saptanan olguların büyük bir kısmında FD öyküsü olduğu gözlenmiştir.³ Bu bulgudan yola çıkılarak anabilim dalımızca daha önce tavşanlarda yapılan bir deneysel çalışmada, maternal orjinli FD modeli oluşturularak FD'in gastrik fizyoloji ve histoloji üzerine olan etkileri araştırılmıştır.⁴ Bu çalışmada, distres fetüslerinde mide asit sekresyonunun kontrollerdekine göre anlamlı bir şekilde arttığı, sitoprotektif bir ajan olan gastrik PGE₂ düzeylerinin anlamlı bir şekilde azalmış olduğu ve yapılan histopatolojik incelemelerde distres grubundaki fetüslerin midelerinde hasar olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ise, gebe tavşanlara proflaktik olarak ranitidin verilerek, FD'in fetal mide üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenip önlenemeyeceğini test etmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Fetal distres

a) Tanımlama:

FD terimi, üzerinde tam bir görüş birliği olmamakla beraber perinatalojide fetüsün hipoksiye maruz kalması ve uteroplasental kan akımının azalması şeklinde tanımlanmıştır¹ Bu terim, genellikle sezeryan için bir endikasyon sebebi veya zor doğumlar sırasında ortaya çıkan klinik bir durum olarak bilinmektedir. Akut veya kronik bir sürece sahip olabilir. Bazı yazarlar, FD'yi kalp atım sayısında distres sürecinin geç dönemindeki azalmalar, şiddeti değişken azalmalar veya ani taşikardi atakları şeklinde tanımlarken, bazıları ise, fetal asidozun FD için önemli bir gösterge olduğunu belirtmektedirler.¹

Klinisyenlerin çoğu, FD'yi direkt olarak asfiksini bir sonucu gibi kabul etmişlerdir. Ancak, FD'in kardiovasküler yanıtını da gözardı etmemek gerekir. Dolayısı ile fetal asfiksi ve fetal perfüzyon yetersizliği ile ortaya çıkan FD'in iyi anlaşılması, doğum sırasında fetüsün yaşam kalitesini daha da düzelterektedir.

b) Asfiksiye fetal yanıt:

Asfiksi, Latince pulsasyon olmaması anlamına gelmesine rağmen, patolojik olarak respiratuar gaz değişimlerinin yetersizliği veya hiç olmaması anlamını taşımaktadır. Asfiksi laboratuar bağlamında asidoz, hipoksemi ve hiperkarbi gibi terimlerle ifade edilebilir.

Oksijen kısıtlanmasına fetüsün verdiği yanıt konusunda bir çok çalışma vardır. Uterin ve umbilikal kan akımlarının azalması sonucunda fetüs asfiksiye girer ve FD oluşur. Hipoksi veya asfiksi sırasında öncelikli organların korunması için kardiorespiratuar kapasite büyük önem kazanmaktadır. Asfiksinin başlangıç döneminde öncelikli organlarda vazokonstriksiyon olurken, diğer alanlarda vazodilatasyon olmaktadır. Ancak takip eden sürede beyin, kalp, adrenal gland ve plasentaya gelen kan akımında artış olur. Buna karşın diğer vücut alanlarında ise vazokonstriksiyon meydana gelir.^{5,6} Orta derecede hipoksilerde kardiyak debi sabit kalmasına rağmen, şiddetli asfiksi durumlarında kardiyak debi de azalacaktır.

Fetüs, hipoksi sırasında kompensatuar mekanizmalarını ön plana çıkararak oksijen tüketimini %50 oranında azaltabilir. Bu düzey, 45 dakika boyunca idame ettirilebilir ve geri dönüşebilen bir özelliğe sahiptir. Bu durum, sirkülasyonun uygunsuz olduğu vasküler yataklarda oksijen tüketiminin azalmasının bir sonucu olarak açıklanabilir. Asfiksi ile birlikte metabolik asidozda da gittikçe ilerleyen bir artış söz konusudur ve bu durum laktat birikimi ile karakterizedir. Oksijen desteğinin sınırlı olduğu vasküler yataklarda anaerobik glikolizin ortaya çıkması, laktat birikimini açıklayabilir.⁷

FD sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişikliklerden sorumlu bir çok mekanizma vardır. Oksijen düzeyleri, karbondioksit basıncı, alfa adrenerjik aktivite, arjinin-vazopressin ve endojenöz opioidler bu mekanizmalar arasında sayılabilir. Ancak henüz aydınlatılmamış bir çok nokta bulunmaktadır.

Asfiksi şiddetlendiğinde ise bu kompensatuar mekanizmaların hepsi inaktif duruma gelir ve tüm vasküler yataklarda yoğun bir vazokonstriksiyon ortaya çıkar. Hipoksinin derecesi ne kadar artarsa, tüm organlara giden kan akımı ve oksijen dağılımı da o oranda azalacaktır. Orta derecede bir hipoksi sırasında serebral ve myokardial oksijen desteği, sadece bu organlara gelen kan akımlarının artması ve diğer organlara giden kan akımının ve arteriovenöz oksijen farkının azalması ile idame ettirilebilir.^{8,9}

Bununla beraber, şiddetli asfikside öncelikli organlara giden kan akımını arttırmak için kompensatuar mekanizmaların çabaları uzun sürmeyecektir ve oksijen desteği de uzun süre idame ettirilemeyecektir. Fizyolojik mekanizmaların tamamen etkisiz kaldığı bu dekompanseasyon döneminde asfiksi, fetal vital organlar üzerindeki olumsuz etkilerini kısa sürede gösterir. Bu aşamadan sonra bradikardi, hipotansiyon ve kısa sürede ölüm ortaya çıkar.¹⁰ Bu faz esnasında, hipoksik organ hasarlarının olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden oksijen tüketim derecesini, kalıcı hasarlar oluşmadan önce değerlendirmek üzere fetüs veya yenidoğanlarda metabolik, elektrofizyolojik ve patolojik incelemelerin yapılması gerekmektedir.

c) Asfiksi ve fetal morbidite:

FD'le beraber, bir anlamda sıkışıklık içinde kalmış olan fetüsler asfiktik olarak doğarlar. Hem doğum eylemi süreci içinde hem de doğum sonrası, yenidoğanlarda kombine respiratuar ve metabolik asidoz vardır. 899 fetüsün

incelendiği bir seride doğum sırasında umbilikal arterden alınan kan örneğinde;

(pH= 7.2 (SD±0.08), baz açığı= -8.3 (SD±4.0) mmol/lt, ortalama PaCO₂= 49 mmHg) bulunmuştur.¹ Bu değerler asfiksini hafif derecede olduğunu göstermektedir ve patolojik bir durum söz konusu değildir. Doğum sırasında bu değerler fizyolojik bile olabilir. Asfiksiden söz etmek için -1 standart deviasyonda baz açığının -12 mmol/lt, pH'ın 7,12 veya aşağısında olması gerekmektedir.¹

Şiddetli fetal asfiksi serebral palsiyi de içeren nörolojik hasarlara neden olabilir. Ancak asfiksi, serebral palsy etyolojisinin sadece %10'luk bir bölümünü oluşturur. Şiddetli asfiksi sonrası her fetüsün verdiği yanıt değişik olabilir. Örneğin; bazı fetüsler şiddetli asfiksi sonrası intrauterin dönemde ölürken, bazılarında nörolojik defisitler oluşur, bazılarında ise herhangi bir defisit oluşmaz. Fetal oksijen dağılımının hiç olmaması durumunda bile fetüslerin kısıtlı süreler içinde iyi bir tolerans gösterdiklerine ait bulgular vardır. Myers, fetal oksijen dağılımının tam kesilmesi sırasında ve hipoksemi sonrasında, hem respiratuar hem de metabolik asidozun hızla ortaya çıktığını göstermiştir.¹¹ Oksijen kesildikten yaklaşık 10 dakika sonra fetüslerin zarar gördüğü bildirilmiştir. Hasarlar değişken olmasına rağmen yaşayanlarda çoğunlukla beyin sapı lezyonları vardı. Oksijen dağılımı 25 dakika boyunca kesildiğinde ise fetüsler resüste edilmelerine rağmen bir çok organda ciddi hasarlar olmuştu ve bu hasarlar o kadar şiddetliydi ki kısa bir süre sonra

fetüslerin ölmelerine neden olmuşlardı. Bran ve Myers¹², koyunlarda ve maymunlarda uzamış parsiyel asfiksini sonuçlarını incelemişler ve kısa süreli tam asfiksi durumunda değişken yanıtlar bulunmuştur. Yaşayanlarda oksijen desteği tam kesilen fetüslerin aksine, kortikal hasarlar sonucu gelişen nörolojik defisitler vardı. Bu incelemeler, uzamış parsiyel asfiksini zor tanınabildiğini; büyük bir olasılıkla da hipokseminin derecesinin, süresinin ve fetüsün ilk durumunun değişkenliğinin bu zorluğa sebep olduğunu düşündürmektedir.

Bazı araştırmacılar, fetal asfiksini beyindeki elektrofizyolojik ve histolojik etkilerini incelemiş olmalarına rağmen, çoğu incelemeler asfiksi sonrası serebral oksijen alımının incelenmesi gibi fetal fizyolojik yanıtları içermektedir.¹³

Asfiksini kantitatif olarak etkinlik derecesi, serebral ve myokardial oksijenasyonun derecesine bağlıdır. Fizyolojik şartlar altında serebral hasarın ortaya çıkışı oldukça zordur. 1 mmol/l' nin altında preduktal arteriyel oksijen içeriği ile ortaya çıkan asfiksi, genellikle azalmış serebral kan akımı ve azalmış oksijen akımı ile beraberdir. Bununla beraber bu şiddetteki bir asfiksi, irreversible elektrokardiografik değişiklikler veya nöronal nekrozla sonuçlanmayabilir. Çünkü fetüs, çeşitli kompensatuar mekanizmalar yardımı ile serebral metabolizmasını daha düşük düzeyde tutabilir. Ayrıca, yenidoğanlarda hipotansiyonun serebral hasar yapabileceğine dair güçlü kanıtlar varken, fetüsler için bu her zaman geçerli değildir. Çok kısa süreli asfiksi ataklarının, fetal serebral hasar yapmadığı bildirilmektedir.¹

Eğer tüm infantlar, çok az düzeyde de olsa fizyolojik asfiksi ile doğuyorlarsa ve bazılarında da serebral hasar yapabilen şiddetli asfiksi olasılığı varsa, bu geçiş zonunun tayin edilmesi büyük önem taşımaktadır. Obstetrik girişim çok erken olmuşsa, uygunsuzsa veya çok gecikmişse fetüsün zarar görebileceği daima gözönünde bulundurulmalıdır. Çünkü devam eden fetal asfiksi, kalıcı hasarlarla sonuçlanabilecektir.

d) Fetal kalp hızındaki (FKH) değişikliğinin prognozdaki yeri:

Geçmişte FKH terimi, kalp ritmi normal olmak şartı ile fetal enerjinin bir göstergesi olarak kullanılmıştır. Ancak, ritm bozuk olduğunda bu tanımlamanın eksikliği ortaya çıkmaktadır. FD tanısı alan olgulara ya sezeryan veya potansiyel olarak normalden daha travmatik (operatif) vajinal doğum yaptırma olasılıkları ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden FD göstergesi olarak, en olumlu değerlendirmenin kontraksiyonlar sırasında FKH'nın azalması ile ortaya çıkan ritm anormallikleri olduğu belirtilmektedir.¹

FKH'nın doğru bir şekilde yorumlanması ile fetüsün durumu hakkında daha çok bilgi elde etmek mümkündür. Bu konuda çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalar yapılmıştır. Hepsinde de, doğum süreci içinde ortaya çıkan FKH değişkenliklerinin fetal enerjiyi gösterdiği vurgulanmıştır.¹ İntrauterin monitorize edilen ve ölen fetüslerin kalp atım hızlarında normal bir değişkenlik söz konusu değildir. Bu gözlemler, FKH normal olduğunda asfiksiniin yol açabileceği ani ölüm olasılığından fetüsleri korumaktadır

FKH'nun fizyolojik değerlere ulaşması ile asfiktik bir fetüsün risk dışına itildiğine ve kalp atım sayısındaki geç veya değişken azalmalar sırasında da fetüsün stres altında olduğuna karar verilebilir. Bu durum operatif bir endikasyonu beraberinde getirebilir. Alternatif bir yorumlama ise, ortaya çıkan deselarasyonlar veya bradikardinin, aralıklı asfiktik streslerin sonucunda fetal fizyolojik mekanizmaları bozarak ortaya çıkarmış olduğu şeklindedir.¹ Bu, aynı zamanda oksijen alımının ve tüketiminin de azalması anlamına gelmektedir. Bu yüzden FKH'daki değişkenlikler; santral (sinir sistemi veya myokard) oksijenlenmenin normal düzeyde olduğunu, stres durumunda ise bu organların oksijenasyonundaki azalmayı göstermektedir.¹

Her bir fetüs, bireysel olarak kalp ritimlerinde farklı sayıda değişkenlikler gösterebilmektedirler. Değişkenliklerin direk olarak fetüsün durumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kısa süreli de olsa uterin kan akımlarındaki azalmalar, hipoksi ve hiperkapni, bu değişkenliklere sebep olabilir. Ayrıca fetal soluk alıp verme sırasındaki respiratuar aritmiler ve doğumdan hemen önce ortaya çıkan myometrial aktiviteler, bu değişkenliklerin sebeplerindendir. Bu noktada en önemli şey, asfiktik sebeplerin asfiktik olmayan sebeplerden ayırt edilmesidir. Çünkü hemen sonrasında bir cerrahi girişim bulunabileceği veya travmatik bir doğum yaptırılabilceği olasılığı akıldan çıkartılmamalıdır.

2. Fetal distressin nedenleri

Fetal hipoksinin, dolayısıyla FD'in artmış perinatal morbidite ve mortalite ile yakın ilişkide olduğuna inanılmaktadır. Bu ise, klinik uygulamada hipoksiyi indükleyecek çeşitli maternal ve fetal kaynaklı patolojileri gündeme getirmektedir. Asfiksi veya hipokside kalan fetüs, temel olarak şu anlamları beraberinde taşımaktadır: 1) Uterus kan akımının yetersizliği, 2) Umbilikal kan akımının yetersizliği, veya 3) Maternal arteriyel oksijen içeriğinde azalma.

FD çoğunlukla perinatal dönemi ilgilendirmektedir. Bu dönemde anneyi etkileyen tüm patolojiler fetüsü de sıklıkla etkileyecektir. Fetal oksijenasyonu bozan maternal nedenler; anemi, enfeksiyon, travma, operasyon, akut kalp yetmezliği, şiddetli egzersiz, diabet, kokain kullanımı, uzamış gebelik, preeklampsi, plasenta previa, abruptio plasenta şeklinde sayılabilir.¹⁴⁻¹⁷

Fetüsün kendisinden kaynaklanan faktörler ise; fetal cerrahi başta olmak üzere fetoskopi, fetomaternal hemoraji, umbilikal kord rüptürü, kısa umbilikal kord, umbilikal kord hematomu, umbilikal kord dolanması, umbilikal korddan kan örneği alma, korion villüs biyopsisi ve amniosentez gibi nedenleri kapsamaktadır.¹⁸

3. Fetal distressin etkileri

Fetüse gelen kan akımının dolayısı ile fetal oksijenasyonun bozulması, çeşitli fetal anormallikleri de beraberinde getirmektedir. Akut respiratuar

distres sendromu, FD'le neden-sonuç ilişkisi olduğu en iyi bilinen klinik durumlardan biridir.¹⁹

Kortikal hasar, intraventricüler ve subependimal hemoraji²⁰, postnatal konvülsiyonlar²¹ ve mental-motor retardasyon gibi patolojilerle ortaya çıkan nörolojik hasar FD'in en önemli sonucudur. Ayrıca bu konuda yapılan klinik incelemeler, FD'in nekrotizan enterokolite, akut böbrek yetmezliğine ve neonatal sepsise neden olduğunu göstermektedir.²²

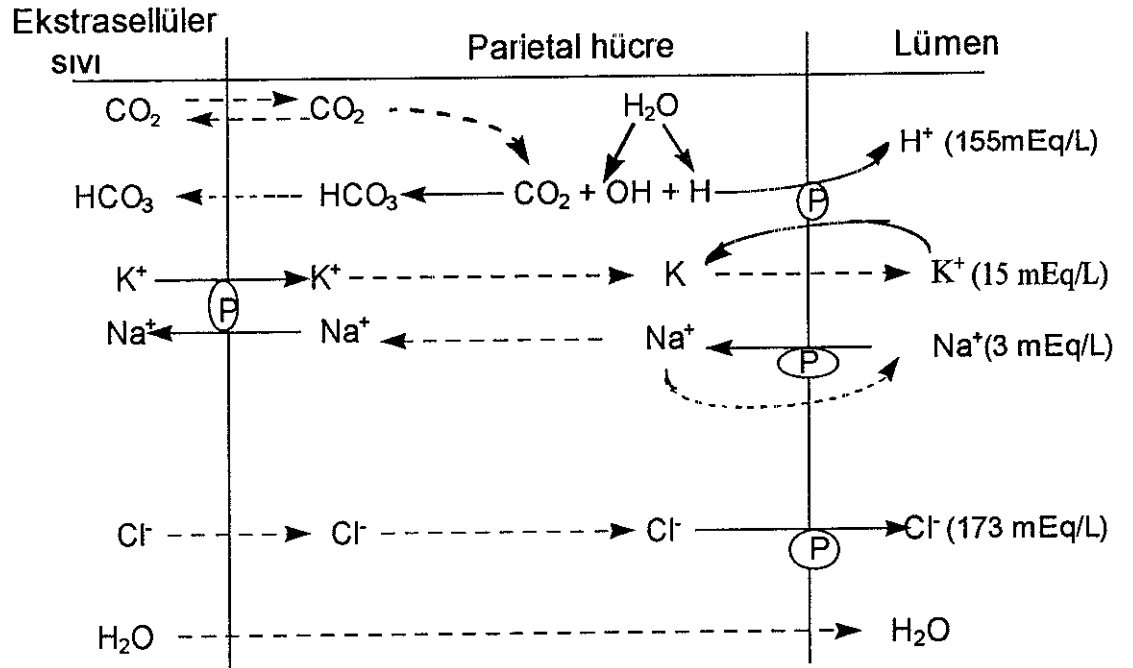
1994 yılında yapılan klinik bir çalışmada yenidoğan periyodunda özefagogastrit saptanan infantların çoğunda FD hikayesi olduğu vurgulanmıştır.³ Bununla beraber, şimdiye kadar FD'in fetal mide üzerine olan fizyopatolojik ve histopatolojik etkileri yeterince araştırılmamıştır. Ancak, anabilim dalımızca daha önce yapılan deneysel bir çalışmada, üçüncü trimestrin sonlarında tavşan fetüslerinde bir distres modeli oluşturularak FD'in fetüs midelerinde asit sekresyonunu anlamlı bir şekilde arttırdığı ve gastrik sitoprotektif bir ajan olan PGE₂ düzeylerini ise anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁴ Yine bu çalışmada, distres fetüslerinin midelerinde eroziv değişiklikler saptanmıştır. Bu inceleme, FD'in fetüs mideleri için potansiyel bir tehlike olduğu düşüncesini desteklemiştir.

4. Gastrik asit sekresyonu ve ranitidin

Ranitidinin mide mukozasındaki etkisini açıklamak için öncelikle gastrik asit sekresyonunun mekanizması ve düzenlenmesi ile ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi gerekir.

a) Gastrik asit sekresyonunun mekanizması:

Parietal hücreler uyarıldığında 160 mmol değerinde HCl salgılanır. Bu asidin pH'sı 0.8'dir. Bu pH'daki hidrojen iyon konsantrasyonu, arteriyel kandakinin 3 milyon katıdır. HCl oluşumu için değişik mekanizmalar önerilmiştir. En geçerli mekanizmalardan biri şu basamaklardan oluşmaktadır²³ (Şekil 1).



Şekil 1. Mide asit sekresyonunun mekanizması.

- Cl⁻ iyonu aktif transportla parietal hücrenin sitoplazmasından lümenine geçerken Na⁺ iyonları da aktif transportla lümen dışına çıkar ve lümeninde -40 ile -70 milivolt değerinde negatif bir potansiyel oluşur. Buna bağlı olarak, lümenine pasif diffüzyon ile potasyum iyonu ve az miktarlarda sodyum iyonu geçer.

- Su, hücre sitoplazmasında H⁺ ve OH⁻ 'e çözünür ve aktif transportla (H⁺,K⁺ ATPase) lümenine geçer. Bu sırada potasyum aynı pompa ile hücre içine girer. Hidrojen, klor iyonu ile HCl 'i oluşturur. Lümen içine salgılanmış sodyum ve potasyumun çoğu, tekrar hücre içine aktif transportla geri emilir.

- Suyun ozmozla lümenine geçmesiyle gastrik asit sekresyonu son halini almış olur. Lümen içinde 155 mEq/L hidroklorik asit, 15 mEq/L KCl ve çok az miktarda NaCl vardır.

- Son aşamada ise karbonik asit anhidraz enzimi aracılığı ile hidroksil iyonları karbondioksitle birleşerek bikarbonata çevrilir ve ekstrasellüler alana geçer.

b) Gastrik asit sekresyonunun düzenlenmesi:

Gastrik asit sekresyonu, bazı nörotransmitter ve hormonların etkisi altındadır. Bunlar, asetil kolin (sinir stimülasyonu), gastrin ve histamindir.

Sinir Stimülasyonu

Sinir stimülasyonu, tek başına mideden veya beyinden gelen vagal uyarılarla ortaya çıkar. Nörotransmitteri asetil kolindir. Midenin distansiyonu, mide mukozası üzerindeki uyarılar ve protein veya asidik gıdalar, vagal stimülasyonu harekete geçirir. Vagal stimülasyon, parietal hücreleri direkt olarak etkilediği gibi gastrin salınımını artırarak da HCl sekresyonuna neden olur.²³

Gastrin Stimülasyonu

Gastrin, hem vagal stimülasyonla hem de lokal enterik reflekslerle pilordaki ve duodenumdaki G hücrelerinden salgılanır ve parietal hücrelere girerek HCl salınımını uyarır.²³

Histamin stimülasyonu

Histamin, parietal hücrelerde asit salınımını arttıran güçlü bir yardımcı faktördür. Az miktarlarda histamin, normal miktarlardaki asetil kolin veya gastrinin mide asit sekresyonunda yaptığı artıştan daha fazla bir artış yapar. Parietal hücrelerdeki histamin reseptörleri H₂'dir.²³

c) Ranitidinin etkileri:

Histaminle yarışarak doza bağımlı olarak, parietal hücrelerdeki H₂ reseptörlerini tam olarak bloke eder. Ranitidinin bu etkisi sırasında ne asetil

kolin, ne de gastrin stimölasyonu, gastrik asit sekresyonunda anlamlı bir artış sağlayamaz. Ranitidin, gastrik asit sekresyonunu bloke ederek mide mukozasını korur. Mide hasarından önce ve sonra verilen ranitidin, altta yatan patolojiye göre bir iyileşme sağlar ve gerekirse dozu arttırılabilir.

Ranitidin, gebelerde 3. trimestirdan başlamak üzere, özellikle de doğuma yakın günlerde anneden plasenta aracılığı ile fetüse rahatlıkla geçebilmektedir.²⁴ Bu dönemde ranitidin uygulamasının fetüse herhangi zararlı bir etkisi görülmemiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada uygulanacak tüm işlemler, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi deneysel araştırma ünitesi tarafından incelenmiş ve uygulanmalarında bir sakınca olmadığı kabul edilmiştir. Bu prosedür çerçevesinde FD'in fetal mide üzerindeki akut fizyopatolojik ve histopatolojik etkilerini gözlemek amacıyla daha önce ekibimiz tarafından bir pilot çalışma yapılmıştır. Bu çalışma ile işlemlerde belirli bir standardizasyona erişilmiş ve elde edilen deneyimlerden mevcut çalışmamızda yararlanılmıştır.

Çalışmamızda 28-30. gestasyonel günler arasında (full-term: 31-33 gün) bulunan 13 adet New Zealand beyaz tavşanlar kullanıldı. Tavşanlar, deney ortamına üç gün önceden getirildiler. Buldukları ortamın ısı ve ışık düzeyi aynı oranda tutuldu. Beslenme için standart tavşan yemi ve su kullanılıp, gebe tavşanlar operasyon öncesi 8 ile 10 saat boyunca aç bırakıldılar.

Gruplar;

Deneyler için her bir bikornuat uterus kornusundaki bir veya iki ovarian-end fetüs kullanıldı (*Şekil 2*). Kontrol gruplarını sağ kornudaki fetüsler oluştururken, sol kornudaki fetüslerden distres grupları oluşturuldu. Ayrıca bu gruplardaki gebe tavşanlar profilaktik ranitidin veya kontrolü amacıyla da aynı miktarda %0.9 NaCl (SF) alanlar olmak üzere ikişer gruba daha bölünmüş ve çalışma toplam dört gruptan oluşmuştur.

Grup 1: Gebe tavşana SF verildi ve kontrol operasyonu yapıldı. (SK)

Grup 2: Gebe tavşana SF verildi ve FD oluşturuldu. (SD)

Grup 3: Gebe tavşana profilaktik ranitidin verildi ve kontrol operasyonu yapıldı. (RK)

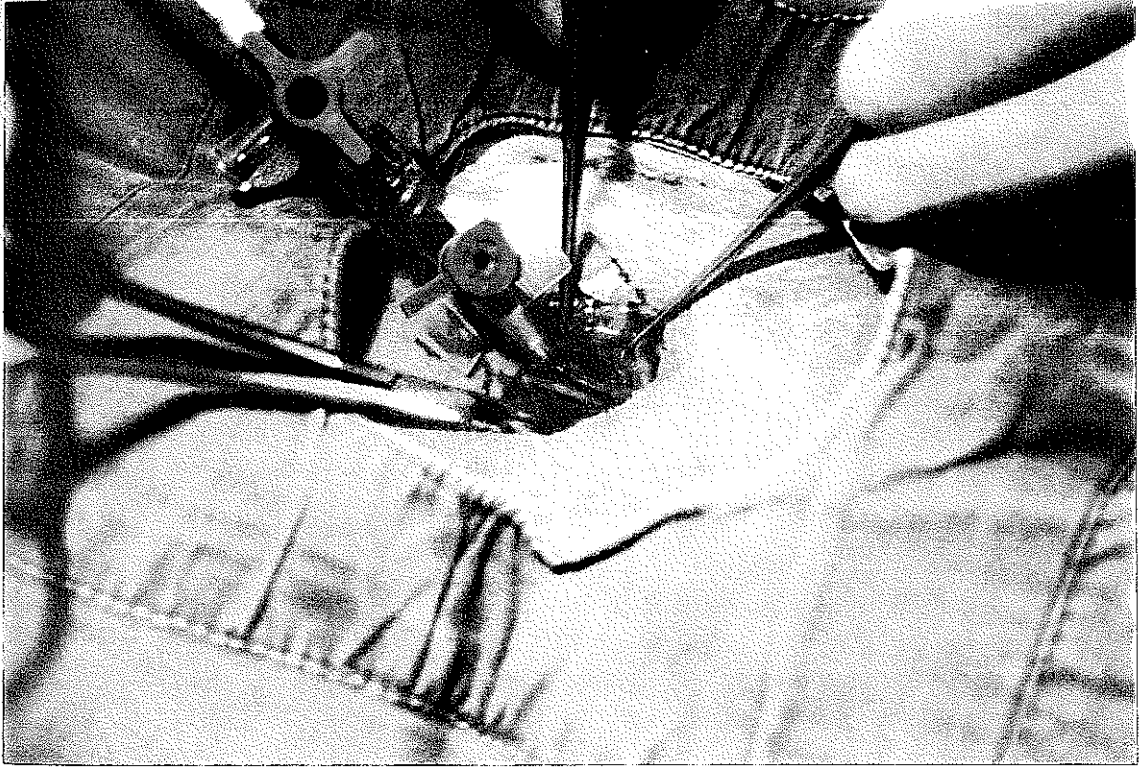
Grup 4: Gebe tavşana profilaktik ranitidin verildi ve FD oluşturuldu. (RD)



Şekil 2. Bikornuat tavşan uterusu.

Cerrahi işlem. Her bir gebe tavşana ilk olarak premedikasyon yapıldı. Premedikasyon için, diazepam (1 mg/kg), ketamin (20 mg/kg) ve atropin (0.1 mg/kg) intramuskuler olarak ayrı ayrı yerlere enjekte edilerek uygulandı. 10 dakikalık bir etki süresini takiben tavşanlar ameliyat masasına alındılar. Kalp atımlarını izlemek üzere monitorize edilip takiben lateral kulak venlerine 22G

kanül yerleştirildi. Bu kanülden operasyon boyunca maternal arteriyel kan basıncını sabit tutacak şekilde ringer laktat infüzyonu yapıldı ve SF veya ranitidin (10 mg/kg) enjekte edildi. Bu hazırlıklardan sonra maske ile gebe tavşanlara halotan (%1-3) ve azot protoksit / O₂ (1/1) oranında uygulandı. Bu oranlarda, operasyon süresince maternal kalp atım hızı ve kan basınçlarını sabit tutacak şekilde düzenlemeler yapıldı. Ek olarak, fetal girişimden önce maternal kan basınçlarını izlemek üzere tavşanların sol femoral arterleri kateterize edildi ve basınç monitörüne bağlandı (Şekil 3).

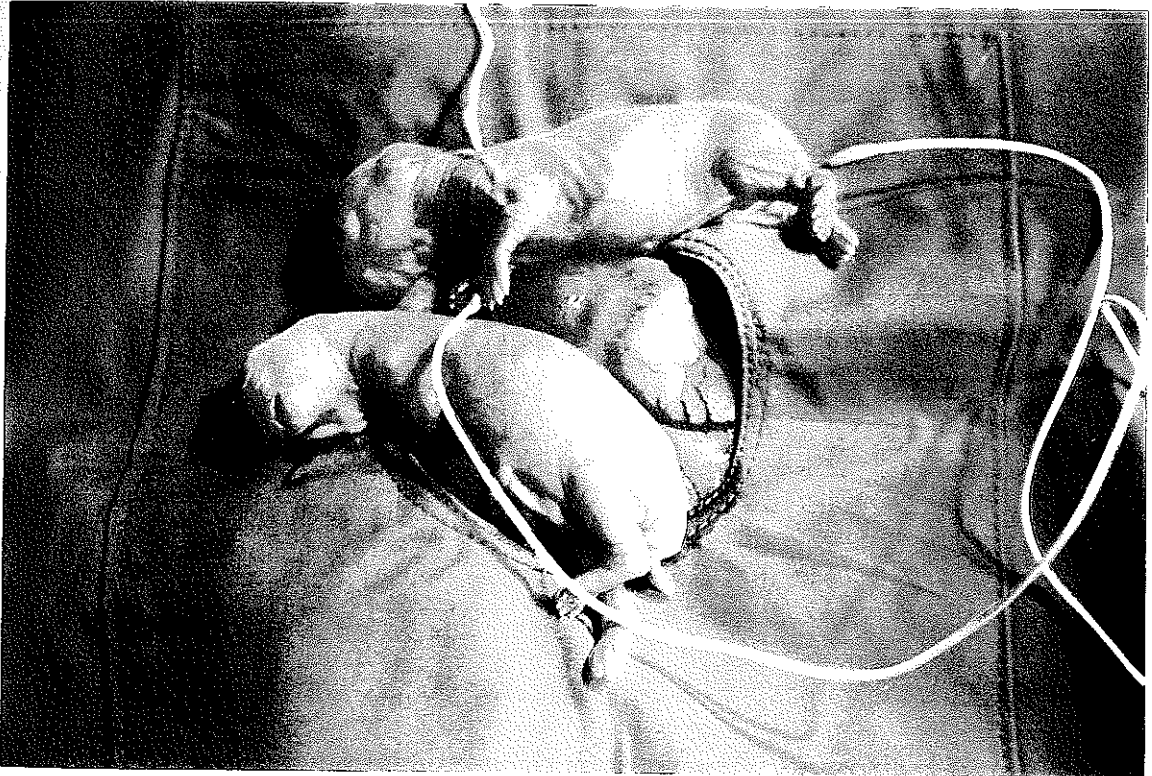


Şekil 3. Basınç izlemi için tavşan sol femoral arterine yerleştirilmiş bir kateter.

Gebe tavşanın karın duvarı traş edilip povidon iodinle sterilizasyondan sonra orta hat insizyonla laparotomi yapıldı. Mezenterin solundan

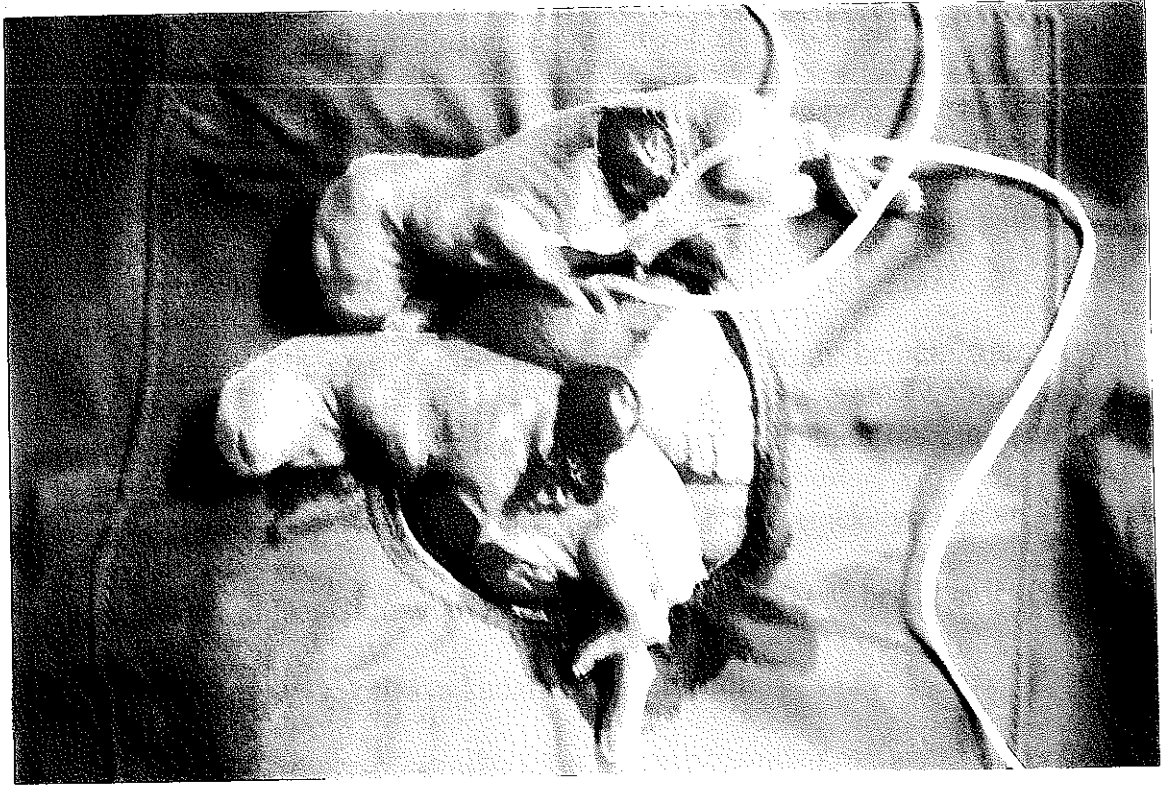
retroperitoneal alana girilerek infrarenal abdominal aorta bulundu ve bir bulldog klempin yerleştirilmesine izin verecek şekilde hazırlandı.

Fetal cerrahi işlemin ilk aşamasında, bikornuat uterusun sağ kornusu insizyon dışına çıkarılırken, sol kornudaki fetüsler karın içinde bırakıldılar. Sağ kornudaki iki ovarian-end fetüs, aynı anda iki cerrah tarafından opere edildi. Uterus duvarı ve her bir fetüsün amnion keseleri açıldı. Fetüsler çok nazik manipulasyonlarla açığa çıkarıldılar ve hem plasental oluşuma, hem de umbilikal kordun zarar görmemesine operasyon boyunca özen gösterildi. Fetüslerin elektrokardiografik monitorizasyonları için ekstremitelerine elektrotlar yerleştirildi (Şekil 4).



Şekil 4. EKG monitorizasyon yapılmış tavşan fetüsleri.

Daha sonra her bir fetüse, göbek üstü sol transvers insizyon aracılığı ile laparotomi yapıldı ve fetal mideler nazik bir şekilde açığa çıkarıldılar (Şekil 5). Küçük plastik bir bulldog klemp, pilora konuldu ve 22G bir kateter mide içine yerleştirildi. Bu kateter aracılığıyla yeşilimsi gastrik sıvı ile dolu fetal mideler aspire edildi ve aynı miktarda distile su, tekrar mideye verildi. Bu işlem, temiz bir gastrik içerik aspire edilinceye kadar tekrarlandı ve son 1-2 ml distile su, fetüs midesi içinde bırakıldı 30 dakikalık bir bekleme süresini takiben gastrik sıvı aspire edildi ve hidrojen iyon konsantrasyonunu değerlendirmek üzere laboratuvara gönderildi.

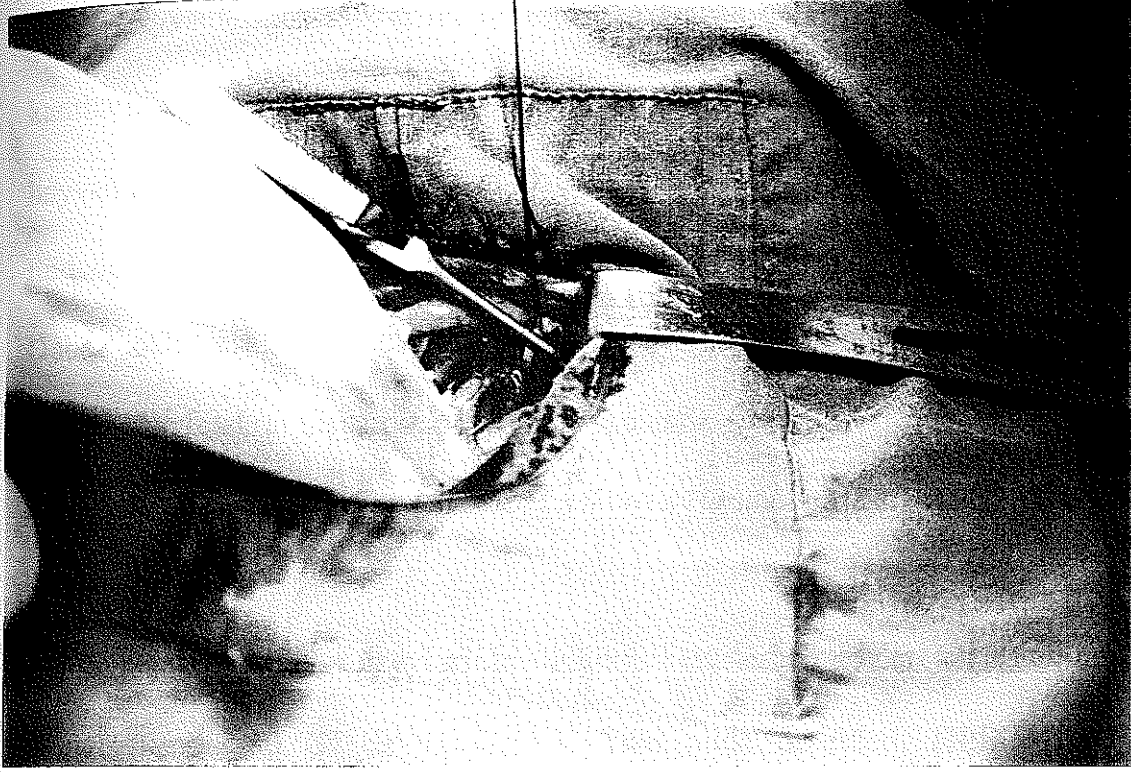


Şekil 5. Laparotomi sonrası mideleri açığa çıkarılmış fetüsler.

Laktik asit düzeylerini ölçmek için fetal kan örneklerinin alınmasından hemen sonra fetüslerin mideleri tamamen çıkarıldı ve organoaksiyel planda iki eşit parçaya ayrıldı. Midenin ön bölümü PGE₂ düzeylerini değerlendirmek üzere derin dondurucuya yerleştirildi. Midenin arka bölümü ise, histopatolojik olarak incelenmek üzere hemen %10 formaldehid solüsyonuna konuldu ve patoloji laboratuvarına gönderildi.

Fetal cerrahi işlemin ikinci aşamasında, karın içinde korunan sol ovarian-end fetüsleri içeren uterus sol kornusu, insizyon dışına çıkarıldı. Fetüsleri açığa çıkarmak üzere sağ ovarian-end fetüslere uygulanan tüm işlemler, aynı şekilde sol ovarian-end fetüslere de uygulandı. Ancak sol kornu fetüsleri distres gruplarını oluşturacağından sağ taraftaki fetüslere uygulanan işlemlerden farklı olarak iki kez maternal aortik oklüzyon oluşturuldu. Bu işlem, infrarenal aortaya komplet obstrüksiyon oluşturacak şekilde bulldog klempin yerleştirilmesi ile yapıldı (*Şekil 6*).

Birinci oklüzyon, fetüse laparotomi yapıldıktan hemen sonra, yani pilora küçük plastik bulldog klempini yerleştirmeden hemen önce oluşturuldu. İkinci oklüzyon ise, fetal mideye distile suyun son enjeksiyonundan hemen sonra oluşturuldu. Oklüzyon, FD belirteci olan fetal bradikardi (90-110 atım/dakika) ortaya çıkıncaya kadar devam ettirildi.



Şekil 6. Bulldog klemple tam oklüze edilen maternal infrarenal abdominal aorta.

Laktik asit ölçümü. Laktik asit ölçümleri için alınan fetal kan örnekleri heparinli tüplerde ve -60 C° de saklandı. Tüm örnekler aynı anda çalışıldı. Laktat konsantrasyonları, laktat dehidrogenazın kullanıldığı enzimatik yöntemle belirlendi. Kantitatif kan laktik asit düzeylerini belirlemek amacıyla NADH 340 nm 'de spektrofotometrik (Beckman, model 26) olarak ölçülüp sonuçlar mg/dl olarak elde edildi.

Gastrik asit sekresyonunun ölçümü. Saatlik mide sekresyonu, küçük deney hayvanlarında miktar olarak toplanamayacak derecede az olduğundan, kantitatif olarak gastrik asit sekresyonunu değerlendirmek için bu deney hayvanlarında titrasyon yöntemi kullanılmaktadır.²⁵ Buna uygun olarak mideden alınan sıvı örneği, 0.01 N NaOH ile pH 7 oluncaya kadar titre edildi. Daha sonra aşağıdaki formül uygulanarak hidrojen iyon konsantrasyonu dolayısı ile fetal mide asit sekresyonu hesaplandı.

$$H^+ \text{ konsantrasyonu} = \text{Kullanılan NaOH miktarı} \times \text{Normalite} \times 2 \times \text{verilen sıvı} \times 10^3$$

Gastrik PGE₂ düzeylerinin ölçümü. Fetüslerin mideleri çıkarıldıktan hemen sonra -30 C° de saklandılar. Tüm mide örnekleri, HPLC (high performance liquid chromatography) kullanılmak suretiyle değerlendirildiler. Mide mukozaları tam mide duvarından kazındıktan hemen sonra Cockrell ve Ellis²⁶ tarafından tarif edilen metoda uygun olarak ekstrakte edildiler. Mukozal ekstraktlar, su-asetonitril-benzen-asetik asit (767-230-2-1 volümlerinde olmak üzere) karışımından oluşan 1 ml'lik solüsyon içinde çözdürüldüler. Hazırlanan bu çözelti daha sonra rezerv durumundaki faz kolonuna yüklendi. Bu kolon, SPC 18 (15 cm x 4 mm, 3 mm partikül boyutları) özelliklerini taşımakta idi. Mobil fazın akım oranı, 1 ml/min idi. Bu akım oranı ile beraber hazırlanmış olan mukozal ekstraktlar, 28°C ve 254 nm dalga boyuna sahip UV absorban ile incelendiler. Kromatografik ayrımların kantitatif düzenlenmesi, bir varian

integratörü (Model 4290, Varian Instrument Group, Walnut Creek, CA, USA) kullanılarak yapıldı. Referans olarak PGE₂ verilerek gastrik PGE₂ düzeyleri mg /gr-yaş ağırlık olarak hesaplandı.

Histopatolojik inceleme. Dört ayrı gruba ait tüm mide duvarını içeren doku örneklerinin tamamı %10'luk tamponlu nötral formalin ile tespit edilerek, rutin doku takibi işlemlerinden geçirildi. Elde edilen parafin bloklarından hazırlanan 5 µm'lik kesitler Hematoksilen-Eosin (HE) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Hazırlanan preparatlar tek bir patolog tarafından, FD sonucu gelişebilecek gastrik mukozal ödem, inflamasyon, hemoraji, erozyon ve ülseratif değişiklikler yönünden kör olarak değerlendirildi.

İstatistiksel inceleme. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tüm gruplarda çalışılan parametrelere ait ölçümlerin ortalamaları alınarak ve standart deviasyonları hesaplanarak *Student's t testi* kullanıldı ve $p < 0.05$ ise, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 13 gebe tavşana ait toplam 44 adet fetüs kullanıldı.

1. grupta 10 fetüs, 2. grupta 11 fetüs, 3. grupta 13 fetüs, 4. grupta 10 fetüs değerlendirilmeye alındı.

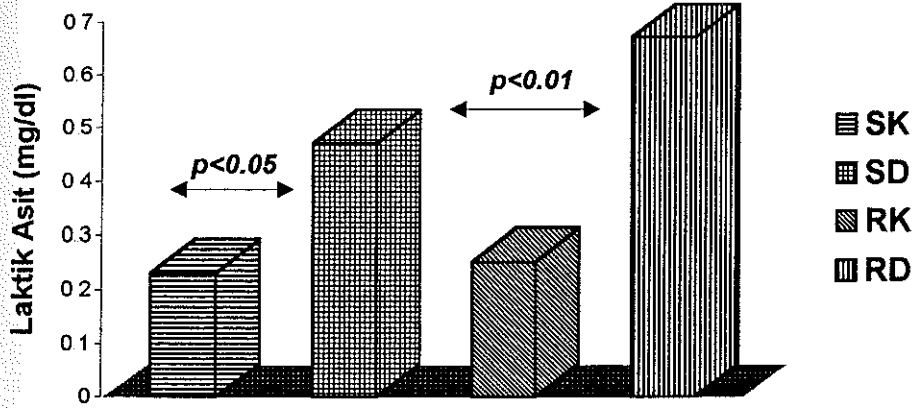
Gebe tavşanların yaşları 8 ay ile 1.5 yaş, ağırlıkları 2800-3800 gr arasında değişmekteydi. Operasyon süresi ortalama 2 saat idi.

Gebe tavşanların kalp atım sayıları ve arteriyel kan basınçları operasyon boyunca stabil seyretmiş olup, ortalama kalp atım sayıları (242.48 ± 21.16 atım/dk) ve ortalama arteriyel kan basınçları (84.97 ± 12.21 mmHg) olarak bulunmuştur.

Gebe tavşanların abdominal aortalarının oklüzyonu sonucunda değişik sürelerde fetal bradikardi gelişti. İlk oklüzyon sürelerinin ortalaması 74.16 ± 34.03 sn., ikinci oklüzyon sürelerinin ortalaması 94 ± 55.24 sn. idi.

Fetal kan laktik asit düzeyleri:

Fetal kan laktik asit düzeyleri: SK grubunda 0.23 ± 0.10 mg/dl, SD grubunda 0.47 ± 0.18 mg/dl, RK grubunda 0.25 ± 0.09 mg/dl ve RD grubunda 0.67 ± 0.5 mg/dl olarak bulunmuştur. Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında SK ile SD ($p < 0.01$) ve RK ile RD ($p < 0.05$) arasında anlamlı fark saptanmıştır (Şekil 7).

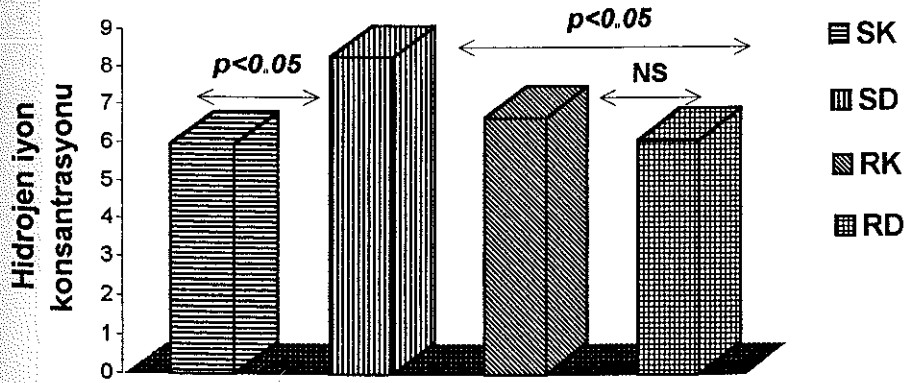


Şekil 7. Deney gruplarındaki fetal kan laktik asit düzeyleri.

Gastrik asit sekresyonu:

Fetal mideden elde edilen asit sekresyonu (hidrojen iyon konsantrasyonu) düzeyleri: SK fetüslerinde $5.94 \pm 2.13 \mu\text{Eq/h}$, SD fetüslerinde $8.26 \pm 2.24 \mu\text{Eq/h}$, RK fetüslerinde $6.63 \pm 2.3 \mu\text{Eq/h}$ ve RD fetüslerinde $6.04 \pm 2.43 \mu\text{Eq/h}$ olarak tespit edildi (Şekil 8).

Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında SK ile SD ($p < 0.05$) ve SD ile RD ($p < 0.05$) arasında anlamlı fark saptanmış olmasına rağmen RK ile RD fetüsleri ($p > 0.05$) arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

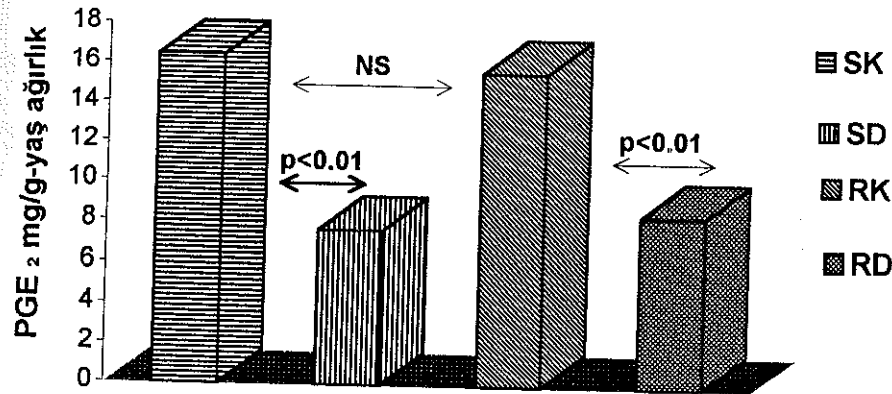


Şekil 8. Deney gruplarındaki fetal midelere ait hidrojen iyon konsantrasyonları.

PGE₂ düzeyleri:

Fetal gastrik PGE₂ düzeyleri, SK grubunda 16.4 ± 2.65 mg/g-yaş ağırlık, SD grubunda 7.62 ± 1.86 mg/g-yaş ağırlık, RK grubunda 15.61 ± 2.61 mg/g-yaş ağırlık ve RD grubunda 8.44 ± 1.44 mg/g-yaş ağırlık olarak bulundu (Şekil 9).

Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında SK ile SD ($p < 0.01$) ve SD ile RD ($p < 0.01$) arasında anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 9. Fetüslerin gastrik PGE₂ düzeyleri.

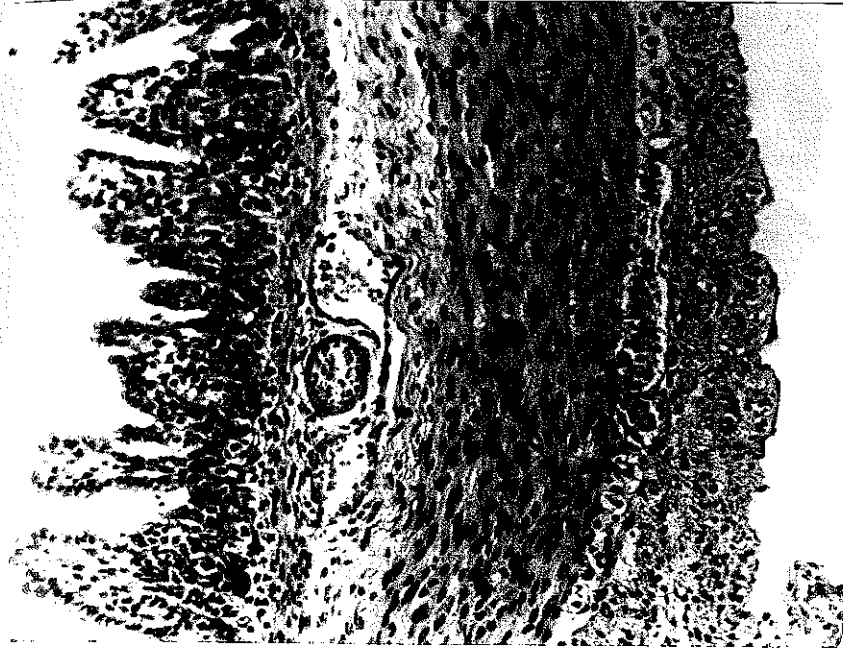
Histopatolojik bulgular:

Grup 1: Mukozanın örtücü epiteli normal devamlılığını korumakta olup, mukoza ve submukozada yer yer dolgun damarlar görüldü. Kas ve serozada patolojik bulgu izlenmedi (*Şekil 10*).

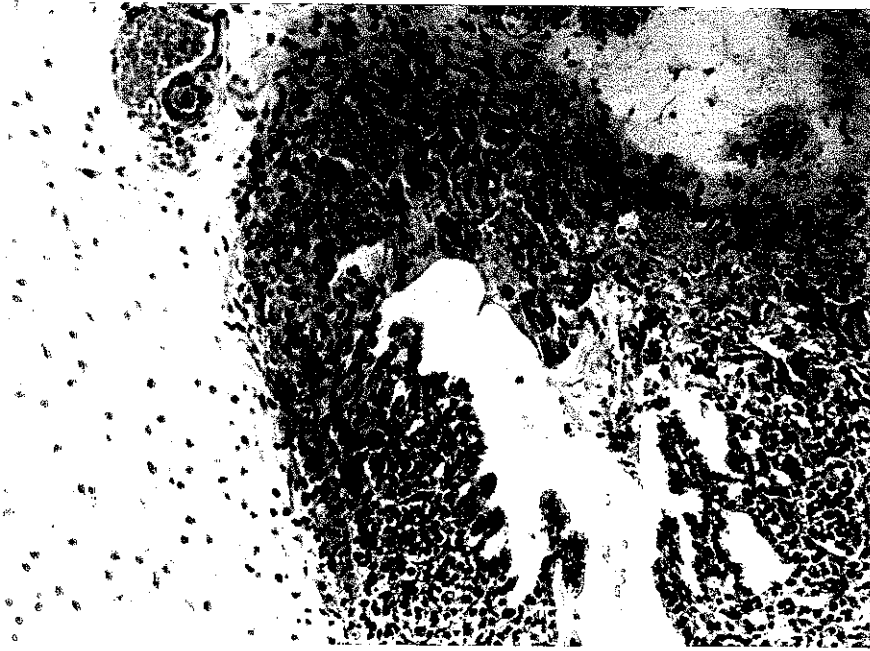
Grup 2: Mukozanın örtücü epitelinde yaygın olmamakla beraber yer yer erozyon, ülser alanları, tüm mide duvarında damar dolgunluğu, ekstravaze eritrositler, submukozal ödem ve inflamasyon görüldü (*Şekil 11*).

Grup 3: Mide mukozal bütünlüğü korunmuştu. Ancak, tüm duvar içinde yer yer damar dolgunluğu vardı (*Şekil 12*).

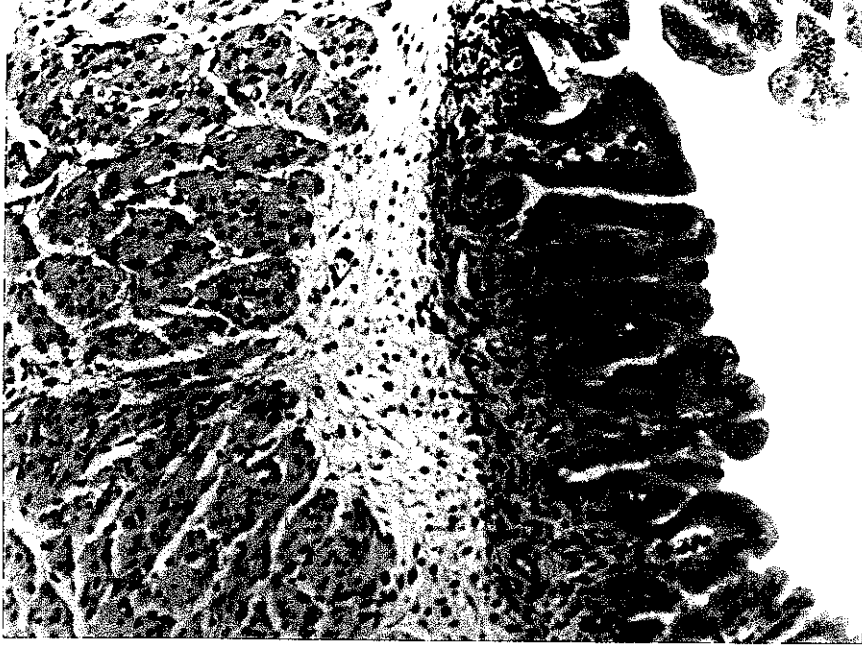
Grup 4: Mukozada hemorajik alanlar, damar dolgunluğu ve yer yer erozyon alanları saptandı. Submukozada ödem, kas içinde ise yangı izlendi (*Şekil 13*).



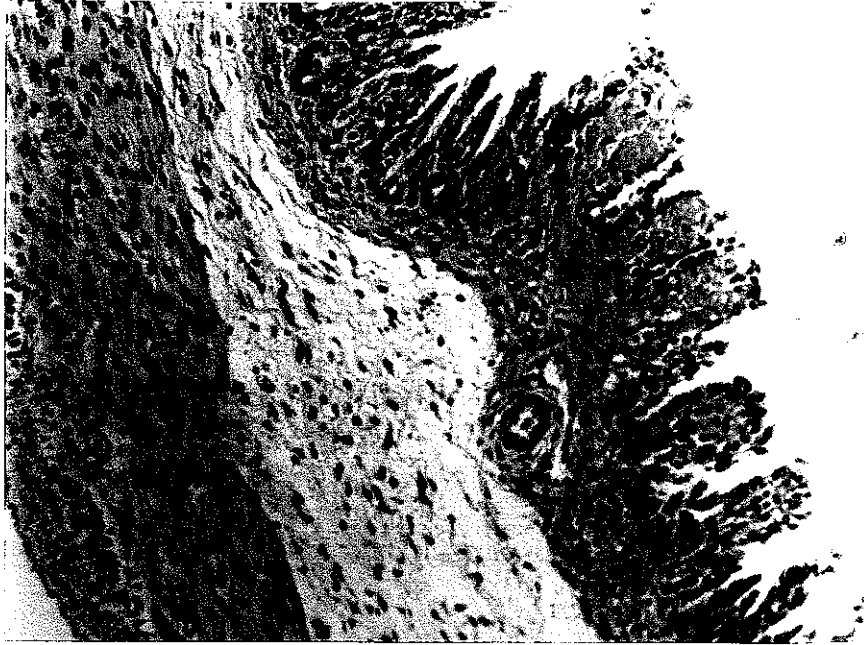
Şekil 10. Grup 1'deki fetüslerden birine ait normal mide yapısı (HE x 125).



Şekil 11. Grup 2 fetüslerinde mide mukozasında yer alan eroziv ve hemorajik değişiklikler (HE x 125).



Şekil 12. Grup 3 fetüslerinde normal mide yapısı (HE x 125).



Şekil 13. Grup 4 fetüslerinde mide mukozasındaki eroziv hemorajik değişiklikler (HE x 125).

TARTIŞMA

FD, klinik uygulamada genellikle anormal kalp atım sayısı ve anormal ritm ile karakterize bir fenomen olarak kabul edilir.^{1,2,27-31} Aritmiler, taşikardi ve sonrasındaki geç deselerasyonlar, FD'in en önemli bulgularındandır. Fetüsü, hipoksi ve asidoza maruz bırakarak, distrese yol açan çeşitli fetomaternal nedenler söz konusudur. Bu sebepler, fetal oksijenasyonu bozan bazı maternal hastalıkları veya şiddetli fetal hastalıkları kapsamaktadır.³²⁻³⁴ Yukarıda ifade edilen durumlarla karşılaşmış olan yenidoğanların, FD'in ortaya çıkarabileceği patolojiler (respiratuar distres, nörolojik defisitler, renal yetmezlik, nekrotizan enterokolit) açısından dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu anomalileri aydınlatmak üzere, hem insanlarda hem de deney hayvanlarında çeşitli çalışmalar yapılmıştır. FD'in fetüs üzerindeki direkt etkilerini incelemek için birkaç deneysel model bulunmaktadır.³⁵⁻³⁷ Bu modellerin hepsinde de ortak nokta fetüsün hipoperfüzyona ve hipoksiye uğratılmasıdır. Ancak oluşan FD modeli, ya maternal veya fetal kaynaklı olarak düzenlenmiştir. Mevcut çalışmamızdaki deney modeli, Abitbol ve arkadaşlarının 1984'de ortaya koydukları model temel alınarak planlanmıştır.³⁸ Buna göre Abitbol ve arkadaşları bikornuat uterusu sahip gebe köpeklerde aralıklarla aortik oklüzyonlar yapmışlar ve FD'in hipoksi parametrelerini incelemişlerdir. Bizim incelememizde ise bu deney modeli esas alınmakla beraber, yine bikornuat uterusu sahip gebe tavşanlar kullanılmıştır. Tavşanların

uteruslarının bikornuat olması, her bir fetüsün karşı kornuda bir kontrolünün olmasını ve çalışmanın daha güvenilir ve homojen olmasını sağlamıştır. Gebe tavşanlara uygulanan premedikasyon ve sonrasındaki genel anestezi prensipleri, operasyon boyunca hem gebe tavşanlarda hem de fetüslerinde belirgin bir stabilite sağlamıştır. Çalışmamızda FD modeli tavşanlarda başarı ile uygulanmıştır. FD konulu yapılacak çalışmalarda, bu model diğerlerine bir alternatif olarak kullanılabilir.

Fetüsün vital bulgularını ve FD'yi değerlendirmek üzere fetal kan gazları, laktik asit ve CPK (kreatinin fosfokinaz) düzeylerinin tespit edilmesi ile yapılan direkt testler yanında, fetal kalp hızının izlenmesi, nonstres test veya oxytocin challenge test gibi indirekt ölçümler de vardır.^{1,29,38,39} Ayrıca doppler ultrason ile fetal aorta, vena cava ve umbilikal kan akımlarının değerlendirilmesi ile de FD'in varlığı güvenilir bir şekilde ortaya konulabilmektedir. Çalışmamızda FD belirteçleri olarak fetal kalp hızı ve fetal serum laktik asit düzeyi tayin edilmiştir. Fetal kalp hızları poligrafda kaydedilmesine rağmen kantitatif bir distres belirteci daha gereksinim vardı. Yapılan bir deneysel çalışmada distres süreci tamamlandıktan sonra bile, birkaç saat boyunca laktik asit düzeylerinin yüksek kaldığı vurgulanmıştır.³⁸ Bu temele dayanarak, çalışmamızda fetüslerin serum laktik asit düzeyleri değerlendirildi ve distres gruplarında kontollere göre anlamlı bir şekilde artış gösterdiği tespit edildi.

Son 15-20 yıl boyunca yapılan çalışmalar hipoksi, sepsis ve hipotansiyonun gastrik hasarlara yol açtığını göstermiştir.⁴⁰⁻⁴² Perinatal dönemde ortaya çıkan bu anormalliklerin sıklığı küçümsenmeyecek kadar fazladır. Bu anormalliklere sahip yenidoğan infantlarda gastrik harabiyet potansiyeli belirgin olmasına rağmen, genel olarak gastrit ve ülser nadirdir ve etyolojileri de tartışmalıdır. Fetal yaşam ve infantil dönem esnasında gastrik lezyonların patofizyolojisini aydınlatan çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Yapılan incelemelere göre gastrik asit sekresyonu birinci trimestrın sonunda başlar ve terme doğru matüritesi giderek artar.^{43,44} Gastrik asit sekresyonu, yenidoğanlarda daha yüksektir. Çünkü, yenidoğan midelerinde parietal hücre yoğunluğu ve anneden plasenta ile gelen yüksek gastrin seviyeleri söz konusudur. Bununla beraber, FD durumunda fetal mide asit sekresyonunun nasıl etkileneceği açık değildir. Bu nedenle, daha önce yaptığımız bir deneysel çalışmada, akut FD'in fetal mide asit sekresyon düzeylerini anlamlı bir şekilde arttırdığını bulduk.⁴ Mevcut çalışmamızda da, ilk çalışmamızı destekler nitelikte, distres gruplarında mide asit sekresyon düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi. Bu etki, çocuk ve erişkinlerde stresin mide üzerindeki etkilerine benzemektedir.

Diğer taraftan gastroduodenal mukozal koruma üzerine prostaglandinlerin rolü konusunda birçok inceleme yapılmıştır. Bu bildiriler, gastrik mukozal prostaglandinlerin özellikle de PGE₂ sentezinin stresle birlikte bulunan durumlarda belirgin azaldığını ve de PGE₂'nin stres hasarlarına karşın

gastrik mukozayı koruduğunu göstermiştir.^{42,45-48} Normal mukozal bütünlüğün devamını sağlayan çeşitli mekanizmalar vardır. Mukus sentezi, bikarbonat sekresyonu, mukozal kan akımı sellüler onarım gibi gastrik protektif faktörlerin hepsi de özellikle PGE₂ tarafından indüklenmektedir.^{42,48,49} Bu mekanizmalar, prostaglandinler tarafından yönlendirildiği gibi bağımsız olarak da etki gösterebilirler. PGE₂, aynı zamanda histamin, pentagastrin ve vaguslara bağımlı gastrik asid sekresyonunu inhibe eder.⁴² Prostaglandinlerin protektif etkilerine dair çok fazla sayıda çalışma ve bildiri olmasına rağmen akut FD'in gastrik prostaglandin düzeylerine etkisi konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır. Daha önce yapılan bir deneysel çalışma, akut FD'in fetal midedeki PGE₂ düzeylerini anlamlı bir şekilde azalttığını ortaya koymuştur. Mevcut çalışmamızda da, distres gruplarında gastrik PGE₂ düzeylerinin anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. Gastrik PGE₂ düzeylerinin azalması, şu şekilde açıklanabilir. Birincisi; mideye gelen kan miktarı azalınca prostaglandin sentezi için mutlak gerekli olan ekstragastrik yağ asitlerinin de mideye gelişi o oranda azalacaktır. Dolayısı ile yağ asitlerinin azalması prostaglandin sentezini azaltacaktır.⁴² İkincisi; FD sırasında diğer organlardaki hipoperfüzyonun aksine sürrenalere giden kan akımı artacak ve kortikosteroid sentezi indüklenecektir. Kortikosteroidler araşidonik asit sentezini, dolayısıyla prostaglandinlerin sentezini inhibe edeceklerdir. Bu mekanizmalar iyi bilinmesine rağmen, bir FD modelinde ilk defa ortaya konulmaktadır.

FD sırasında fetal gastrik asit sekresyonlarının artış göstermelerini prostaglandinlere bağı olarak açıklamak mümkündür. Prostaglandinler mide asit sekresyonunu birkaç yol ile kontrol ederler. Bu yollar, histamin, pentagastrin ve vaguslara bağımlı gastrik asid sekresyonunun inhibe edilmesi şeklindedir.⁴² FD sırasında gastrik PGE₂ düzeylerinin azalması, prostaglandinlerin mide asit sekresyonu üzerindeki etkinliklerini ortadan kaldırmaktadır. Buna bağı olarak prostaglandinlerin kontrolünden kurtulan mide asit sentezinin artması da mümkün olacaktır.

Maternal operasyonlar, fetal cerrahi girişimler ve doğum süreci, fetüsler üzerinde distres yaratabilmektedirler. FD'in mide üzerine olan bu olumsuz etkilerini kontrol altına almak üzere gebe tavşanlara FD sürecinden önce ranitidin enjeksiyonu yapılmış ve FD'in potansiyel gastrik hasar yapma olasılığı söz konusu olduğu için proflaktik maternal ranitidin uygulanarak, bu olasılık test edilmiştir. Deneysel temelde de olsa, direkt olarak fetüse ranitidin uygulanması FD'i arttıracaktı. Ancak ranitidin maternal enjeksiyonu bu problemi ortadan kaldırmıştır. Maternal ranitidin üçüncü trimestırda özellikle term döneminde plasentadan geçişi artar ve fetüsü etkiler. Bu nedenle çalışmamızda FD'in fetal mide üzerindeki olumsuz etkilerinin önlenip önlenemeyeceğini test etmek üzere en uygun ajan olarak bir H₂ reseptör blokeri olan ranitidin kullanıldı.

FD sürecinden önce maternal ranitidin uygulanan ve daha sonra FD oluşturulan fetüslerin gastrik asit sekresyonları, ranitidin uygulanmayan sadece

SF verilen distres fetüslerine göre anlamlı bir şekilde azalmıştı. Bu, deneysel olarak FD'in mide üzerindeki olası olumsuz etkilerinin önlenebileceğini göstermektedir.

Ranitidin prostaglandinler üzerine herhangi bir etkisi söz konusu değildir. Bu yüzden, ranitidin uygulanan gruplarla uygulanmayan gruplar arasında gastrik PGE₂ düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Ancak yapılan histopatolojik incelemelerde kontrol gruplarında fetal mide görünümü tamamen normal olmasına rağmen distres gruplarında mukozal erozyon ve hemorajiye rastlanmıştır. Ranitidin verilen ve distres yapılan grupla ranitidin verilmeden distres oluşturulan grup arasında herhangi bir histopatolojik fark bulunmamakta idi. Operasyondan hemen önce uygulanan ranitidin, distres altındaki fetüslerin midelerindeki eroziv değişikliklerin ortaya çıkmasını önleyememiştir. Perinatal dönemde ranitidin uygulanmasının distres altındaki fetüslerin gastrik asid sekresyonunu azaltmasına rağmen, bozuk mide bariyerini düzeltememiş olması, bu olumsuz histopatolojik değişikliklerin daha kompleks mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Fetal midenin protektif mekanizmasının bozulmasının yanında, distres sırasında fetal kanda karbondioksit miktarının da yükselmiş olması ve yüksek orandaki karbondioksitin mide parietal hücrelerindeki karbonik anhidraz enzimi katalizörlüğünde hidroksil iyonu birleşerek HCO₃'a dönüşmesi ve hidrojen iyonunun HCl oluşturmak üzere lümene geçmesi, olumsuz histopatolojik değişiklikleri açıklayabilecek olası

mekanizmalardandır. Ayrıca oluşturulan distresin şiddeti de gastrik erozyonu doğrudan etkileyecektir.

Sonuç olarak, FD fetal mide üzerinde olumsuz değişikliklere yol açmaktadır. Ranitidin uygulanmasının bu değişiklikleri engelleyememesi, FD sırasında gastrik asid sekresyonunun sadece histamin reseptörleri aracılığı ile kontrol edilmediğini, ek olarak karbonik anhidraz enziminin rolünü ve bozulmuş mukozal protektif mekanizmaların da önemli olduğunu gündeme getirmektedir. Bu yüzden, distres sonucunda fetal midede oluşacak zararların ortadan kaldırılabilmesi veya önlenbilmesi için bu mekanizmaların daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi ve tedavi planlarının da buna göre yapılması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Bu çalışmada elde edilen bulgular, literatürdeki bilgilerin ışığı altında değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Stres altındaki çocuk ve erişkinlerdekine benzer olarak, distres altında kalan fetüslerde de gastrik asit sekresyonlarının anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir.
- Bir önceki çalışmamızı destekler nitelikte, FD'in fetal midelerin protektif mekanizmasını bozduğu, gastrik PGE₂ düzeylerinin kontrol fetüslerinde bulunan ölçümlere göre anlamlı derecede azalma gösterdiği tespit edilmiştir.
- Fetüslerin mideleri histopatolojik olarak incelendiğinde, distres altında kalan fetüslerin midelerinde hemorajik ve eroziv değişiklikler olduğu dikkati çekmiştir. Kontrol gruplarında ise bu değişikliklere rastlanmamıştır.
- Proflaktik uygulanan ranitidin, fetal gastrik asit sekresyonunu anlamlı derecede azaltmıştır. Ancak, gastrik protektif mekanizma üzerinde ise herhangi bir etkisi olmamıştır. Ranitidin histopatolojik olarak ise distres

fetüslerinde gastrik hemoraji ve eroziv değişikliklerin ortaya çıkmasını engelleyememiştir

- Bu sonuçlar, fetal gastrik hasarın önlenmesi için sadece gastrik asit sekresyonunun azaltılmasının yeterli olmadığını, aynı zamanda gastrik protektif mekanizmanın da desteklenmesi gibi başka tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir.

ÖZET

Fetal ve maternal cerrahi, fetoskopi, fetüsten kan örneği alma, korion villüs biopsisi ve maternal cerrahi gibi girişimler fetal distrese yol açabilirler. Deneysel olarak FD'in, fetal gastrik asit sekresyonunu arttırdığı, PGE₂'i azalttığı ve histopatolojik zedelenmeye neden olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan ranitidin, hem plasentadan geçen, hem de gastrik asit sekresyonunu inhibe eden bir H₂ reseptör blokeridir. Bu bilgiler göz önüne alınarak ranitidin, FD'e bağlı fetüs midesinde oluşan akut fizyopatolojik ve histopatolojik değişikliklere etkisini araştırmak için bir deneysel çalışma planlanmıştır.

Bu çalışma, 13 adet gebe tavşan üzerinde yapılmış ve FD oluşturmak için intermittant aortik oklüzyon yöntemi kullanılmıştır. Fetal bradikardi, FD'in major belirteci olarak kabul edilip fetüsler dört gruba ayrılmıştır. Grup 1'de plasebo (%0.9 NaCl) verilen fetüslere, kontrol operasyonu uygulanmıştır. Grup 2'de plasebo verilen fetüslerde FD oluşturulmuştur. Grup 3'de maternal ranitidin verilen fetüslere kontrol operasyonu uygulanmıştır. Grup 4'de maternal ranitidin verilen fetüslerde FD oluşturulmuştur. FD'den bir saat sonra fetal kan laktik asit düzeyi, gastrik hidrojen iyon (H⁺) konsantrasyonu, gastrik prostaglandin E₂ (PGE₂) düzeyi ölçülmüş ve mide histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki cerrahi ve laboratuvar prosedürler için toplam 44 fetüse ait veriler kullanılmıştır. Grup 1'deki fetüslerin ortalama kan laktik asit düzeyleri

veriler kullanılmıştır Grup 1'deki fetüslerin ortalama kan laktik asit düzeyleri 0.23 ± 0.1 mg/dl, Grup 2'de 0.47 ± 0.18 ($p < 0.01$), Grup 3'de 0.25 ± 0.09 mg/dl, Grup 4'de 0.67 ± 0.5 mg/dl ($p < 0.05$) idi. Ortalama gastrik H^+ konsantrasyonu, Grup 1'de 5.94 ± 2.13 μ Eq/h, Grup 2'de 8.26 ± 2.24 μ Eq/h ($p < 0.05$), Grup 3'de 6.63 ± 2.30 μ Eq/h, Grup 4'de 6.04 ± 2.43 μ Eq/h ($p > 0.05$) olarak bulundu. Bu bulgulara göre grup 2 ile grup 4 arasında anlamlı derecede farklılık ($p < 0.05$) varken, Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Grup 1'deki fetüslerin ortalama gastrik PGE_2 düzeyleri 16.40 ± 2.65 mg/g-yaş ağırlık, Grup 2'de 7.62 ± 1.86 mg/g-yaş ağırlık ($p < 0.01$); Grup 3'de 15.61 ± 2.61 mg/g-yaş ağırlık, Grup 4'de 8.44 ± 1.44 mg/g-yaş ağırlık ($p < 0.01$) idi. Histopatolojik incelemede, Grup 1 ve 3'de midenin normal yapıda olduğu görülmüş, Grup 2 ve 4'de ise mide mukozasında eroziv ve hemorajik değişiklikler saptanmıştır.

Bu çalışma, FD'nin hem agresif hem de defansif faktörleri bozarak fetal gastrik hasara yol açtığını desteklemiştir. Ek olarak FD'de proflaktik ranitidin kullanımı, gastrik asit sekresyonunu anlamlı bir şekilde azaltmış, ancak fetal midedeki eroziv değişikliklerin oluşmasını önleyememiştir. Bu bulgular, proflaktik ranitidin, tek başına fetal gastrik hasarı önleyemediğini göstermiştir. Bununla beraber, PGE_2 analoglarının H_2 reseptör blokerleri ile birlikte veya tek başına uygulanması, FD sonucu oluşan gastrik hasarı önlemede potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir.

KAYNAKLAR

1. Parer JT, Livingston EG: What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 162: 1421-1425, 1990
2. Yoon BH, Lee CM, Kim SW: An abnormal umbilical artery waveform: a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 171:713-721, 1994
3. Boissieu D, Dupont C, Barbet JP, et al: Distinct features of upper gastrointestinal endoscopy in newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18:334-338, 1994
4. Aslan A, Karagüzel G, Uysal N, et al: Acute physiopathological and histopathological effects of fetal distress on the fetal stomach. An experimental study. *Am J Perinatol* 14:447-451, 1997
5. Cohn HE, Sacks HJ, Heymann MA: Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 120:817-824, 1974
6. Peeters LLH, Sheldon RE, Jones MD: Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 135:637-646, 1979
7. Peters LLH, Sheldon RE, Jones MD, et al: Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 135:637-646, 1979
8. Jones MD, Sheldon RE, Peters LL, et al: Fetal cerebral oxygen consumption at different levels of oxygenation. *J Appl Physiol* 43:1080-1084

9. Yaffe H, Pater JT, Block BS, et al: Cardiorespiratory responses to graded reductions in uterine blood flow in the sheep fetus. *J Dev Physiol* 9:325-336, 1987
10. Richardson B, Rurak D, Patrick J, et al: Cerebral oxidative metabolism during sustained hypoxaemia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 11:37-43, 1989
11. Myers RE: Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am J Obstet Gynecol* 112:246-276, 1972
12. Brann AW, Myers RE: Central nervous system findings in the newborn monkey following severe in utero asphyxia. *Neurology* 25:327-338, 1969
13. Mann LI: Effect of hypoxia on cephalic blood flow, cephalic metabolism and EEG. *Exp Neurol* 29:336-348
14. Molnar G, Haesly I, Reed J, et al: Placental cryptococcosis in a mother with systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 118:757-759, 1994
15. Ramahi A, Lewkow L, Dombrowski MP, et al: Sickle cell E hemoglobinopathy and pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:493-495, 1988
16. Reece EA, Moya F, Yazigi R, et al: Persistent pulmonary hypertension: assessment of perinatal risk factors. *Obstet Gynecol* 70:696-700, 1987
17. Salafia CM, Silberman L: Placental pathology and abnormal fetal heart rate patterns in gestational diabetes. *Pediatr Pathol* 9:513-520, 1989
18. Luks FI, Peers KHE, Deprest JA, et al: The effect of open and endoscopic fetal surgery on uteroplacental oxygen delivery in the sheep. *J Ped Surg* 31:310-315, 1996

19. Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Clin North Am* 40:955-981, 1993
20. Strauss A, Kirz D, Modanlou HD, et al: Perinatal events and intraventricular / subependymal hemorrhage in the very low-birth infants. *Am J Obstet Gynecol* 151:1022-1027, 1985
21. Scavone C: Coma in full-term newborn infants following acute fetal distress: electroclinical evolution. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 15:279-288, 1985
22. Yoon BH, Lee CM, Kim SW: An abnormal artery waveform: a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 171:713-721, 1994
23. Guyton AC: Secretory functions of the alimentary tract, in *Textbook of Medical Physiology*, Guyton AC (ed). Independence Square West, Philadelphia: W.B. Saunders pp709-724, 1991
24. Geral GB, Roger KF, Sumner JY: Ranitidine, in *Drugs in pregnancy and lactation*, Geral GB, Roger KF, Sumner JY (eds). Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins p560, 1990
25. Oner G, Izgut N, Sentürk K: Susceptibility to stress induced gastric injury of rats exposed to cadmium. *Biol Tr Elem Res* 47:219-223, 1995
26. Cockrell CS, Ellis EF: Simple single-step high performance liquid chromatographic method for the separation of cyclooxygenase and

- lipooxygenase enzyme metabolites of arachidonic acid. *J Chromatogh* 308:316-321, 1984
27. Diergaardt EW, Odendaal HJ: Significance of bradycardia during antenatal fetal heart rate monitoring. *S Afr Med J* 73:173-174, 1988
28. Ferchiou CM, Zhioua F, Hafsia C, et al: Evaluation of neonatal prognosis using doppler velocimeter in cases of a high risk fetus. *Pediatric* 48:828-831, 1993
29. Hollander DI, Wright L, Nagey D, et al: Indicators of perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 157:839-843, 1987
30. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, et al: Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 86:707-713, 1990
31. Schifrin BS, Hamilton RT, Shields JRL: Fetal heart rate patterns and timing of fetal injury. *J Perinatol* 14:174-81, 1994
32. Sornes Therefore: Short umbilical cord as a cause of fetal distress. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68:609-611, 1989
33. Cardwell MS, Snyder SW: Fetomaternal hemorrhage-possible cause of fetal distress and death. *Am J Obstet Gynecol* 161:1744, 1989
34. Benacerraf BR, Barss VA, Saltzman DH, et al: Acute fetal distress associated with percutaneous umbilical blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 156:1218-1220, 1987

35. Taira S: Effects of acute hypoxemia on fetal movement in the fetal lamb. *Nipon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 38:2259-2266, 1986
36. Lewis AB, Sadeghi M: Naloxone potentiates the plasma catecholamine response to asphyxia in the fetus. *Dev Pharmacol Ther* 11:219-225, 1988
37. Fritz MA, Stanczyk FZ, Novy MJ: Maternal estradiol response to alterations in uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 155:1317-1325, 1986
38. Abitbol MM, La Gamma EF: Trends in continuous monitoring during experimental FDs. *Am J Perinatol* 1:293-297, 1986
39. Gomella TL: Prenatal testing, in *Neonatology*, Gomella TL, (ed.). Connecticut: Appleton-Lange; pp 1-6, 1992
40. Roy CC, Silverman A, Dubois RS: Gastrointestinal tract, in *Current Pediatric Diagnosis and Treatment*, Kempe CH, Silver HK, O'Brien D, (eds.). California: Lange Medical Publications; pp 414-446, 1976
41. Raffensperger JG: Stress bleeding and peptic ulcer, in *Swenson's Pediatric Surgery*, Raffensperger JG (ed.). Connecticut: Appleton-Lange; pp 473-478, 1990
42. Stein TA, Keegan LM, Auguste LJ, et al: Stress-induced gastric lesions and the synthesis of prostaglandins and leukotrienes. *J Surg Res* 51:368-371, 1991
43. Kelly EJ, Brownlee KG, Newell SJ: Gastric secretory function in the developing human stomach. *Early Hum Dev* 31:163-166, 1992

44. Kelly EJ, Brownlee KG: When is the fetus first capable of gastric acid, intrinsic factor and gastrin secretion? *Biol Neonate* 63:153-156, 1993
45. Wilson DE: Role of prostaglandins in gastroduodenal mucosal protection. *J Clin Gastroenterol* 13:565-571, 1991
46. Avunduk C, Eastwood GL, Polakowski N, et al: Effect of stress on gastric mucosal prostaglandin generation in intact, adrenalectomized, and sham-operated rats. *J. Clin Gastroenterol* 12:548-551, 1990
47. Victor BE, Schmidt KL, Smith GS, et al: Prostaglandin-induced gastric mucosal protection against stress injury. *Ann Surg* 209:289-296, 1989
48. Robert A, Lancaster C, Davis JP, et al: Mild irritants prevent gastric necrosis through adaptive cytoprotection mediated by prostaglandins. *Am J Physiol* 245: G113-G121, 1983
49. McQueen S, Hutton D, Allen A, et al: Gastric and duodenal surface mucus gel thickness in rat: effects of prostaglandins and damaging agents. *Am J Physiol* 245:G388-393, 1983