

T1385



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

+

# AKUT FETAL DİSTRESİN FETAL MİDE ÜZERİNE SUBAKUT DÖNEMDEKİ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ÇELİK

T1385/1-1

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu'na  
20.01.0103.03 no'lu proje ile desteklenmiştir.

Antalya, 2002

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>Giriş ve Amaç .....</b>	<b>1-2</b>
<b>Genel Bilgiler .....</b>	<b>3-19</b>
<b>Gereç ve Yöntem .....</b>	<b>20-24</b>
<b>Bulgular .....</b>	<b>27-31</b>
<b>Tartışma .....</b>	<b>32-39</b>
<b>Sonuçlar .....</b>	<b>40-41</b>
<b>Özet .....</b>	<b>42-43</b>
<b>Kaynaklar .....</b>	<b>44-52</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal distres (FD) terimi perinatolojide yaygın olarak uteroplental veya umbilikal kan akımındaki yetersizliği tanımlamak için kullanılır. Dolayısıyla FD uterusun arteriyel oksijen içeriğinde azalma (hipoksi) sonucu fetüste ortaya çıkan klinik tablo ile ilişkili bir kavramdır.<sup>1</sup> Bu durum, vital organların fonksiyonlarını geçici veya kalıcı olarak etkileyebileceği gibi, ölümlerle de sonuçlanabilir.<sup>2</sup> Hipoksiden etkilenmenin derecesi ile orantılı olarak fetal organ ve dokularda çeşitli bozukluklar ortaya çıkar. Bu durumdan en çok etkilenen ve üzerinde en fazla çalışılan sistem santral sinir sistemidir.<sup>3-6</sup> Santral sinir sistemi dışında, FD'e bağlı renal kan akımında değişiklikler ortaya çıktığı ve bunun renal parankimde hasara neden olduğu bilinmektedir.<sup>7</sup> FD ayrıca neonatal sepsis, nekrotizan enterokolit, respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi gibi hastalıklara da neden olabilmektedir.<sup>8</sup>

İntrauterin dönemde FD'in yukarıda bahsedilen organ hasarlarına neden olduğu bilinmesine karşın, gastrointestinal sistem ve özellikle de mide üzerine olan etkileri yeterince açık değildir. Prenatal dönemde, gastrointestinal kanama saptanan bir hastaya postnatal dönemde yapılan endoskopide özefajit ve gastrit saptanmıştır.<sup>9</sup> Yine, yenidoğan döneminde endoskopi ile özefagogastrit saptanan hastaların büyük kısmının öyküsünde, akut FD olduğu görülmüştür.<sup>10</sup> Bu konuda, Aslan ve arkadaşları tarafından yapılan iki deneysel çalışma vardır.<sup>11,12</sup>

Bunların ilkinde, akut FD'in fetal gastrik fizyoloji ve histoloji üzerine akut dönemdeki etkileri incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, FD'in fetüste gastrik zedelenmeye neden olduğu saptanmıştır. İkinci çalışmada ise, ilk çalışmadan yola çıkılarak gebe tavşanlara profilaktik ranitidin verilerek, FD'in yine akut dönemde fetüs midesi üzerine olan olumsuz etkilerinin engellenip engellenemediği araştırılmıştır.

Klinik uygulamada, bu konuda karşımıza çıkan tablolardan bir diğeri de prenatal dönemde FD geçirmiş bir hastanın FD'in ortadan kalkmasını takiben, belli bir dönem geçtikten sonra doğması ve yenidoğanın subakut veya daha geç bir dönemde karşımıza gelmesidir. Her ne kadar FD sonrası yapılacak değerlendirme açısından akut ve subakut dönemler arasında kesin bir sınır yok ise de, terminolojik açıdan akut dönem genellikle ilk birkaç saatlik ile birkaç haftalık dönemi kapsamaktadır ve bu daha sonra subakut dönem ile takip edilmektedir. FD'in bu subakut dönemde yenidoğanlarda mide üzerine ne şekilde etki ettiği, yani FD'in etkilerinin akut faz geçtikten sonraki dönemde de devam edip etmediği bilinmemektedir. Bu konunun bilinmesi fetüsün veya yenidoğanın izlemine ve tedavisini etkileme potansiyeline sahip olduğundan önemlidir.

Biz bu çalışmamızda, yukarıda belirtilen ve henüz bilinmeyen bir konu olan FD'in subakut dönem etkilerini çalışmak amacıyla deneysel olarak bir tavşan modeli geliştirdik. Bu modelde, fetüs midesinde FD'e bağlı olarak subakut dönemde görülebilecek değişiklikleri, gastrik asit sekresyonu ve gastrik prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> ölçümlerini içeren fizyopatolojik parametreler yönünden ve ayrıca histopatolojik açıdan araştırdık

## GENEL BİLGİLER

Bu başlık altında öncelikle FD hakkında ayrıntılı bilgi verilecektir. Daha sonra gastrik asit sekresyonu ve PGE<sub>2</sub> ile ilgili genel açıklamalar yapıp bunların hem stres hem de FD ile ilişkisi irdelenecektir

### 1. FETAL DİSTRES (FD)

#### *a. Tanımlama ve sınıflama*

FD, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan bir terim olmasına rağmen halen üzerinde görüş birliği sağlanan kesin bir tanımlaması yoktur. Terim olarak ilerleyici hipoksi ve asidoza bağlı fetüsün hasar görmesi ve ölüme yaklaşmasını ifade eder. Kısaca tanımlanması gerekirse FD, uteroplental kan akımının kısa veya uzun süreli olarak azaldığı ya da kaybolduğu ve fetüsün hipoksi ile karşı karşıya kaldığı bir tablodur<sup>1</sup> Strese kritik yanıtı gösteren belirtilerin ve özellikle metabolik bozuklukların toplamı olarak da özetlenebilir.

Bazı yazarlar, FD'yi fetal kalp atım hızının geç deselerasyonları, şiddetli değişken deselerasyonları veya kısa süreli değişkenliğin kaybı ile birlikte taşikardi olarak tanımlamışlardır.<sup>13</sup> Diğer bir grup yazar da, FD'in tanımlanması için fetal asidozun gerekli olduğunu ileri sürmektedir.<sup>14</sup>

FD ile ilişkili kavramlardan bir diğeri de fetal asfiksidir. Asfiksi, kelime anlamı olarak nabızsızlık demektir. Genel olarak asfiksi, hipoksik-iskemik

zedelenmeye yol açacak kadar dokuya giden oksijen düzeyinin bozulmasıdır. Buna bağlı olarak da asidoz, hipoksi ve hiperkarbi ortaya çıkar. Hipoksinin uzaması organizma içindeki anaerobik metabolizmada artışla laktik asidemiye neden olur. Bu da asidozu ağırlaştırır. Çoğu yazar, FD'in asfiksi ile ilişkili olduğunu ve asfiksi ile FD'in ayrılmasının olanak dışı olduğunu kabul eder.<sup>1</sup> Fetal asfiksi ve FD kavramlarını inceleyen bir çalışmada, FD'in tanımı; kan akımının öncelikli olarak vital organlara yönelimine neden olan bir fizyolojik yanıt doğuran ilerleyici fetal asfiksi olarak yapılmıştır.<sup>1</sup>

Fetal asfiksi, dolayısıyla FD sonucu gelişen morbidite ve mortalitenin azaltılması için öncelikle bu durumun tanımlanması gerekir. Bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda özellikle iki kriter üzerinde durulmaktadır.

Bunlardan birincisi fetal kalp atımı (FKA) izlemidir. Önceleri aralıklı olarak yapılan oskültasyonla izlem yapılmıştır. Daha sonra da elektronik olarak FKA monitörize edilmeye başlanmıştır. Bu yöntemle fetal ölüm sayısı azalmıştır, ancak fetal mortalite ortadan kalkmamıştır. Uzun dönemde FKA'nın başta beyin olmak üzere tüm organ ve sistemlerle ilişkili morbidite üzerine azaltıcı bir etkisi olduğunu gösterecek bir kanıt yoktur. FKA izleminin, fetal metabolik asidozu tayin etmedeki önemli rolü devam etmektedir. Maymun ve kuzu fetüslerindeki laboratuvar çalışmaları, FKA şekli ile fetal hipoksemi ve metabolik asidoz arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.<sup>15-16</sup> Fetal oksijen düzeyi kritik seviyenin altına indiğinde geç deselerasyonlar ortaya çıkmıştır. Geç deselerasyonlar da, FD için kalp atım değişiklikleri içerisinde en belirleyici olandır. Önceden normal oksijen düzeyine sahip olan bir fetüste, fetal hipoksemiye bağlı geç deselerasyonlar,

kemoreseptörlerin başlattığı bir refleks bradikardi ortaya çıkarır ve bu atropinle durdurulabilir. Oysa, önceden de hipoksik olan bir fetüsteki bradikardi, doğrudan miyokard üzerine olan etkiye bağlıdır. Geç gestasyonel dönemdeki kuzu fetüslerinde yapılan çalışmalarda, asidoz olan veya olmayan akut hipoksi durumunda kural olarak FKA'nda artış olmuştur. Tersine, hipoksik insan fetüslerinde genellikle FKA'nda azalma vardır.<sup>17</sup>

Asfiksiniin tayininde bir diğer yöntem de fetal kan gazı analizleri ve bunların sonucuna bağlı olarak asit-baz dengesinin değerlendirilmesidir. Fetal asfiksiden söz etmek için -1 standart deviasyonda baz açığının  $-12\text{mmol/l}$  ya da pH'nın 7,12'den daha düşük olması gerekir.<sup>1</sup>

FD, akut veya kronik olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Akut FD izleyen bölümlerde nedenleri ve etkileri açısından ağırlıklı olarak ele alınacaktır. Burada aynı faktörlerin zamanlamaya, devam süresine ve tedavi edilip edilmemelerine göre hem akut hem de kronik FD nedeni olabileceğini göz önünde bulundurmamak gerekir. Kronik FD genellikle büyüme ve gelişmeyi etkileyen subletal bir fetal bozukluk dönemini tanımlamaktadır. Plasental perfüzyonun azalması, plasental anomali veya yetersiz fetal metabolizma bu sıkıntının nedeni olabilir. Azalmış plasental perfüzyon annede aşağıdaki üç duruma bağlı olarak kronikleşebilir:

1. Hipertansif hastalık, preeklampsi, eklampsi ve diabette olduğu gibi vasküler bozuklukların varlığı,
2. Konjenital veya edinsel kalp hastalıklarında olduğu gibi yetersiz sistemik dolaşım,

3. Amfizemde veya yüksek rakımlı yerlerde yaşayanlarda olduğu gibi kanın yetersiz oksijenlenmesi.

Plasental anomaliye bağlı kronik FD prematür plasental yaşlanma ve diabetes mellitusu kapsamaktadır.

Muhtemel fetal nedenler arasında ise çoğul gebelikler ve ikizler arası transfüzyon sendromu yer almaktadır.

#### *b. Fetal distressin nedenleri*

FD, uteroplasental kan akımının azalması veya fetüsün hipoksiye uğraması anlamını taşıdığına göre hipoksiye neden olacak tüm etkenler FD nedeni olacaktır. FD nedenleri iki başlık altında incelenebilir:

1. Maternal nedenler: Annede hipoksi veya stres oluşturan tüm faktörler fetüsü de etkileyecektir. Bunlar arasında anemi, enfeksiyonlar, travma, operasyonlar, akut kalp yetmezliği, şiddetli egzersiz, ilaç kullanımı, diabet, kokain kullanımı, uzamış gebelik, preeklampsi ve eklampsi gibi sistemik patolojiler olduğu gibi, plasenta ile ilişkili plasenta previa veya abruptia plasenta gibi patolojiler de bulunabilir.<sup>18-21</sup>
2. Fetal nedenler: Fetüsün kendisinden kaynaklanan nedenler arasında; fetal cerrahi, fetoskopi, fetomaternal hemoraji, umbilikal kord rüptürü, kısa umbilikal kord, umbilikal kord hematomu, umbilikal ven trombozu, umbilikal korddan kan örneği alma, korion villüs biyopsisi, intrauterin enfeksiyonlar, amniosentez ve nadir bir neden olan antenatal renal ven trombozu sayılabilir.<sup>22-28</sup>



### *c. Fetal distresin etkileri*

Yukarıda sözü edilen nedenlere bağılı olarak ortaya çıkan FD, fetüste morbidite ve mortalitenin artmasına neden olacaktır. Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla FD'in hangi sistemler üzerinde ne gibi bozukluklar ortaya çıkardığı aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Perinatal olaylar ve çocuğun mental ve fiziksel durumu ile ilgili ilk yayınlardan beri, fetüsün asfiksiye maruz kalması ilgi uyandırmıştır. Asfiksi ve iskeminin fetüs üzerine olan etkisinin araştırılması için, hayvan modellerinin gerekliliği 1940'ların sonlarında ortaya çıkmıştır.<sup>29</sup> Daha sonra, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar ilerlemiş ve asfiksinin anlamı ve fetüs üzerine olan etkisi daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Fetal asfiksi, derece ve süresine göre beyin harabiyetine neden olabilir. Yapılan çalışmalarda, sadece asfiksi şiddetliyse ve serebral iskemi ile hipotansiyon varsa beyin harabiyeti oluşmuştur.<sup>29</sup> Bu, fetüsün kardiyovasküler cevabına bağılıdır. Kuzu fetüslerindeki çalışmalara dayanarak fetal kompanzasyon kavramı ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda azalmış uteroplasental kan akımı, umbilikal kord oklüzyonu ve maternal hipoksemiye bağılı fetal asfiksinin kardiyovasküler fonksiyon üzerine etkileri incelenmiştir. Bu durumlarda fetal kan akımında beyin, kalp ve adrenal bezlere yönelme saptanmıştır.

Deneysel veriler, normal olarak gelişen bir fetüsün oksijen yetersizliği durumlarında kardiyovasküler, hormonal, metabolik ve davranışsal ayarlama ile çeşitli kompanzasyon mekanizmaları geliştirdiğini göstermiştir. Fetüs, hipoksi

sırasında kompanzasyon mekanizmalarını ön plana çıkararak oksijen tüketimini %50 oranında azaltabilir. Bu durum, sirkülasyonun uygunsuz olduğu vasküler yataklarda oksijen tüketiminin azalması ile ilişkili olabilir.<sup>1</sup> Hafif ve orta derece hipoksi sırasında öncelikle orta derecede geçici bir bradikardiyi takiben taşikardi vardır. Şiddetli akut hipokside ise, normal fetüsün kardiyovasküler cevabı farklıdır. Bradikardi sürekli ve fetal dolaşımında vital organlara olan santralizasyon uzun sürmez. Oksijen içeriği 1 mmol/l'nin altına düşerse serebral kan akımı, serebral vasküler dirençteki artışa bağlı yükseltilemez. Kan basıncındaki düşme önce tolere edilerek belirgin olarak düzeltilir, ancak hipoksinin devamı ile bu yükselme devam edemez, fetüste hipotansiyon gelişir. Sürekli bradikardi ve serebral vasküler dirençteki şiddetli artışın mekanizması bilinmemektedir, ancak hipotansiyon miyokardiyal kontraktilite yetersizliği ile ilişkilidir. Fetal hipotansiyon da başta beyin olmak üzere bir çok organda hasara ve hatta ölüme neden olur.

Yapılan çalışmalarda FD'in santral sinir sistemi üzerine olan etkileri sonucunda subependimal ve intraventriküler hemoraji, multikistik ensefalopati- artrogripozis, postnatal konvülziyonlar, kistik lökomalazi, mental ve motor retardasyonların ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>4,5,30</sup> Tüm bu verilere dayanılarak FD'in doku ve organlar üzerine olan etkilerini özetlemek gerekirse, serebral bozuklukların bunlar arasında en çok çalışılan ve en iyi bilinen kısım olduğu söylenebilir.

FD'in diğer sistemler üzerine olan etkisini araştıran çalışmalarda, genellikle mekonyum aspirasyonlarına bağlı gelişen respiratuar distres sendromu, geçici hipertrofik miyokardiyopatiler, kardiyak ritm bozuklukları, erken gelişen aterosklerozise yatkınlık, renal arter akımındaki azalmaya bağlı akut böbrek yetmezliği gibi patolojiler saptanmıştır.<sup>7,31-33</sup>

FD'in fetal doku, organ ve sistemler üzerine olan etkileri için yapılan çalışmaların çokluğuna karşın, gastrointestinal sisteme yönelik etkileri hala yeterince aydınlık değildir. FD'in intestinal transport zamanı üzerine etkisini araştırmak için yapılan deneysel bir çalışmada transit zamanı üzerine FD'in bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>34</sup> Nekrotizan enterokolit saptanan yenidoğanları inceleyen bir çalışmada bu hastaların önemli bir kısmında FD yküsü bulunduğu bildirilmiştir.<sup>35</sup>

Yenidoğan döneminde st gastrointestinal endoskopi yapılan 219 hastayı içeren bir çalışmada gastrit saptanan hastaların büyük kısmının FD'e sahip olduğu grlmştir.<sup>10</sup> FD'in fetüs midesi üzerine olan etkileri daha önce Aslan ve arkadaşları tarafından yapılan iki deneysel çalışma ile incelenmiş ve sonuçları yayımlanmıştır.<sup>11,12</sup> Bu sonuçlara göre, FD akut dönemde gastrik asit sekresyonunu arttırıp, PGE<sub>2</sub> düzeylerini düşürerek fetüste mide hasarı için risk oluşturmaktadır.

## 2. GASTRİK ASİT SEKRESYONU

### a. Gastrik asit sekresyonunun mekanizması ve düzenlenmesi

Gastrik asit sekresyonu, parietal hücreler içerisindeki intrasellüler kanalcıkların membranlarında yapılır. Parietal hücreler uyarıldığında 160 mmol değerinde hidroklorik asit (HCl) salgılanır. HCl oluşumunun kesin mekanizmasını açıklamak için çeşitli varsayımlar ileri sürülmüştür. En geçerli varsayımlardan birine göre, HCl oluşum mekanizması şu şekilde özetlenebilir.<sup>36</sup>

I. Klorür iyonları aktif olarak parietal hücrenin stoplazmasından kanalcık lümenine taşınır. Bu da, oluşturduğu negatif potansiyelle pozitif yüklü potasyumun hücre sitoplazmasından kanalcıklara pasif difüzyonuna yol açar.

II. Su parietal hücre sitoplazmasında hidrojen ve hidroksil iyonlarına ayrışır. Hidrojen iyonu potasyum ile değişerek, kanalcık içine aktif sekresyona uğrar. Hidrojen daha sonra klor ile birleşerek HCl asiti oluşturur.

III. Su, osmoz ile hücreden kanalcığa geçerek kanalcıkta oluşan eriyiğin HCl konsantrasyonunun 160 mmol/l olmasını sağlar.

IV. Son olarak, ya hücre içindeki metabolizma sonucu ortaya çıkan ya da kandan hücre içine geçen karbondioksit, karbonik anhidrazın etkisiyle suyla birleşerek, karbonik asidi oluşturur. Bu da, bikarbonat ve hidrojen iyonuna ayrışır. Hidrojen iyonları daha önce ikinci aşamada ortaya çıkan hidroksil ile birleşerek su yaparlar. Bikarbonat iyonları ise, daha sonra kanalcığa sekrete edilmek üzere, hücreye giren klorür iyonları ile değişerek hücreden kana diffüze olur.

Gastrik asit sekresyonu, asetil kolin (sinir stimölasyonu), gastrin ve histamin etkisi altında olmaktadır.<sup>36</sup>

a. Sinir stimölasyonu

Mide veya beyinden gelen vagal uyarılarla ortaya çıkar. Nörotransmiteri asetil kolindir. Vagal stimölasyon, parietal hücreleri direkt olarak etkilediği gibi gastrin salınımını artırarak da HCl sekresyonuna neden olur.<sup>36</sup> Mide distansiyonu, protein veya asidik gıdalar, mide mukozası üzerindeki uyarılar vagal stimölasyonu harekete geçirir.

b. Gastrin stimölasyonu

Gastrin, pilordaki ve duodenumdaki G hücrelerinden salgılanır ve parietal hücrelere girerek HCl salınımını uyarır. Vagal stimölasyon ve lokal enterik reflekslerle uyarılır.<sup>36</sup>

c. Histamin stimölasyonu

Histamin, parietal hücrelerde asit salınımını artırır. Az miktardaki histamin normal miktarlardaki asetil kolin veya gastrinin mide asit sekresyonunda yaptığı artıştan daha fazla bir artış yapar. Parietal hücrelerdeki reseptörleri  $H_2$ 'dir.<sup>36</sup>

*b. Gastrik asit sekresyonu ve stres*

Şiddetli travma, intrakranyal hastalıklar, yanıklar, sepsis, solunum yetmezliği gibi strese neden olan durumlarda gastrik hasarın ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunun da gastrik mukozal korunma faktörlerindeki zayıflık yanında artmış gastrik asit düzeyi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup> Sistemik strese bağlı gastrik asit sekresyonunda artış olduğu bilinmektedir. Bunun temel

mekanizması strese ikincil vagal hiperaktivitedir. Strese bağı hipotalamusun stimülasyonu, direkt veya indirekt olarak vagal stimülasyona neden olmaktadır. Artmış vagal aktiviteye bağı olarak da gastrik asit sekresyonu artmaktadır<sup>38</sup> Strese ikincil gastrik asit sekresyonundaki artışı açıklamak için ileri sürülen bir diğerk mekanizma da strese bağı ortaya çıkan glukokortikoidlerin artışıdır. Glukokortikoidler PG düzeyini azaltarak PG'lerin gastrik asit sekresyonunu inhibe etmelerini önlemektedir.

Takeuchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada soğuk stresinin gastrik asit sekresyonunu artırdığı bulunmuştur<sup>39</sup> Yine soğuk-immobilizasyon stresinin mide üzerine olan etkilerini araştıran bir çok çalışmada da gastrik asit düzeyinin arttığı saptanmıştır.<sup>40-42</sup> Nagahata ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da soğuk-immobilizasyon stresinin gastrik asit sekresyonunu artırdığı, profilaktik verilen dopaminle doz bağımlı olarak gastrik asit sekresyonunun düşürülüp stres ülserinin ortaya çıkmasının önlendiği bildirilmiştir.<sup>43</sup>

Yanığa bağı ortaya çıkan akut şok durumlarında ise gastrik asit ürünlerinde azalma saptanmıştır. Burada ortaya çıkan gastrik hasarın etyolojisinde gastrik iskeminin rol oynayabileceği bildirilmiştir.<sup>44</sup> Her ne kadar gastrik kan akımı ile gastrik asit sekresyonunun doğru orantılı olduğu bildirilmişse de bunun her zaman geçerli olmadığı da gösterilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada ise sepsisle stres oluşturulan köpeklerde gastrik asit salınımının arttığı ve simetidin kullanılarak oluşan gastrik hasarın önlenebildiği bildirilmiştir.<sup>45</sup> Köpekler üzerinde yapılmış olan bir başka

çalışmada ise, endotoksin verilerek gastrointestinal motilite ve gastrik asit düzeyleri incelenmiş, sonuçta da gastrointestinal motilitenin azaldığı ve gastrik asit sekresyonunun da azalmış olduğu bulunmuştur.<sup>46</sup>

### *c. Gastrik asit sekresyonu ve FD*

FD'in gastrik asit sekresyonu üzerine olan etkileri konusunda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu konudaki iki çalışma Aslan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.<sup>11,12</sup> Akut FD'in mide üzerinde akut dönemdeki etkilerini araştıran çalışmalarında, FD'in akut dönemde gastrik asit sekresyonunu artırdığını saptamışlardır. Bu artışın mekanizmasının da, stres sırasında ortaya çıkan mekanizma ile benzer olduğunu belirtmişlerdir.<sup>11</sup> Ayrıca, FD sırasında maternal olarak verilen ranitidinin de fetal gastrik asit sekresyonunu azalttığını bulmuşlardır.<sup>12</sup>

### **3. PGE<sub>2</sub>**

Mide mukozası, başta kendi salgısı asit ve pepsin olmak üzere değişik zararlı ajanlara maruz kalır. Buna karşın mide, mukus ve alkali sekresyonu, hızlı epitel hücre yenilenmesi, zengin mukozal kan akımı, prostaglandinler (özellikle PGE<sub>2</sub>), epidermal growth faktör ve somatostatin gibi hormonal faktörler ve mukozal fosfolipidler gibi savunma mekanizmaları ile bütünlüğünü korumayı başarır.<sup>47-51</sup> Mukozal korunmanın sağlanamadığı durumlarda ise, yüzeysel mukozal erozyonlardan ciddi kanama ve ülserasyonlara kadar uzanan değişik lezyonlar oluşur.

### a. PGE<sub>2</sub>'nin genel özellikleri

PG'ler karbon zincirinin ortasında bir siklopentan halkası bulunan eikozanoidlerdir. Eikozanoidler ise yirmi karbon atomlu yağ asitlerinden türeyen ve güçlü biyolojik etkinlik gösteren endojen maddelerdir. PGE'lerde halka üzerinde bir keto ve bir de hidroksil grubu bulunur. PGE'ler, F'ler ve D'ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer PG'ler denir. Primer PG'lerin çeşitli hücre tiplerinden yaygın şekilde dağılmış ve biyolojik yönden önemli olanları E ve F grubu PG'lerdir. Her bir grup içindeki üyeler, alifatik yan zincirler içindeki doymamış bağ sayısını gösteren ve grubu belirleyen harfin alt kısmına konulan 1, 2 ve 3 sayıları ile simgelenirler.

Belirli yağ asitlerinden PG sentezini yapan enzim sistemi vücutta hücre çeşitlerinin tümünde bulunur. PGE<sub>2</sub> sentezi üç basamaklıdır:

1. Serbest yağ asitlerinin oluşması: Bunların sentezinde kullanılan yağ asitlerinin kaynağı, hücre membranında bulunan fosfolipidlerdir. Fosfolipidlerden yağ asitlerinin oluşumu fosfolipaz A<sub>2</sub> yolu ve fosfolipaz C yolu aracılığıyla olmaktadır.

2. Serbest yağ asitlerinin siklooksijenazlarla siklik endoperoksidlere oksidlenmesi: Bu basamakta, araşidonik asit ve diğer yağ asitleri siklooksijenaz (prostaglandin G/H sentaz) etkisine maruz kalır. Böylece, araşidonik asit siklik endoperoksidler olan PGG<sub>2</sub> ve sonra da PGH<sub>2</sub>'ye dönüştürülür. Siklooksijenaz enziminin iki izoformu vardır. Bunlar siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2'dir.

3. Siklik endoperoksidlerden PGE<sub>2</sub>'nin sentezi: Hücrelerde oldukça yaygın



olarak bulunan endoperoksid E-izomeraz enzimi PGH<sub>2</sub>'den PGE<sub>2</sub> oluşturur.<sup>52</sup>

PGE<sub>2</sub>, sentez edildiği dokularda depolanmaksızın salınmaktadır. Herhangi bir etken tarafından sentezin artırılması, salınımın artmasına neden olur. Sentezin inhibisyonu ise salıverilmeyi azaltır. PGE<sub>2</sub>, sentez edildiği dokuda bulunan enzimler tarafından veya dolaşan kan içinde akciğerden ya da böbrek korteksinden geçerken, bu organlarda yerleşmiş olan enzimler tarafından süratle inaktive edilirler. Bu nedenle, dokudan dolaşıma salındıklarında belirgin bir sistemik etki yapmazlar. Hormon rolü oynamaları sözkonusu olmaz, sadece oluştukları yerde lokal etki meydana getirebilirler.

PGE<sub>2</sub>'nin etkilerine bakılacak olursa, arterioller ve prekapiller sfinkterler üzerine vazodilatatör rol oynadıkları görülür. Ayrıca kapiller permeabiliteyi artırır. Sperm sıvısı içindeki PG'lerin spermatozoidlerin uterusu ve tuba uterinaya geçmesini ve ovumu döllemesini kolaylaştırdıkları ileri sürülmüştür. Ayrıca, PGE'lerin gebelik olsun veya olmasın intravenöz olarak verilmesi uterusu oksitosik etki yapar, tonusu artırır ve ritmik kasılmalara neden olur. Gebelik esnasında verilmeleri abortusa, gebelik sonunda verilmeleri doğum eyleminin başlamasına neden olur. PGE<sub>2</sub> bronş düz kaslarını gevşeterek bronkodilatasyon yapar, trombositlerin agregasyonunu uyarır, eritrositlerin deforme edilebilme yeteneğini azaltır. PGE<sub>2</sub>, distal tubulus ve toplayıcı kanallarda su ve elektrolit reabsorbsiyonunu da bozar.

PGE<sub>2</sub>, insana intravenöz olarak enjekte edildiğinde mide asit salgısını güçlü bir şekilde inhibe eder. Gerek bazal salgılanmayı gerekse de çeşitli faktörler tarafından stimüle edilmiş salgılanmayı azaltırlar. Salgı volümü, asid ve pepsin

miktarı gibi üç parametre bakımından da azalma olur. Ekzojen PG'lerin sağladığı hücrel korunma direkt sitoproteksiyon, endojen PG'lerin koruyucu rolü ise adaptif sitoproteksiyon olarak adlandırılır. PGE<sub>2</sub>'nin mide asit salgısının azaltılmasında şu iki etkisi rol oynar.

1. Parietal hücrelerde siklik AMP oluşumunu inhibe etmeleri (histamin siklik AMP oluşumunu artırarak asit salgısını artırır)

2. G hücrelerinden gastrin salınımını suprese etmeleri<sup>52</sup>

PGE<sub>2</sub>'nin ilk olarak midede gözlenen ve sonra diğer dokularda da saptanan diğer bir etkisi sitoprotektif etkidir. Bu etki, hücrenin zedeleyici ve öldürücü etkenlere karşı direncinin artırılmasıdır ve midede asit ve pepsin salınımını inhibe edici etkisinden bağımsızdır. PGE<sub>2</sub>'nin antiülserojenik etkisinde her ikisi de rol oynar. Sitoprotektif etki, mide salgısını etkileyemeyecek kadar düşük konsantrasyonlarda gözükür. Sitoprotektif etkisi bazı temel etkilere dayanır; bunlar mukus sentez ve sekresyonu, asit inhibisyonu, bikarbonat sekresyonu ve transportu, mukozal kan akımının hızlandırılması, mukozal büyümenin uyarılması, hücre tamiri (mukozal rejeneratif kapasitenin artırılması ile) ve lizosomal membranlarda stabilizasyonun sağlanmasıdır.<sup>53</sup> Misoprostol, rioprostil ve emprostil; aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvarların neden olduğu gastroduodenal hasarın tedavi ve profilaksisinde etkinliği kanıtlanmış PG analoglarıdır. PGE<sub>2</sub> sitoprotektif etkilerini diğer yerlerde ülser oluşmasına karşı da yapar. Kanserli hastalarda iyonizan radyasyon veya antineoplastik ilaca bağlı ağız ülserleri üzerine, PGE<sub>2</sub> solüsyonu sürülmesi kısa zamanda düzelmeye neden olur.

### *b. Gastrik PGE<sub>2</sub> ve stres*

Stresin gastrik PGE<sub>2</sub> üzerine olan etkileri konusunda yapılmış bir çok çalışma vardır. Soğuk-immobilizasyon stresi uygulanan ratlarda gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyinde belirgin düşüş olduğu bir çok yayında yer almıştır.<sup>54-56</sup> Auguste ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, soğuk-immobilizasyon stresinde PGE<sub>2</sub> düzeyinin azaldığını ve intragastrik verilen araşidonik asitin gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyinin normal kalmasını sağladığını belirtmiştir.<sup>57</sup> Gitlin ve arkadaşları da, strese bağlı gastrik PGE<sub>2</sub>'deki bu düşüşün plazma kortizol seviyesindeki artışla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.<sup>58</sup>

Hemorajik şoka bağlı stresin etkilerini inceleyen çalışmalarında, Urakawa ve arkadaşları hipovolemik şoka bağlı gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyinde önce geçici bir artış olduğunu, ancak daha sonra yetersiz kan akımına bağlı hipoksi nedeniyle PGE<sub>2</sub> düzeyinin azaldığını belirtmişlerdir.<sup>59</sup>

Ayrıca bir çok çalışmada herhangi bir nedene bağlı stres sonucu PGE<sub>2</sub> düzeyi azaldığından, ortaya çıkabilecek gastrik lezyonların önlenmesinde ekzojen verilen PGE<sub>2</sub>'nin önemli bir yeri olduğu, belirtilmiştir.<sup>60,61</sup>

### *c. Gastrik PGE<sub>2</sub> ve FD*

FD'in gastrik PGE<sub>2</sub> üzerine olan etkileri hakkında yapılan çalışmalar, gastrik asit sekresyonu üzerine yapılan çalışmalara benzer olarak oldukça sınırlıdır. Aslan ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda FD'in akut dönemde gastrik PGE<sub>2</sub> düzeylerinde azalmayla sonuçlandığını bildirmişlerdir.<sup>11,12</sup> PGE<sub>2</sub>'deki bu azalmayı da şu iki mekanizma ile açıklamışlardır: İlk olarak FD sonucu gastrik kan volümü azalacak, buna bağlı olarak da PGE<sub>2</sub>'nin yapımı için

gerekli olan ekstragastrik yağların mideye ulaşımında sorun çıkacaktır. İkinci olarak da FD'e bağlı adrenallere giden kan volümünün artmasına ikincil buradan sentezlenen glukokortikoidlerin miktarında artma ortaya çıkacak, bunların PGE<sub>2</sub>'nin sentezi üzerine olan inhibitör etkisi de gastrik PGE<sub>2</sub>'de azalma ile sonuçlanacaktır.

#### 4. GASTRİK HİSTOPATOLOJİ VE STRES

Preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal mekanizmaların oluşturduğu mukozal bariyer, gastrik mukozayı normal şartlarda hasara karşı korur. Bu bariyerlerdeki hasar, lüminal asitin geri diffüzyonunda artma, doku asidozu, mukozal konjesyon ve nekroza yol açar.<sup>62</sup> Mukozal iskemi, strese bağlı gastrit ve ülserde ortak noktadır. Kardiyak disfonksiyon, hemoraji, şok ve sepsis kan akımını subepitelyal kapillerlerden yeniden düzenler ve mukozal hipoksiye neden olur. Hipoksi, başlangıçtaki hasar ortadan kalktıktan sonra da gastrik mukozal arteriollerdeki konstriksiyon nedeniyle devam edebilir. İskemiye takiben reperfüzyon sırasında gastrik mukozal hasar anlamlı olarak artar. Sonuç olarak, hem iskemi hem de reperfüzyon toksik reaktif oksijen metabolit ürünleri aracılığıyla mukozal hasara neden olur.<sup>62</sup>

Strese bağlı gastrik hasarın histopatolojik görünümü stresi başlatan olayın süre ve şiddetine bağlıdır. Mukozal değişiklikler, hiperemiden yüzeysel erozyona, akut inflamasyondan masif mukozal nekroza kadar değişir. Şiddetli hastalıklar vasküler konjesyon, dilatasyon ve yüzeysel lamina propriyaya hemorajiyi gösterir. Bunlar, belirgin inflamasyonun kanıtıdır. Erozyon; mukozal yüzeyde görülen

oval veya sirküler biçimdeki nekroz ve doku kayıplarıdır. Ülserden farklı olarak, muskularis mukozaya penetrasyon yoktur. Ödem ve yüzeysel epitelyal nekroz görülür. Daha şiddetli vakalarda, hemorajik mukozal erozyonlar ve ülser gelişimi görülür. İnflamasyon genellikle derindeki bezlere kadardır. Gerçek granülasyon dokusu vardır. Erozyon alanı eksudatif sıvı, debriler, nötrofil, fibrin depozitleri ve eritrositleri içerir<sup>62</sup>

### ***Gastrik histopatoloji ve FD***

FD'in akut dönemde fetüs midesi üzerine olan etkileri konusunda iki çalışma vardır.<sup>11,12</sup> Bu çalışmalarda FD sonucu mide mukozası örtücü epitelinde yer yer erozyon ve ülser alanları, mide duvarında damar dolgunluğunda artış, submukozal ödem ve inflamasyon olduğu saptanmıştır. Ayrıca de Boissieu ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 219 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada, biyopsi ile özefagogastrit saptanan hastaların çoğunun öyküsünde FD olduğu görülmüştür.<sup>10</sup>

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızdaki deney hayvanları ile ilgili olan tüm işlemler Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından incelenmiş ve uygulanmalarında bir sakınca olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, gebe bırakılan 11 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanılmıştır (fullterm=31-33 gün). Tüm tavşanlara standart çevresel koşullar (ortam ısısı, ışık düzeyi ve kafes olarak) sağlanmış, yine standart tavşan yemi ve su ile beslenmişlerdir. Tavşanlar, iki gruba ayrılmışlar ve her bir tavşandan iki fetüs (her bir bikornuat uterusun birer fetüs) çalışmaya dahil edilmiştir.

### GRUPLAR

*Grup 1 (Kontrol, n=5):* Bu gruptaki gebe tavşanlara 25. gestasyonel günde laparotomi yapıldı ve kontrol operasyonu uygulandı. Daha sonra 30. gestasyonel günde mide örneklerini almak üzere sezeryan yapıldı.

*Grup 2 (Distres, n=6):* Bu gruptaki gebe tavşanlara 25. gestasyonel günde laparotomi yapıldı ve FD uygulandı. Daha sonra 30. gestasyonel günde mide örneklerini almak üzere bir önceki gruptaki gibi sezeryan yapıldı.

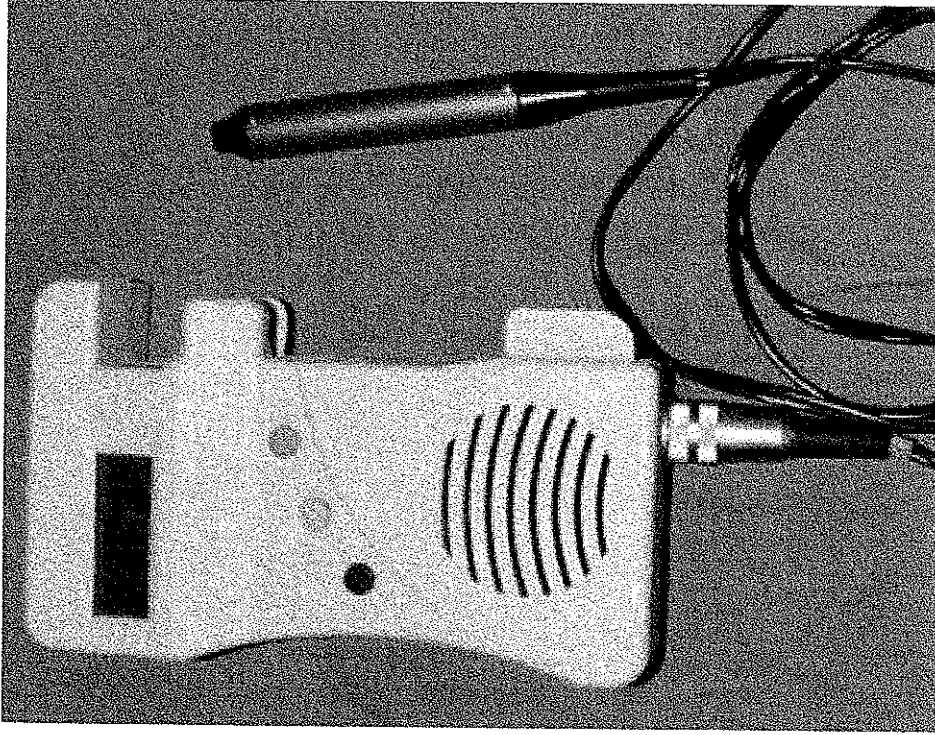
## CERRAHİ İŞLEMLER

Tüm gebe tavşanlara cerrahi girişimlerden önce premedikasyon yapıldı. Bu amaçla, diazepam (1mg/kg), ketamin (40 mg/kg) ve atropin (0.1 mg/kg) ayrı yerlere intramuskuler olarak yapıldı. Premedikasyonun etkisinin başlamasıyla gebe tavşanlar ameliyat masasına alınarak, kalp atımı ve solunum izlemi amacıyla monitörize edildiler. Daha sonra, lateral kulak venleri kullanılarak intravenöz damar yolu açıldı. Gebe tavşanın ameliyat işlemi sırasındaki idame sıvı gereksinimini (15-20 ml/saat) sağlamak üzere ringer laktat infüzyonu yapıldı. Operasyon öncesi, sefazolin (100 mg/kg İV) ile antibiyotik profilaksisi uygulandı. Ayrıca, prematür doğum eylemini önlemek için medroksiprogesteron asetat (1 mg/kg) subkutan olarak enjekte edildi. Anestezinin devamı için maske ile tavşanlara halotan (%1-3) ve azot protoksit/oksijen (1/1) verildi. Her iki gruptaki gebe tavşanlara steril koşullar altında farklı zamanlarda iki ayrı cerrahi girişim yapıldı.

İlk girişim, 25. gestasyonel günde gerçekleştirildi. Gebe tavşanın karın ön duvarı traş edildi ve povidon iodinle saha temizliği yapıldı. Orta hat insizyonla laparotomi yapılarak, gebe tavşana ait uterus karın dışına nazik bir şekilde alındı. Doppler ile fetüslerin kalp tepe atımları kontrol edildi. Kontrol grubunda mezenterin sol tarafından diseksiyon yapılarak retroperitoneal alana ulaşıldı ve maternal aorta bulundu. Askıya alınarak klempe edilecekmiş gibi hazırlandı, ancak klempe edilmedi. Fetüs kalp atımları tekrar kontrol edildikten sonra uterus karın içine konularak karın kapatıldı. Distres grubunda ise, benzer olarak maternal aorta disseke edildi. Ancak farklı olarak doppler USG ile fetüs kalp

atımları izlendi ve maternal aorta bir bulldog klemp ile fetal bradikardi oluşuncaya kadar klempe edildi. Fetal bradikardi saptandığında klempaj sonlandırıldı. Fetüs kalp atımları normale döndüğünde uterus karnı içine konularak karnı iki tabaka halinde (fasya 3/0 vicryl, cilt 4/0 ipek ile ) kapatıldı.

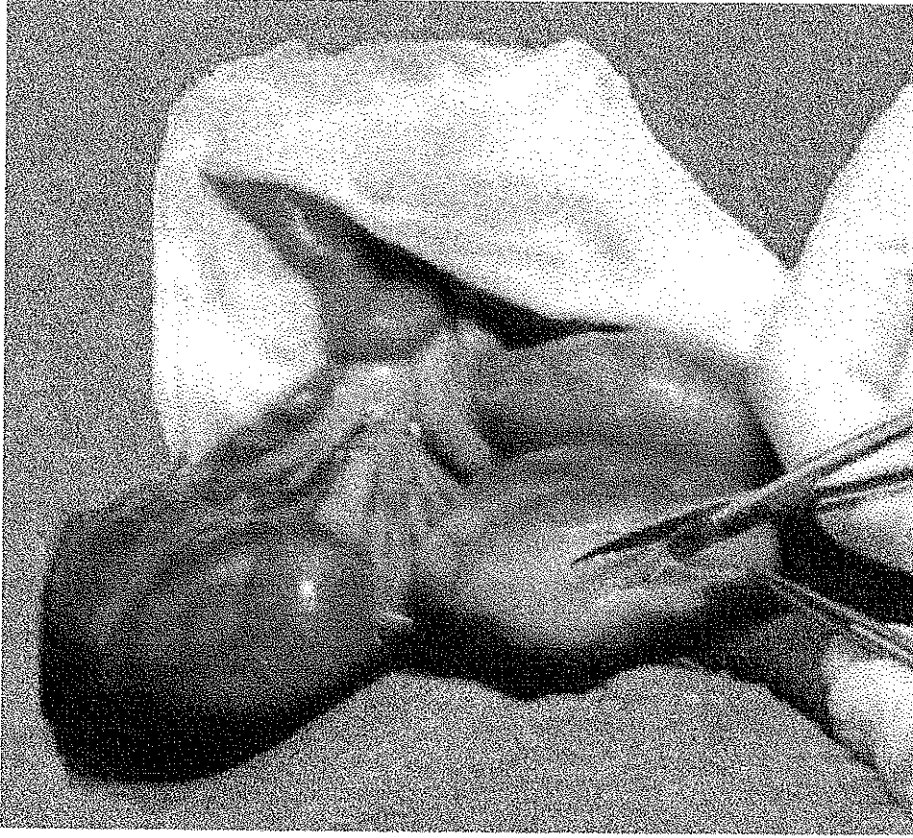
İkinci girişim, 30. gestasyonel günde yapıldı. Bu girişimde kontrol ve distress grubundaki tüm deneklere aynı işlemler uygulandı. Yine ilk girişimdeki gibi ön hazırlıklar yapıp gebe tavşana anestezi verildikten sonra eski insizyondan laparotomi yapıldı. Uterus karnı dışına alındı. Fetüsler, dopplerle monitörize edildi (Şekil 1).



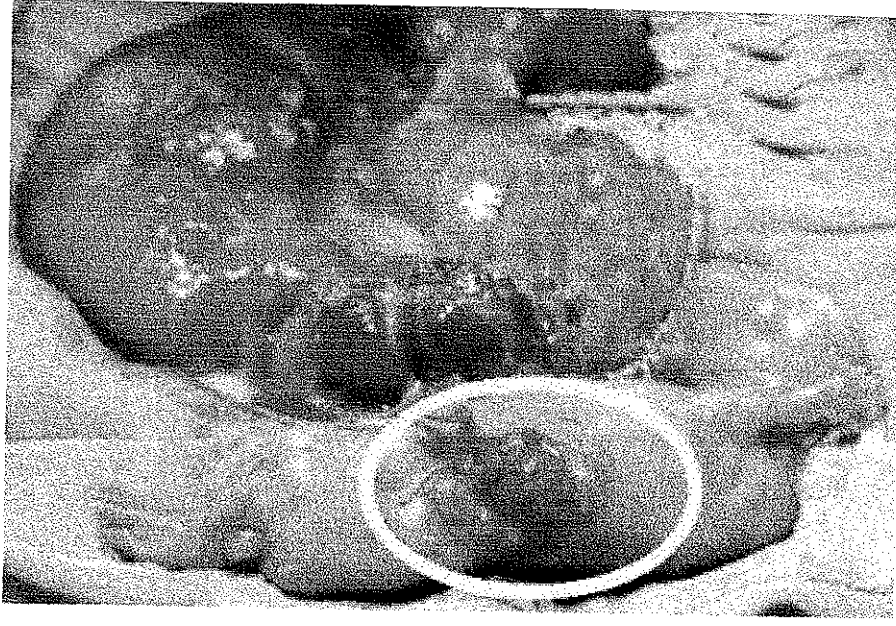
**Şekil 1.** Fetal monitörizasyonda kullanılan doppler aleti (VASODOP, Promelec, type 6LR61, Fr).



Her bir bikornuat uterusdaki ovarian-end fetüs, histerotomi ve amniyon kesesi açılarak ortaya çıkarıldı (Şekil 2) Bu sırada, plasenta ve umbilikal kordun zarar görmemesine dikkat edildi. Daha sonra fetüslere, göbek üstü sol transvers insizyon yapıldı ve mideleri karın dışına alındı (Şekil 3). Pilora bir mini bulldog klemp konularak mide çıkışı kapatıldı ve intragastrik bölgeye 22 G bir kateter yerleştirildi. Buradan fetal mide içeriği aspire edildi. Distile su ile, gelen içerik temizlenene kadar irrigasyon yapıldı. Sonra kateterden 1 ml distile su mide içine verilerek 30 dakika bekletildi. Bu süre sonunda, mevcut intragastrik sıvı fetal mide asit düzeyinin ölçülmesi amacıyla alınarak laboratuvara iletildi.



**Şekil 2.** Laparotomi sonrası gebe tavşanda fetüsleri açığa çıkarmak üzere histerotominin yapılması görülmektedir



**Şekil 3.** Histerotomi sonrası laparotomi yapılmış bir fetüs görülmektedir. Fetüsün midesi açığa çıkartılmış ve piloru klempe edilmiştir (elips içinde).

Son işlemi takiben fetüs midesi tamamen çıkartıldı. Organoaksiyel düzlemde iki eşit parçaya bölündü. Mide ön kısmı PGE<sub>2</sub> düzeylerini saptamak üzere derin dondurucuya koyulurken, mide arka duvarı da histopatolojik inceleme için %10 formaldehid içeren solüsyona yerleştirilerek patoloji laboratuvarına iletildi.

### **MİDE ASİT SEKRESYONUNUN ÖLÇÜMÜ**

Mide asit sekresyonunu kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla Öner ve arkadaşları tarafından tanımlanan titrasyon yöntemi kullanıldı.<sup>54</sup> 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 de fetal mide asit sekresyonu hesaplandı.

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

## MİDE PGE<sub>2</sub> DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ

Cerrahi girişimin bitmesinden sonra bekletilmeden derin dondurucuya alınıp -30°C'de saklanan mide örnekleri, high performance liquid chromatography (HPLC) kullanılarak PGE<sub>2</sub> içeriği açısından değerlendirildi. Bunun için öncelikle mide mukozaları mide duvarından tam olarak kazındı ve sonrasında Cockrell ve Ellis tarafından tanımlanan yönteme uygun bir şekilde ekstrakte edildiler.<sup>63</sup> Mukozal ekstratlar, su-asetonitril-benzen-asetik asit (767-230-2-1 volümlerinde olmak üzere) karışımından oluşan 1 ml'lik solüsyonda çözdürüldüler. Hazırlanan bu çözelti, daha sonra rezerv durumundaki faz kolonuna yüklendi. Bu kolon, SPC 18 (15cm x 4mm, 3mm partikül boyutları) özelliklerini taşımaktaydı. Mobil fazın akım oranı, 1 ml/dakika idi. Bu akım oranı ile beraber hazırlanmış olan mukozal ekstratlar, 28°C ve 254 nm dalga boyuna sahip UV absorbans ile incelendiler. Kromatografik ayrımların kantitatif düzenlenmesi, bir varyan integratörü (Model 4290, Varian Instrument Group, Walnut Creek, CA, USA) kullanılarak yapıldı. Referans olarak PGE<sub>2</sub> verilerek mide PGE<sub>2</sub> düzeyleri µg/g-yaş ağırlık olarak hesaplandı.

## HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Her iki gruptaki fetüslerin %10'luk formaldehid içinde tesbit edilmiş olan mide duvarını içeren doku örnekleri rutin doku takibi işlemlerinden geçirildi. Elde edilen parafin bloklarından 5 µm'lik kesitler hazırlanarak Hematoksilen-Eosin (H.E.) ile boyandı. Hazırlanan preparatlar tek bir patolog tarafından, FD

sonucu gelişebilecek konjesyon, mitoz, erozyon ve ülseratif değişiklikler yönünden ışık mikroskobu ile ve kör olarak değerlendirildi.

### İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Bu çalışmadaki bütün ölçümler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. İki grup arasındaki karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Student's t testi kullanıldı ve p değeri 0,05'ten küçük olduğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

## BULGULAR

Çalışmamızda kullanılan 11 gebe tavşandan distres grubuna dahil bir tanesi ilk cerrahi girişim sonrasında kaybedildiğinden, bu deneyde arta kalan 10 gebe tavşana ait toplam 20 fetüsten elde edilen veriler değerlendirilmiştir.

### MİDE ASİT SEKRESYONU

Fetüs midelerinden alınan intragastrik sıvı örneklerinden yapılan ölçümler sonucunda her bir fetüse ait mide asit sekresyon miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Kontrol ve distres grubundaki fetüslerin gastrik asit sekresyonları.

GASTRİK ASİT SEKRESYONU ( $\mu$ Eq/saat)		
Fetüs No.	Kontrol	Distres
1	9,6	8,0
2	4,0	8,8
3	8,0	8,0
4	6,0	12,4
5	4,0	16,0
6	4,8	16,0
7	3,2	8,0
8	5,2	10,0
9	3,6	10,0
10	5,4	8,0
<b>Ortalama</b>	<b>5,4<math>\pm</math>2,1</b>	<b>10,5<math>\pm</math>3,2</b>

Ortalama mide asit düzeyleri kontrol grubunda  $5.4 \pm 2.1$   $\mu\text{Eq/saat}$ , distres grubunda ise  $10.5 \pm 3.2$   $\mu\text{Eq/saat}$  olarak saptanmıştır (Şekil 4). Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ).

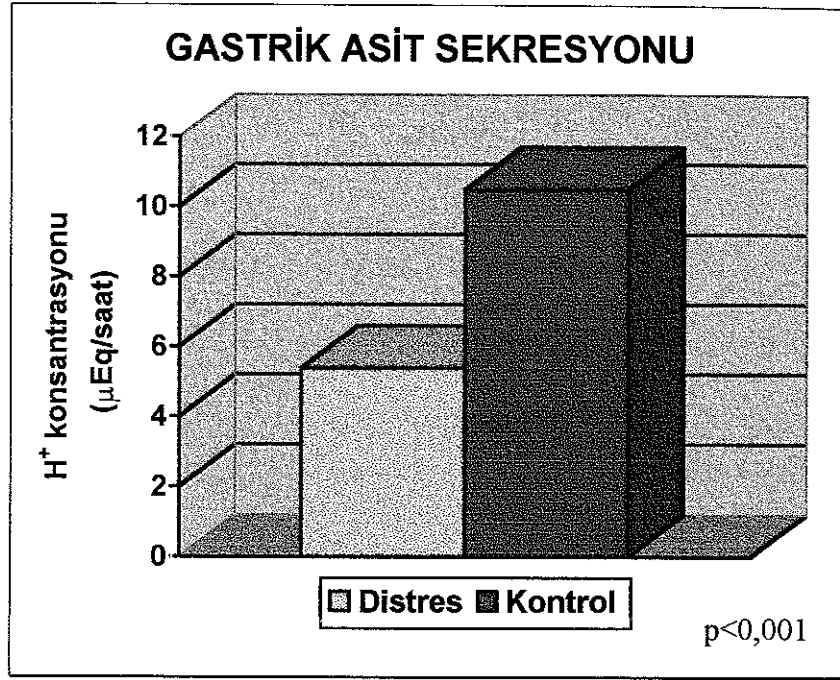
### PGE<sub>2</sub> DÜZEYLERİ

Her bir fetüse ait mide dokusundaki PGE<sub>2</sub> miktarları Tablo 2'de gösterilmiştir.

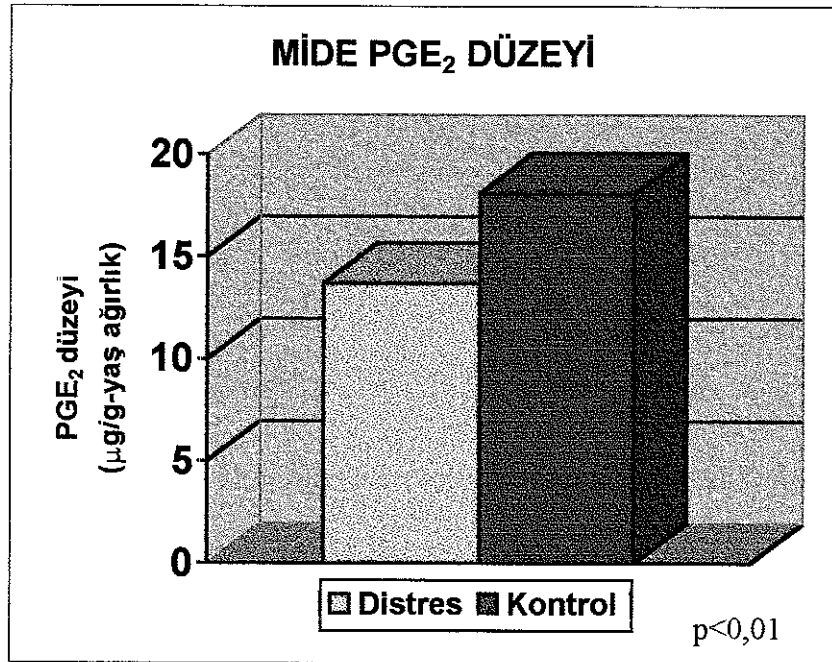
**Tablo 2.** Kontrol ve distres grubundaki fetüslerin gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyleri.

MİDE PGE <sub>2</sub> DÜZEYİ ( $\mu\text{g/g}$ -yaş ağırlık)		
Fetüs No.	Kontrol	Distres
1	20,1	12,8
2	12,9	10,5
3	14,2	14,8
4	19,0	16,4
5	19,1	10,8
6	22,1	18,6
7	21,7	11,9
8	14,5	12,2
9	17,6	16,6
10	19,8	12,0
<b>Ortalama</b>	<b><math>18.1 \pm 3.2</math></b>	<b><math>13.7 \pm 2.7</math></b>

Fetüs midelerinin ortalama PGE<sub>2</sub> düzeyleri, kontrol grubunda  $18.1 \pm 3.2$   $\mu\text{g/g}$ -yaş ağırlık, distres grubunda ise  $13.7 \pm 2.7$   $\mu\text{g/g}$ -yaş ağırlık olarak saptanmıştır (Şekil 5). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).



Şekil 4. Distres ve kontrol gruplarının ortalama gastrik asit sekresyon miktarlarını (H<sup>+</sup> konsantrasyonu) gösteren grafik.

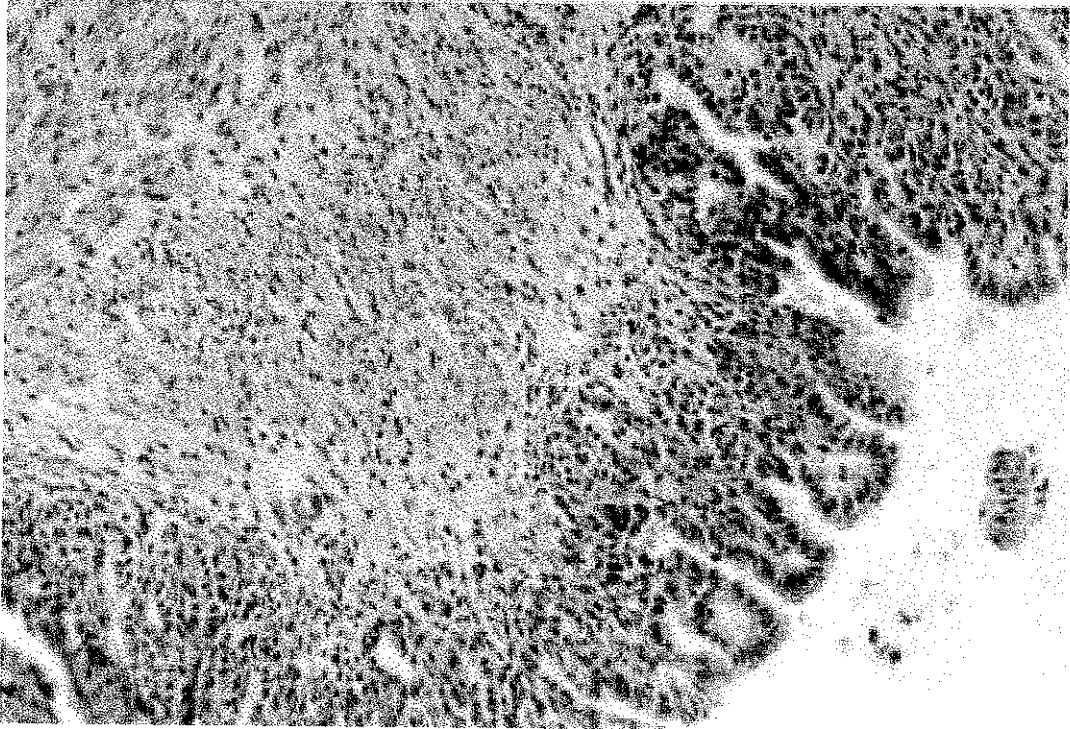


Şekil 5. Kontrol ve distres gruplarının ortalama gastrik PGE<sub>2</sub> düzeylerini gösteren grafik.

## HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmamızdaki kontrol ve distress gruplarına ait histopatolojik bulgular aşağıda belirtilmiştir.

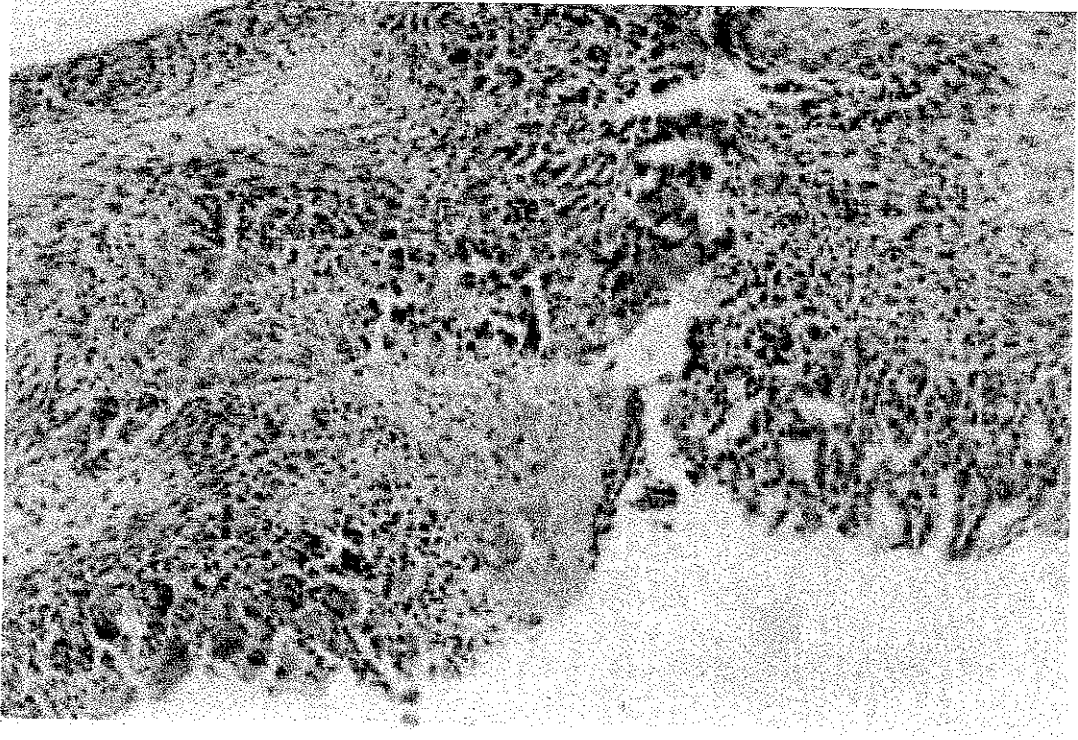
**Kontrol grubu:** Bu gruptaki fetüslerin mide örneklerinin hepsinde mitoz sayısı normaldi ve damar dolgunluklarında minimal artış vardı (Şekil 6). Ayrıca 8 fetüste erozyon ve 2 fetüste de ülser saptandı.



**Şekil 6.** Bu mikroskopik fotoğrafta kontrol grubuna ait bir fetüsten elde edilen ve hafif mukozal konjesyon dışında başka bir patoloji saptanmayan mide dokusu görülmektedir.



**Distres grubu:** Histopatolojik olarak bu gruptaki doku örneklerinin hepsinde, mukozada daha belirgin olmak üzere tüm mide duvarındaki damar dolgunluklarında ve mitoz sayılarında artış vardı. Aynı zamanda mide örneklerinin hepsinde erozyon ve beşinde de ülser görüldü (Şekil 7).



**Şekil 7.** Distres grubuna ait bir fetüsün midesinden elde edilen bu mikroskopik fotoğrafta ciddi derecede mukozal konjesyon, erozyon ve ülseratif değişiklikler görülmektedir.

## TARTIŞMA

FD, obstetri ile ilgili klinik uygulamalarda sık karşılaşılan bir durum olmasına karşın, gebelik dönemlerine göre FD'in görülme sıklığı ve insidansını ele alan çalışmalar sınırlıdır. Bu konudaki bilgiler daha çok doğum eylemi sırasında karşımıza çıkan FD tablosu üzerinde yoğunlaşmaktadır. İyi bir monitörizasyon ile tüm doğum hastalarının en az %20'sinde FD saptanabileceği bildirilmiştir.<sup>64</sup> Burada söz konusu olan akut FD'dir. Ancak bu distresi tanımlamada da güçlükler vardır ve bu güçlükler sıklık ve insidans çalışmalarına da yansımaktadır. Akut FD'in tanısı obstetride FKA değişkenliklerine göre üç olasılığı kapsamaktadır. Bunlar muhtemel FD, şüpheli FD ve kesin FD'dir.<sup>64</sup>

Uterin kontraksiyonlarla birlikte fetal kalp atımlarının geçici hızlanması hafif kord oklüzyonuna veya fetal hiperkapni ve hipoksiye işaret etmektedir. Bu durum *muhtemel FD* olarak tanımlanmaktadır. Değişken FKA deselerasyonlarının daha ciddi kordon sıkışmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu deselerasyonlar geçici ve hafif ise, kalıcı hasar muhtemelen oluşmayacaktır. *Şüpheli FD* ise uzun süreli veya gittikçe derinleşen değişken deselerasyonlar ile karakterizedir. FKA'nın kısa dönem değişkenliğinin kaybolması uterus kontraksiyonları ile gelen akselerasyonla birlikte ise, durum ciddi olarak nitelendirilir. Akselerasyonlarla birlikte olan veya olmayan geç deselerasyonlar büyük önem taşımaktadır. Bu durum uteroplasental yetmezliğe

işaret etmektedir. Ciddi değişken deselerasyonların 30 dakikanın üzerinde devam etmesi ve geç tipte deselerasyonların ortaya çıkması *kesin FD* olarak adlandırılır. Bu esnada fetal saçlı deri yoluyla yapılan ölçümlerde pH 7.2'nin altındadır ve mekonyum çıkışı da olmuştur. Görüldüğü gibi şüpheli ve kesin FD'de deselerasyon olarak ifade edilen FKA'ndaki yavaşlamalar yani fetal bradikardi ana kriterlerden birisidir. Bizim deneysel modelimizde de FD göstergesi olarak bu kriter kullanılmıştır.

Diğer yandan gebelik süresince ikinci ya da üçüncü trimestrda annenin geçirebileceği sistemik hastalıklar, travma ve gebelik entoksikasyonları FD açısından yine risk oluşturmaktadır. Ancak, literatürde, direkt olarak ikinci ve üçüncü trimestrlardaki FD insidansını ele alan ve bu dönemde FD'e maruz kalan fetüslerin ne şekilde etkilendiği konusuna yönelen bir çalışma yoktur. Maternal travmaya bağlı fetal ölüm, prematür eylem, abortus, plasental ayrılma ortaya çıkabilmektedir.<sup>65</sup> Ölüm gerçekleşmeyen fetüslerde hipovolemi, asidoz, maternal strese bağlı FD gelişmektedir. Yine maternal yanıklar sonucu annedeki hipovolemi ve asidoza bağlı FD ortaya çıkmaktadır. Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyonda perinatal mortalite ve morbidite artmıştır.<sup>66</sup> Bunun nedenleri prematür eylem, uteroplasental yetmezlik ve plasental ayrılmadır. Maternal diabet fetal morbidite ve mortalite üzerinde oldukça etkili bir faktördür. Özellikle, diabete bağlı vaskülopatisi olan gebelerde uterin kan akımında azalma ortaya çıkar. Ayrıca diabetik ketoasidoz sonucu oluşan hipovolemi ve hipotansiyon dehidratasyona neden olur. Bu da spiral arteriollerde vazospazm ve daralma yaparak villüsler arası boşlukta kan akımının azalmasına neden olur.

Fetal karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler intrauterin asfiksiye neden olabilir. Hiperinsülinizmin oksijen kullanımını artırdığı ve arteryel oksijen içeriğini azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir. Tüm bu nedenlere bağlı olarak da diabetik anne çocuklarında FD görölme olasılığı artmaktadır.<sup>67</sup>

FD'in etkilerini araştırmak için, 1940'lardan beri yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli modeller kullanılmıştır.<sup>68,69</sup> Bu modellerde, ya fetüse giden kan akımı azaltılmış ya da maternal hipoksi oluşturularak fetal hipoksemi sağlanmışır. Bu modeller daha çok akut FD modelleridir ve yine akut dönemdeki etkileri irdelemek için kullanılmışlardır. Akut FD'in subakut dönem etkilerini ele alan bir model daha önce tanımlanmamıştır. FD ile ilgili temel deneysel modellerden birisi Abitbol ve arkadaşları tarafından gebe köpeklerde uygulanan modeldir.<sup>70</sup> Daha sonra bu model tavşanlara uyarlanarak değişik çalışmalarda kullanılmışır.<sup>11,12,34</sup> Biz çalışmamızda, Aslan ve arkadaşlarınca geliştirilen akut FD'in tavşan modelini modifiye ederek kullandık. Başlıca modifikasyonumuz FD'in subakut etkilerini çalışmak için öncelikle 25. gestasyonel günde maternal laparotomi yapıp FD oluşturmamız ve 30. gestasyonel günde de FD'in etkilerini saptamak üzere fetal cerrahi işlemleri uygulamamız olmuştur. Ayrıca iki operasyon geçirecek olan gebe tavşanların abortus yapmasını önlemek için medroksiprogesteron asetat kullanmamız ve bu süre içerisinde gelişebilecek enfeksiyonları engellemek için de antibiyotik profilaksisi yapmamız da diğer modifikasyonlarımızdır. Uygun anestezi, asepsi, teknik ve ekipmanlarla birlikte bu modifikasyonlar çalışmamızın başarıyla tamamlanmasında rol oynamıştır.

Travma, yanık, sepsis ve hipoksinin mide üzerine olan olumsuz etkileri bilinmektedir.<sup>71</sup> Strese bağıli gastrik lezyonlar mukozal bariyerin kırılması durumunda ortaya çıkarlar. Mekanizması henüz net olarak ortaya konulmamışsa da patogenezin açıklanabilmesi için bu önemli bir kavramdır. Burada önemli olan üç faktör vardır. Bunlar gastrik asit ve pepsin, değişmiş mide kan akımı ve artmış mukozal geçirgenliktir. Stres, santral sinir sistemini aktive ederek nöronal yoldan gastrik asit sekresyonunu artırır. Ayrıca glukokortikoid, histamin ve katekolaminlerin endojen salınımını da uyarırlar. Böylece, histamine bağıli olarak da gastrik asit sekresyonunda artış meydana gelir. PG'ler de mide asit sekresyonu üzerine etkilidirler. Histamin, pentagastrin ve vaguslara bağıli olarak PG'ler mide asit sekresyonunun kontrolünde rol oynar.<sup>72</sup> Fetüste FD kökenli gastrik asit sekresyonundaki artışı ve bununla ilişkili hasarı yorumlayabilmek için öncelikle normal gastrik asit sekresyonu sürecinin bilinmesi gerekir. Gastrik asit fetüste birinci trimestrin sonunda salgılanmaya başlanır ve doğuma yakın parietal hücreler matürite kazanır. Anneden plasenta aracılığıyla gelen yüksek gastrin düzeyine ve yenidoğan midesinde birim alana düşen parietal hücrelerin fazlalığına bağıli olarak gastrik asit sekresyonunun fazla olduğu bilinmektedir.<sup>73,74</sup> Özel bir stres türü olan FD sırasında, mide asiditesi üzerinde stimulan rol oynayan mediatör düzeylerinin artması veya inhibitör rol oynayan mediatörlerin azalması ile kompanzatuvar mekanizmalar ortadan kalkar ve böylece mide asit düzeyi artar. Daha önce Aslan ve arkadaşlarınca yapılan iki çalışmada da akut FD'in yine akut dönemde gastrik asit düzeyini artırdığı tespit edilmiştir.<sup>11,12</sup> Bizim çalışmamızda da bir basamak daha ileriye gidilip akut distres sonrası

subakut dönemde de gastrik asit düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Gastrik asit yüksekliğinin tek başına gastrik hasara neden olmadığı bilinmesine karşın, distrese bağlı gastrik hasar mekanizmasında önemli yeri olduğu bilinmektedir. Subakut dönemde gastrik asit yüksekliğinin devamı, gastrik asit yüksekliğine neden olan ve yukarıda adı geçen faktörlerin etkilerini bir süre daha devam ettirmesine bağlanabilir.

Gastroduodenal bölgeden sağlanan PG'ler, özellikle de PGE<sub>2</sub> gastrik mukozanın korunmasında önemli göreve sahiptir. Bu konuda yapılan çalışmalarda PGE<sub>2</sub> sentezinin stres durumlarında belirgin azaldığını ve PGE<sub>2</sub>'nin stres hasarlarına karşı gastrik mukozayı koruduğunu göstermiştir.<sup>53,71</sup> PG'lerin antiülserojenik etkisi hem asit salgısını azaltmaları hem de sitoprotektif etkilerine bağlıdır. Sitoprotektif etki midede asit ve pepsin salınımını inhibe edici etkisinden bağımsızdır. Bu etkisini, mukus salgısını artırarak, mukozal bikarbonat salgısını artırarak, mukoza bariyerinin negatif elektrik potansiyelinin artırılması sonucu hidrojen iyonu (H<sup>+</sup>)'nun geri diffüzyonunu azaltarak, mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesini artırarak ve epitel hücrelerinin lizozom membranlarının stabilitesinin pekiştirerek gerçekleştirir.<sup>52</sup> Strese bağlı gelişen gastrik hasarda önemli bir mekanizma da lokal iskemik odakların ortaya çıkmasıdır. Bu, mikrovasküler dolaşımın bozulmasına bağlı gerçekleşir. İskeminin zedeleyici etkisine karşı koruma, direkt sitoprotektif etkiden ziyade, iskemi ve onu izleyen reperfüzyon sırasında dokudan serbest oksijen radikallerinin, tromboksan A<sub>2</sub> ve lökotrienlerin salınımının prostasiklin ve benzerleri tarafından azaltılmasına bağlıdır.<sup>71</sup> PG'lerin sitoprotektif etkileri

konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların büyük kısmı, postnatal döneme ait stres kaynaklı gastrik hasar üzerinedir.<sup>53,71</sup> Perinatal dönemde ortaya çıkan, akut FD'e bağlı akut dönemdeki gastrik hasar ve bu durumda PG'lerin rolü konusundaki çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmalarda, akut FD sırasında ortaya çıkan gastrik hasar durumunda akut dönemde PGE<sub>2</sub> düzeylerinin kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur.<sup>11,12</sup> Bizim çalışmamızda da, akut FD'e bağlı gelişen gastrik hasar durumunda, subakut dönemde yapılan ölçümlerde mide PGE<sub>2</sub> düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Akut FD sırasında gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyinin azlığı aşağıdaki mekanizmalarla açıklanabilir. İlk olarak, FD sırasında kan dolaşımındaki santralizasyona bağlı, kan volümünün büyük kısmı beyin, kalp ve adrenallere yönelir ve diğer bölgelerde vazokonstriksiyon ortaya çıkar. Buna bağlı olarak, PG'lerin sentezi için gerekli olan ekstragastrik yağ asitlerinin mideye gelişi azalır. Sonuçta gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyi azalacaktır. İkinci olarak, FD nedeniyle kan dolaşımındaki santralizasyona bağlı gelişen artmış adrenal kan volümü, kortikosteroidlerin sentezini artıracaktır. Kortikosteroidler de araziidonik asit sentezini inhibe ederek PGE<sub>2</sub> düzeyini düşürecektir.<sup>12</sup> Stresin gastrik ülser ve antioksidan enzimler üzerine olan etkilerini inceleyen deneysel bir çalışmada, stresin peroksidaz ve prostaglandin sentetaz gibi antioksidan enzimleri azalttığı bulunmuştur.<sup>62</sup> Prostaglandin sentetaz enzim düzeyindeki bu düşüş PGE<sub>2</sub> düzeyinde azalma ile sonuçlanabilecektir.

Stres sonucu ortaya çıkan gastrik zedelenmenin histopatolojik görünümü stresi başlatan olayın süre ve derecesine bağlıdır. Erken dönemdeki bulgular daha

çok mukozada yerleşiktir. Bu mukozal değişiklikler hiperemiden yüzeysel erozyona, akut inflamasyondan massif mukozal nekroza kadar değişebilir.<sup>62</sup> Strese bağlı midede oluşan hasar konusunda oldukça fazla çalışma varken, FD'in neden olduğu doku ya da organ hasarlarının histopatolojik olarak ele alındığı çalışmalar oldukça azdır. Aslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda FD sonrası akut dönemde alınan mide örneklerinin histopatolojik incelemelerinde distress grubunda yer yer erozyon, ülser alanları, konjesyon, submukozal ödem ve inflamasyon tespit edilmiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda da, subakut dönemde distress grubunda tüm fetüslerin midelerinde belirgin mukozal erozyon, konjesyon ve mitozda artış saptanırken 5 fetüste de ülser görülmüştür. Bu bulgular literatürde belirtilen stresle ilişkili gastrik değişikliklerle uyumludur. Kontrol grubunda yapılan incelemelerde tüm fetüslerin normal olmayıp, bir kısım fetüslerin midelerinde hafif derecede erozyon ve ülser alanlar görülmesi, annenin geçirdiği cerrahi travmaya bağlı bir fetal etkilenme olarak değerlendirilebilir.

Edinilen tüm bu bulguların ışığında akut FD, subakut dönemde de akut dönemdekine benzer olarak mide üzerindeki olumsuz etkilerini devam ettirmektedir. Akut FD sonrası yine akut döneme ait gastrik asit ve PGE<sub>2</sub> düzeyleri bizim çalışmamızda subakut dönemde elde edilen düzeyler ile karşılaştırıldığında gastrik asit açısından distrese üniform bir yanıt olmadığı, ancak PGE<sub>2</sub> üzerinden işleyen mukozal koruyucu mekanizmanın subakut dönemde daha iyi bir kompanzasyon gösterdiği izlenmektedir. Ancak bu kompanzasyon sonuçta oluşan gastrik zedelenmeyi engelleyememektedir. Genel olarak bakıldığında, akut dönemde saptanan fizyopatolojik ve histopatolojik



değişikliklerin subakut dönemde de az ya da çok devamlılığı nedeniyle, hepsinin ortak bir mekanizmayla ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Distres nedeni ortadan kalkmış olsa da distres ve distresin neden olduğu hasarı oluşturan mekanizma veya mekanizmalar devam etmektedir. Bu mekanizmaların ne olduğu konusuna iskemi ve reperfüzyon süreci ile ilişkili açıklamalar getirilebilir. Bunlardan biri, bizzat FD'in neden olduğu ve mideyi de içine alan sistemik hipoksinin etkilerine bağlı olarak mukozal bütünlüğün bozulması olasılığıdır. Bir diğeri ise, bu sistemik hipoksiye fetal yanıt olarak visseral alana ve dolayısıyla mideye gelen kan akımının azalması ve mukozal hasarın oluşmasıdır. Doğal olarak bu iki mekanizma kombine bir etkileşimde de bulunmuş olabilir. Ayrıca, her iki durumda da iskemiye takiben reperfüzyon sırasında gastrik mukozal hasarın toksik reaktif oksijen metabolit ürünleri aracılığıyla ortaya çıkmış ya da artmış olabileceği şeklinde bir spekülasyon yapılabilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile akut FD'in subakut dönemde de artmış gastrik asit sekresyonu, azalmış gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyi ve eroziv değişiklikler yoluyla fetüs midesi üzerine hem fizyopatolojik hem de histopatolojik açıdan morbidite ve mortaliteyi arttıracı olumsuz etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle, prenatal dönemde maternal veya fetal herhangi bir neden sonucu distres ile karşılaşan fetüslerdeki gastrik etkilenmeye akut dönemle sınırlı olan geçici bir olay gözüyle bakılmamalıdır. Aksine, bu fetüs ya da yenidoğanların subakut dönemde de perinatal morbidite ve mortalite açısından artmış bir risk altında olduğunun bilinmesi ve bunu azaltmak için de uygun önlemlerin alınması gerekmektedir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, literatürde bu konuda mevcut olan bilgilerle birlikte değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

- Akut FD'in fetus midesi üzerine subakut dönemdeki etkilerini araştırmaya yönelik olarak daha önce literatürde belirtilmemiş olan bir FD modeli oluşturulmuş ve bu model tavşanlar üzerinde başarıyla uygulanmıştır.
- Akut FD sonrası subakut dönemde yapılan ölçümlerde, distres grubundaki fetüslerin ortalama gastrik asit sekresyonu kontrol grubundakilerle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu yüksek gastrik asit sekresyonu fetus midesinde zedelenmeye neden olabilecek bir risk faktörüdür.
- Yine subakut döneme ait ölçümlerde, distres grubunun ortalama fetal gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyleri kontrol grubundakilere oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu düşük PGE<sub>2</sub> düzeyi fetus midesinde sitoprotektif mekanizmayı bozarak hasarın oluşmasına katkıda bulunabilir.

- Akut FD'in fetüs midesi üzerine subakut dönemde olan etkileri histopatolojik olarak incelendiğinde; mitoz sayısının, eroziv ve ülseratif değişikliklerin distres grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha fazla olduğu saptanmıştır.
- Yukarıdaki çıkarımlar, akut FD sonucu oluşan mide hasarının daha önce literatürde belirtildiği gibi yalnızca akut dönemle sınırlı kalmadığını, bu hasarın subakut dönemde de devam ettiğini göstermiştir. Bu durum, prenatal dönemde distrese maruz kalan fetüsler için perinatal dönemde morbidite ve mortalite açısından potansiyel bir risk oluşturan gastrik zedelenmeyi azaltmak üzere uygun önlemlerin alınması gerektiğini gündeme getirmektedir.

## ÖZET

Fetal veya maternal herhangi bir nedene bağılı ortaya çıkan fetal distres (FD), fetüse ait organ veya dokularda temelde hipoksiye dayalı birçok hasara neden olabilmektedir. FD ile ilişkili fetal gastrik zedelenme üzerine olan çalışmalar ise akut FD'in yine akut dönemdeki etkileri ile sınırlıdır. Ancak klinik uygulamada karşımıza çıkan diğeri bir tablo subakut dönemdeki FD olgularıdır ve bu olgularda FD'in etkilerinin ne olduğunu ele alan bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Buna yönelik olarak, bu çalışmada akut FD'in subakut dönemde fetüs midesi üzerine olan etkilerini hem fizyopatolojik hem de histopatolojik olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Bu çalışmada 11 adet gebe Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı ve tavşanlar iki gruba ayrıldı. Tavşanların her bir bikornuat uterusundaki bir fetüs çalışmaya alındı. Grup 1 (kontrol, n=5) tavşanlara 25. gestasyonel günde laparotomi yapıldı. İnfrarenal aorta klempe edilebilecek şekilde disseke edildi ancak klempe uygulanmadı. Grup 2 (distres, n=6) tavşanlara yine 25. gestasyonel günde laparotomi yapıldı ve infrarenal aorta klempe edilerek FD uygulandı. Sonra her iki gruba 30. gestasyonel günde, fetüs mide örneklerini elde etmek için histerotomi yapıldı. Tüm fetüslerin, gastrik asit sekresyonunu ölçmek için mide sıvı örnekleri alındı. Ayrıca gastrik PGE<sub>2</sub> düzeyini ölçmek ve histopatolojik çalışma yapmak üzere fetal mide dokuları çıkartıldı.

Her iki grupta, toplam 10'ar fetüsten veriler elde edildi. Kontrol grubundaki fetüslerin ortalama gastrik asit düzeyleri  $5,4 \pm 2,1$   $\mu\text{Eq/saat}$ , distres grubunda  $10,5 \pm 3,2$   $\mu\text{Eq/saat}$  idi ( $p < 0,001$ ). Ortalama  $\text{PGE}_2$  düzeyleri kontrol grubunda  $18,1 \pm 3,2$   $\mu\text{g/g-yaş ağırlık}$ , distres grubunda  $13,7 \pm 2,7$   $\mu\text{g/g-yaş ağırlık}$  olarak bulundu ( $p < 0,01$ ). Histopatolojik incelemede ise distres grubunda mitoz sayısının, ülseratif ve eroziv alanların kontrollere göre daha fazla olduğu görüldü.

Bu çalışma, akut FD'in fetüs midesi üzerine olan zararlı etkilerinin subakut dönem için de geçerli olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Parer JT, Livingston EG: What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 162: 1421-1425, 1990
2. Herrera E, Pernoll ML: Complication of labor and delivery, in *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, Pernoll ML (ed) Seventh edition, Norwalk, Appleton and Lange pp 493-507, 1991
3. Boog G: Acute fetal distress. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 30: 393-429, 2001
4. Wang Y, Wang G, Qu X: Influence of fetal distress on neonatal behavior neurological assessment and its prognosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 33: 475-478, 1998
5. Charollais A, Lacroix C, Nouyrigat V, et al: Arthrogryposis and multicystic encephalopathy after acute fetal distress in the end stage of gestation. *Neuropediatrics* 32: 49-52, 2001
6. Mbweza E: Risk factors for perinatal asphyxia at Queen Elizabeth Central Hospital, Malawi. *Clin Excell Nurse Pract* 4: 158-162, 2000
7. Suranyi A, Streitman K, Pal A, et al: Fetal renal artery flow and renal echogenicity in the chronically hypoxic state. *Pediatr Nephrol* 14: 393-399, 2000

8. 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
9. Bedu A, Faure C, Sibony O, et al: Prenatal gastrointestinal bleeding caused by esophagitis and gastritis. *J of Pediatr* 125: 465-467, 1994
- 10 Boissieu D, Dupont C, Barbet JP, et al: Distinct features of upper gastrointestinal endoscopy in newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18:334-338, 1994
11. Aslan A, Karagüzel G, Uysal N, et al: Acute physiopathological and histopathological effects of fetal distress on fetal stomach: an experimental study. *Am J Perinatol* 8:503-507, 1997
- 12 Aslan A, Karagüzel G, Uysal N, et al: Prophylactic ranitidine in experimental fetal distress: acute phase effects on the fetal stomach *Am J Perinatol* 16:209-215, 1999
- 13 Haverkamp AD, Orleans M, Langendoerfer S, et al: A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 134:399-408, 1979
14. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F, et al: Do apgar scores indicate asphyxia? *Lancet* 1:494-496, 1982
15. James LS, Morishimo HO, Daniel SS, et al: Mechanism of late decelerations of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 113: 578-582, 1972

16. Murata Y, Martin CB, Ikenoue T, et al: Fetal heart rate accelerations and late decelerations during the course of intrauterine death in chronically catheterized rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 144: 218-223, 1982
17. Bocking AD: The relationship between heart rate and asphyxia in the animal fetus. *Clin Invest Med* 16: 166-175, 1993
18. Molnar G, Haeslyl I, Reed J, et al: Placental cryptococcosis in a mother with sytemic lupus erythematosis. *Arch Pathol Lab Med* 118:757-759, 1994
19. Ramahi A, Lewkow L, Dombrowski MP, et al: Sickle cell E hemoglobinopathy and pregnancy. *Obstet Gynecol* 71:493-495, 1988
20. Reece EA, Moya F, Yazigi R, et al: Persistent pulmonary hypertension: assessment of perinatal risk factors. *Obstet Gynecol* 70:696-700, 1987
21. Salafia CM, Silberman L: Placental pathology and abnormal fetal heart rate patterns in gestational diabetes. *Pediatr Pathol* 9:513-520, 1989
22. Muller J, Giovangrandi Y, Parnet-Mathieu F, et al: Acute fetal distress after fetal blood sampling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 28:269-272, 1988
23. Seoud M, Aboul-Hosn L, Nassar A, et al: Spontaneous umbilical cord hematoma: a rare cause of acute fetal distress. *Am J Perinatol* 18:99-102, 2001
24. Minakami H, Akahori A, Sakurai S, et al: Umbilical vein thrombosis as a possible cause of perinatal morbidity or mortality: report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 27: 97-101, 2001



25. Magnin P, Berland M, Seffert P, et al: Feto-maternal transfusion. A rare cause of acute fetal distress. A case history. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 7: 473-476, 1978
26. Sornes T: Short umbilical cord as a cause of fetal distress *Acta Obstet Gynecol Scand* 68: 609-611, 1989
27. Diallo AB, Boog GJ, Moussaly F, et al: Renal venous thrombosis: an usual cause of fetal distress. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 79: 109-113, 1998
28. Luks FI, Peers KH, Deprest JA, et al: The effect of open and endoscopic fetal surgery on uteroplacental oxygen delivery in the sheep. *J Pediatr Surg* 31:310-315, 1996
29. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Iritz N, et al: Neonatal cystic leukomalacia. Perinatal case histories of 30 survivors. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 17: 183-189, 1988
30. Low JA: Intrapartum fetal asphyxia: prediction and diagnosis, in *Textbook of Perinatal Medicine*; Kurjak A (ed), vol two New York, Parthenon Publishing, pp 1414-1423, 1998
31. Khauta S, Serrao PR, Milano EL: Advances in management of meconium aspiration syndrome. *Indian J Pediatr* 67: 837-841, 2000
32. Guimaraes P, Teixeira F, Morais L, et al: Transient hypertrophic neonatal myocardiopathy after acute fetal distress. *Rev Port Cardiol* 17: 89-92, 1998

33. Leistikow EA: Is coronary artery disease initiated perinatally? *Semin Thromb Hemost* 24: 139-143, 1998
34. Ciftci AO, Tanyel FC, Bingol-Kologlu M, et al: Fetal distress does not affect in utero defecation but does impair the clearance of amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 34: 246-250, 1999
35. de Gamarra E, Helardot P, Moriette G, et al: Necrotizing enterocolitis in full-term newborns. *Biol Neonate* 44: 185-192, 1983
36. Guyton AC: Secretory functions of the alimentary tract, in *Textbook of Medical Physiology*, Guyton AC (ed). Philadelphia, W B.Saunders, pp 709-724, 1991
37. Holtermuller KH, Ebener B, Kuhl HJ, et al: Stress ulcerations: pathogenesis and prevention. *Z Gastroenterol* 21: 88-100, 1983
38. Butterfield WC: Experimental stress ulcers: a review. *Surg Annu* 7: 261-278, 1975
39. Takeuchi K, Suzuki K, Araki H, et al: Roles of endogenous prostaglandins and nitric oxide in gastroduodenal ulcerogenic responses induced in rats by hypothermic stress. *J Physiol Paris* 93: 423-431, 1999
40. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ: Activation of genes for growth factors and cyclooxygenases in rat gastric mucosa during recovery from stress damage. *Eur J Pharmacol* 19: 55-65, 1998
41. Lauterbach HH, Lehmann E, Escobar-Jimenez F, et al: Behavior of secretion in the hypoxia-immobilisation stress on the rat. *Eur Surg Res* 12: 103-1077, 1980

42. Arai I, Hirose H, Muramatsu M, et al: Effects of restraint and water-immersion stress and insulin on gastric acid secretion in rats. *Physiol Behav* 40: 357-356, 1987
43. Nagahata Y, Urakawa T, Moritomo H, et al: Effects of dopamine on stress ulcer. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 87: 1376-1382, 1990
44. Zapata-Sirvent RL, Greenleaf G, Hansbrough JF, et al: Burn injury results in decreased gastric acid production in the acute shock period. *J Burn Care Rehabil* 16: 622-626, 1995
45. Odonkor P, Mowat C, Himel HS: Prevention of sepsis-induced gastric lesions in dog by cimetidine via inhibition of gastric secretion and by prostaglandin via cytoprotection. *Gastroenterology* 80: 375-379, 1981
46. Cullen JJ, Caropreso DK, Ephgrave KS: Effect of endotoxin on canine gastrointestinal motility and transit. *J Surg Res* 58: 90-95, 1995
47. Gong DH, Turner B, Bhaskar KR, et al: Lipid binding to gastric mucin: protective against oxygen radicals. *Am J Physiol* 259: 681-686, 1990
48. Marais J, Anderson BG, Anderson WD: Comparative mucosal microvasculature of the mammalian stomach. *Acta Anat* 134: 31-34, 1989
49. Cheung LY, Chang N: The role of gastric mucosal blood flow and H<sup>+</sup> back diffusion in the pathogenesis of acute gastric erosions. *J Surg Res* 22: 357-361, 1977
50. Mosnier P, Rayssiguier Y, Motta C, et al: Effect of ethanol on rat gastric surfactant: a fluorescence polarization study. *Gastroenterology* 104: 179-184, 1993

51. Tseng CC, Johnson LR: Does corticosterone affect gastric mucosal cell growth during development? *Am J Physiol* 250: 633-638, 1986
52. Türker RK, Kayaalp SO: Eikozanoidler (Araşidonik asit metabolitleri) ve diğer otakoidler. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Kayaalp SO (ed). Ankara, Hacettepe TAŞ, sayfa 1513-1537, 2000
53. Wilson DE: Role of prostaglandins in gastroduodenal mucosal protection. *J Clin Gastroenterol* 13: 65-71, 1991
54. Oner G, Izgut N, Sentürk K: Susceptibility to stress induced gastric injury of rats exposed to cadmium. *Biol Tı Elem Res* 47:219-223, 1995
55. Izgüt-Uysal VN, Derin N, Ağaç A: Protective effect of L-carnitine on gastric mucosal barrier in rats exposed to cold-restraint stress. *Indian Soc Gastroenterol* 20: 148-150, 2001
56. Güzel C, Kanay Z, Önen A, et al: Octreotide'nin stress uygulanan sıçanlarda mide lezyonları ve mide mukozal bariyeri üzerindeki etkileri. *Turk J Gastroenterolog* 10: 112-114, 1999
57. Auguste LJ, Angus L, Stein TA, et al: Arachidonic acid protection of rat mucosa against stress ulceration. *J Surg Res* 43: 103-106, 1987
58. Gitlin N, Ginn P, Kobayashi K, et al: The relationship between plasma cortisol and gastric mucosa prostaglandin levels in rats with stress ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2: 213-220, 1988
59. Urakawa T, Nagahata Y, Azumi Y, et al: The mechanism of acute gastric ulcer after induced hemorrhagic shock. *Scand J Gastroenterol* 24: 193-201, 1989

60. Wallace JL, Steel G, Whittle BJ: Gastrointestinal plasma leakage in endotoxic shock. Inhibition by prostaglandin E<sub>2</sub> and by a platelet-activating factor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 65: 1428-1432, 1987
61. Ranta-Knuuttila T, Kiviluoto T, Hyvarinen H, et al: Prostaglandin protection against hemorrhage-induced gastric stress ulceration in the rat. *Dig Dis Sci* 34: 1028-1034, 1989
62. Cecilia M. Fenoglio-Preiser (ed): *Gastrointestinal Pathology An Atlas and Text*, second edition, New York, Lippincott-Raven, pp 161-164, 1999
63. 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 Chromatogr* 308:316-321, 1984
64. Bahçeci M: Doğum eylemi ve doğumda görülen komplikasyonlar. *Obstetrik&Jinekolojik Teşhis&Tedavi*, Saraçoğlu F (çev ed). Cilt 1, İstanbul, Barış Kitabevi, 632-634, 1994
65. Bobrowski R: Trauma in pregnancy, in *High Risk Pregnancy*. James DK, Steer PJ, Weiner CP, et al (eds). Second edition, North Yorkshire, W.B. Saunders, pp 959-982, 1999
66. Hallak M: Hypertension in pregnancy, in *High Risk Pregnancy*. James DK, Steer PJ, Weiner CP, et al (eds). Second edition, North Yorkshire, W.B. Saunders, pp 639-663, 1999

67. London MB, Gabbe SG: Diabetes in pregnancy, in High Risk Pregnancy. James DK, Steer PJ, Weiner CP, et al (eds) Second edition, North Yorkshire, W.B. Saunders, pp 959-982, 1999
68. Taira S: Effects of acute hypoxemia on fetal movement in the fetal lamb Nipon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 38:2259-2266, 1986
69. Fritz MA, Stanczyk FZ, Novy MJ: Maternal estradiol response to alterations in uteroplacental blood flow. Am J Obstet Gynecol 155:1317-1325, 1986
70. Abitbol MM, La Gamma EF: Trends in continuous monitoring during experimental fetal distress. Am J Perinatol 1:293-297, 1986
71. 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
72. Das D, Banerjee RK: Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration Mol Cell Biochem 125: 115-125, 1993
73. Kelly EJ, Brownlee KG, Newell SJ: Gastric secretory function in the developing human stomach. Early Hum Dev 31: 163-166, 1992
74. Kelly EJ, Brownlee KG: When is the fetus first capable of gastric acid, intrinsic factor and gastric secretion? Biol Neonate 63: 153-156, 1993

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ