

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**MEKONYUMUN SU VE YAĞ FAZININ
MEZENTERİK ARTER KONTRAKTİLİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

SERDAR ŞİYVE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUSTAFA OLGUNER**

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**MEKONYUMUN SU VE YAĞ FAZININ
MEZENTERİK ARTER KONTRAKTİLİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

SERDAR ŞİYVE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUSTAFA OLGUNER**

İZMİR-2013

TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalıŐması s¼recinde rehberlik ve desteğini g¼rd¼đ¼m değerli danıŐmanım Prof. Dr. Mustafa Olguner'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Feza Akg¼r'e, Prof. Dr. G¼lce Hakg¼der'e, Doç. Dr. Ođuz Ateş'e, Őđr. G¼r. Dr. Osman Z. KarakuŐ'a ve çalıŐmamın yapılmasında teknik bilgi ve deneyimini esirgemeyerek yardımcı olan Doç. Dr. Nergis Murat ve Yard. Doç. Dr. Mehmet Ateş'e sonsuz saygılarımı ve teŐekk¼rlerimi sunarım. Her zaman yanımda ve kalbimde olan sevgili eŐim ve g¼zel kızıma, bu g¼nlere gelmemde maddi manevi sonsuz emeği olan rahmetli babama, anneme, aileme ve t¼m çalışma arkadaşlarıma ayrıca teŐekk¼r ederim.

Serdar ŐIYVE

<u>İÇİNDEKİLER</u>	Sayfa No
Tablolar Dizini	ii
Şekiller Dizini	ii
Grafikler Dizini	iii
Resimler Dizini	iii
Kısaltmalar Dizini	iii
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Embriyoloji	7
2.1.1. Ventral Karın Duvarı Embriyolojisi.....	7
2.1.2. Gastroşiziste Embriyolojik Hipotezler: Patogenez	13
2.2. Etiyoloji	14
2.3. Epidemiyoloji	15
2.4. Klinik	15
2.5. Eşlik Eden Doğumsal Anomaliler	15
2.6. Antenatal Tanı ve Yaklaşım	16
2.7. Antenatal Tedavi	17
2.8. Postnatal Tedavi	18
2.9. Cerrahi Tedavi	18
2.10. Postoperatif Dönemde Karşılaşılan Sorunlar	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKLAR	36
8. EKLER	44

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İnkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 3$) ortalama değeri

Tablo 2. İnkübasyon öncesi ve sonrası KCl ile oluşturulan izometrik kasılma yanıtları ortalamaları ($\Delta 1, \Delta 2$)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gestasyonun 16-17. günlerinde sarı kese embriyo ve amnion boşluğundan daha geniştir. Erken embriyogeneizde ventral duvar gelişimi kranial, kaudal ve iki lateral katlantının oluşumuyla başlamaktadır.

Şekil 2. Gestasyonun yaklaşık 20. gününde amnion sarı kesenin sapını daraltacak şekilde embriyoyu sarmaya başlar. Omfalomezenterik (vitellin) damarlar sarı kesenin sapı içerisindedir.

Şekil 3. Gestasyonun 16-17. günlerinde, ventral katlanmayla birbirinden ayrı iki yapı olan sarı kese ve beden sapı oluşur

Şekil 4. Postkonsepsiyonel 26-27. günlerde sarı kese, bağlantıyı sağlayan saptan daha dardır. Beden ve sarı kese sapları birbirinden ayrı iki yapıdır. Giderek daralan sarı kesenin sapı vitellin kanal adını alır.

Şekil 5. 5. gestasyonel haftanın başında vitellin kanalla sarı keseye bağlanan barsak tüpü uzamaya başlar. Gestasyonun 5. Haftasında sarı kese ve beden sapı birleşmeye başlar.

Şekil 6. Gestasyonun 37. gününde sarı kese ve beden sapının birleşmesi tamamlanır. Bazen bu birleşme sonrası orta barsak vitellin kanala bağlı kalır. Vitellin kanal umbilikal sap içerisinde kalır.

Şekil 7. Deney prosedürünün basit şematik gösterimi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Her gruptaki MA dokularında inkübasyon sonu oluşan izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 3$)

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. MA dokusunun organ banyosuna asılmadan önce görünümü

Resim 2. MA dokularının kilitli çengellere geçirilmesi

Resim 3. Organ banyosu sistemi

Resim 4 ve 5. MA dokuları kilitli çengellerle organ banyosuna asıldıktan sonra %95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılması

KISALTMALAR DİZİNİ

ADD1 : Alfa-adducin 1 gene

AEBP1 : Adipocyte enhancer binding protein 1

AS : Amnion sıvısı

ICAM1 : Inter-cellular adhesion molecule 1

MA : Mezenterik arter

NOS3 : Nitrik oksit sentaz 3

NPPA : Natriuretic peptid precursor A

SMA : Süperior mezenterik arter

ÖZET

MEKONYUMUN SU FAZI VE YAĞ FAZININ MEZENTERİK ARTER KONTRAKTİLİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Serdar Şiyve

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Klinik ve deneysel çalışmalarda fetüsün amnion sıvısı (AS) içine mekonyum çıkardığı ve mekonyumun gastroşizisli fetüslerde barsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Mekonyumun hangi mekanizma ile barsaklarda hasar oluşturduğu bilinmemektedir. İn-vitro ve in-vivo çalışmalar mekonyumun umbilikal damarlar üzerinde vazokonstrüktif etkisi olduğu ve gastroşizisli fetüslerde yapılan Doppler akım çalışmalarında barsakları besleyen mezenterik arter (MA) kan akımlarında farklılıklar olduğu saptanmıştır. Mekonyumun barsakları besleyen MA üzerinde vazokonstrüksiyon etkisi ile iskemi yaratması mümkün görünmektedir. Daha önce yapılan deneysel çalışmada mekonyumun civciv embriyosu MA'de anlamlı kontraksiyonlar oluşturduğu gösterilmiştir. Mekonyumun içeriğindeki hangi madde ya da maddelerin MA üzerinde kontraktilite oluşturduğu bilinmemektedir. Mekonyum su ve yağ fazlarına ayrılarak her bir fazın MA kontraktilitesi üzerine etkilerini saptamak amacı ile çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 18 günlük 32 adet tavuk embriyosu kullanıldı. Mekonyum, su ve yağ fazlarına fraksiyone edildi. MA dokuları dört gruba ayrıldı. Her embriyodan bir adet MA dokusu hazırlanarak organ banyosuna asıldı. MA dokuları kontrol grubunda Krebs-Henseleit solüsyonunda, diğer gruplarda 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyum, su ve yağ fazında bir saat süre ile inkübe edilerek izometrik kasılma yanıtları oluşturuldu. Ayrıca her bir MA dokusunda inkübasyon öncesi ve sonrası KCl ile izometrik kasılma yanıtları oluşturuldu. MA'de oluşturulan izometrik kasılma yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Mekonyum, su ve yağ fazı grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtlarında anlamlı farklılık

saptandı ($p<0,05$). Su ile yağ fazı grubu karşılaştırıldığında inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtlarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Mekonyum ve yağ fazı grubunda inkübasyon öncesi ve sonrası izometrik kasılma yanıtları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Mekonyumun su fazının yağ fazına oranla MA üzerinde daha belirgin vazokonstrüktif etki oluşturduğu gösterildi. Mekonyumun yağ fazının vazokonstrüktif ajana duyarlılığı arttırdığı gösterildi. Mekonyumun tek başına her iki etkiyi de göstermesi bulguları desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Gastroşizis, mezenterik arter, süperior mezenterik arter, mekonyum.

ABSTRACT

EFFECTS OF WATER AND LIPID PHASES OF MECONIUM ON CONTRACTILITY OF MESENTERIC ARTERY

Serdar Şiyve

**Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Pediatric
Surgery, Izmir**

Introduction and Aim: Clinical and experimental studies on gastroschisis showed that fetus releases meconium into amniotic fluid and that meconium causes intestinal injury in the fetuses with gastroschisis. The mechanism of injury is not clear. In-vivo and in-vitro studies showed that meconium has an vasoconstrictor effect on umbilical vessels and Doppler flow studies of fetuses with gastroschisis showed the differences in mesenteric arteries (MA) supplying the intestines. Meconium has the potential of ischemia on MA with vasoconstriction. In a recent experimental study it is reviewed that meconium causes vasoconstriction on MA of chicken embryos. Which substances in meconium causes this effect is not shown. We extracted water and lipid phases of meconium in this study. We aimed to determine each effect of the water and lipid phases of meconium on contractility of MA that supplying the intestines.

Materials and Methods: Thirty-two chicken embryos aged 18 days were used in the study. Meconium is fractioned into water and lipid phases. MA tissues were divided into four groups. Only one MA tissue from each embryo prepared and suspended in the organ bath. Isometric contraction responses were created in MA tissues by one hour of incubation in Krebs-Henseleit solution for the control group and in water or lipid phase meconium prepared with 1/400 concentration of Krebs-Henseleit solution for other groups. In addition, isometric contraction responses were created in each MA tissue by KCl before and after incubation. Isometric contractions of MA were evaluated.

Results: In water and lipid phase of meconium groups compared with the control group, isometric contractile responses at the end of the incubation were

significantly different ($p < 0,05$). When water phase of meconium group compared with lipid phase of meconium group, isometric contractile responses at the end of the incubation were significantly different ($p < 0,05$). For meconium groups isometric contractile responses were compared before and after incubation and found significantly different ($p < 0,05$).

Conclusion: We determined that water phase of meconium causes more vasoconstrictive effect on MA than lipid phase of meconium. Lipid phase of meconium increases the sensitivity to vasoconstrictive agent. Meconium alone shows both effects and supports our findings.

Key words: Gastroschisis, mesenteric artery, superior mesenteric artery, meconium.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroşizis, intrauterin dönemde umbilikulus lateralinde karın ön duvarındaki bir defekttten barsakların karın dışına çıkması ve gelişimini karın dışarısında tamamlamasıdır. İntrauterin dönemde karın dışında gelişen barsaklar fetus doğduğunda genellikle kısa, kalın duvarlı ve üzeri fibrinle kaplıdır (1, 2, 4). Gastroşizisli fetusun barsaklarında oluşan bu değişiklikler (hasarlanma), karın duvarının kapatılmasında zorluk, malabsorbsiyon, uzun süre devam eden hipoperistaltizm, nekrotizan enterokolite neden olma ve yenidoğanın kaybedilmesi gibi çeşitli klinik durumlara sebep olur (1-6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar gastroşiziste barsak hasarının AS ile temas sonucu geliştiğini göstermiştir (3-5). AS içerisindeki hangi madde ya da maddelerin barsak hasarına yol açtığı araştırılmış, hayvan deneylerinde fetusun AS içerisine mekonyum çıkardığı ve mekonyumun gastroşiziste barsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir (3-5, 7). Farklı konsantrasyonlarda mekonyum içeren AS ile civciv embriyosu gastroşizis modelinde yapılan bir çalışmada, mekonyum konsantrasyonun 1/400'den daha fazla olduğu durumda bağırsak hasarı olduğu gösterilmiştir (5). AS içerisindeki mekonyumun belirli bir konsantrasyonun üzerine çıktığında hangi mekanizma ile hasar yarattığı bilinmemektedir.

Gastroşiziste, barsaklarda iskemi yaratan bir olayın barsak hasarına yol açması mümkündür. Karın duvarındaki defektin dar olması sebebi ile barsakların bu defekt içinde sıkışarak kan dolaşımının bozulmasının barsak hasarı oluşumuna sebep olabileceği düşünülmüştür. Barsakların karın dışına çıktığı defektin boyutu ile barsaklarda oluşan hasar arasındaki ilişki araştırılmış; defektin boyutu ile hasar oluşumu arasında bir ilişki bulunamamıştır (8). Gastroşizisli fetuslarda yapılan Doppler akım çalışmalarında defekttten dışarı çıkan superior mesenterik arter (SMA) segmentinde pulsatil indexte doğum öncesinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Volumenie ve ark. gastroşizisli fetuslarda amniotik keseye serum fizyolojik infüzyonu ile karın dışında kalan ve AS ile temas eden SMA akımında diastol sırasında anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir. Karın içinde kalan SMA segmentinde ise bir fark gözlenmemiştir. AS içine verilen serum fizyolojik infüzyonunun SMA akımını düzenleyerek barsaklar üzerine yararlı etki gösterdiğini

ileri sürmüşlerdir (10). Ancak SMA akımı değişikliklerine hangi olayın sebep olduğu bilinmemektedir.

AS mekonyum ile boyalı bulunan fetuslarda, mekonyum teması sonucu umbilikal damarlarda nekroz geliştiği bilinmektedir (7). İn-vitro organ banyosu ile yapılan çalışmada mekonyumun izole insan umbilikal ven kesitlerinde kontraksiyona yol açtığı gözlenmiştir (11). Gastroşizisli fetüslerde, anormal umbilikal kan akımı Doppler akım çalışmalarında gözlenmiş, mekonyumun umbilikal kordda vazokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiş ve bunun sonucunda da serebral ve fetal hipoperfüzyon olabileceği öne sürülmüştür (12, 13).

Normal bir fetusun AS içerisine mekonyum çıkardığı düşünülduğünde, gastroşizisli bir fetusta barsakları besleyen MA umbilikal damarlar üzerine vazokonstrüktif etki gösteren mekonyum tarafından vazokonstrüksiyona uğratılması muhtemel gözükmektedir. MA vazokonstrüksiyonu sonucu barsaklarda iskemi ve buna bağlı hasar oluşması hipotezi kurulabilir. AS ve mekonyumun MA üzerine etkileri araştırılmış ve mekonyumun MA üzerinde vazokonstrüktif yanıt oluşturduğu saptanmıştır (86).

Mekonyumun içeriğindeki hangi madde ya da maddelerin MA üzerinde kontraktilite oluşturduğu bilinmemektedir. Mekonyumun su ve yağ fazlarına ayrılarak her bir fazın ayrı ayrı barsakları besleyen MA kontraktilitesi üzerine etkilerini saptamak amacı ile çalışma planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

Karın duvarı defektleri ilk defa 1634'te Pare tarafından tanımlanmıştır. Karın duvarı defektleri gastroşizis, omfalosel, ekstremit-vücut duvarı kompleksi, kalp ektopisi, kloakal ekstrofi ve Cantrell pentalojisi gibi aralarında klinik farklılıklar gösteren bir grup doğumsal hastalığı içermektedir. Rüptüre omfaloselin ilk başarılı kapatılması 1873'te Visik tarafından yapılmıştır. Gaster (karın) ve schisis (yarık) kelimelerinden oluşan 'gastroşizis' terimi ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında kullanılmaya başlanmıştır. Izant 1966'da gastroşiziste karın boşluğunu genişletmek için karın duvarını çekmeyi bulmuştur. 1967'de ise Schuster, silo yöntemini uygulamıştır. Karın duvarı defektli bebeklerin başarılı tedavisinde damar içi beslenme sıvılarının yaygın kullanımı mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır.

Birçok klinik ve epidemiyolojik bulgu gastroşizisi diğer karın duvarı defektlerinden ayırır. Diğerlerinden farklı olarak gastroşiziste umbilikal kordun lateralinde, çoğunlukla umbilikal korddan normal deri dokusu ile ayrılan, tam tabaka bir karın duvarı defekti bulunur. Defekt, çoğunlukla umbilikusun sağında olup, defektin umbilikal kordun solunda yer aldığı olgular da yayınlanmıştır (14-16). Bu anomalide en sık mide ve barsaklar defektten karın dışına çıkar. Omfaloseldeki gibi barsakları kaplayan bir membran olmadığı için barsaklar AS içerisinde yüzer. Temas süresine bağlı olarak barsak duvarında ödem, kalınlaşma, fibrin birikimi ve yapışıklıklar oluşur. Omfaloselde ise defekt umbilikusun bulunması gereken yerdedir. Karın dışına çıkan organları saran membran umbilikal kord ile devam etmektedir. Karın içi organlar bir membranla örtülüdür ve AS ile temas etmezler.

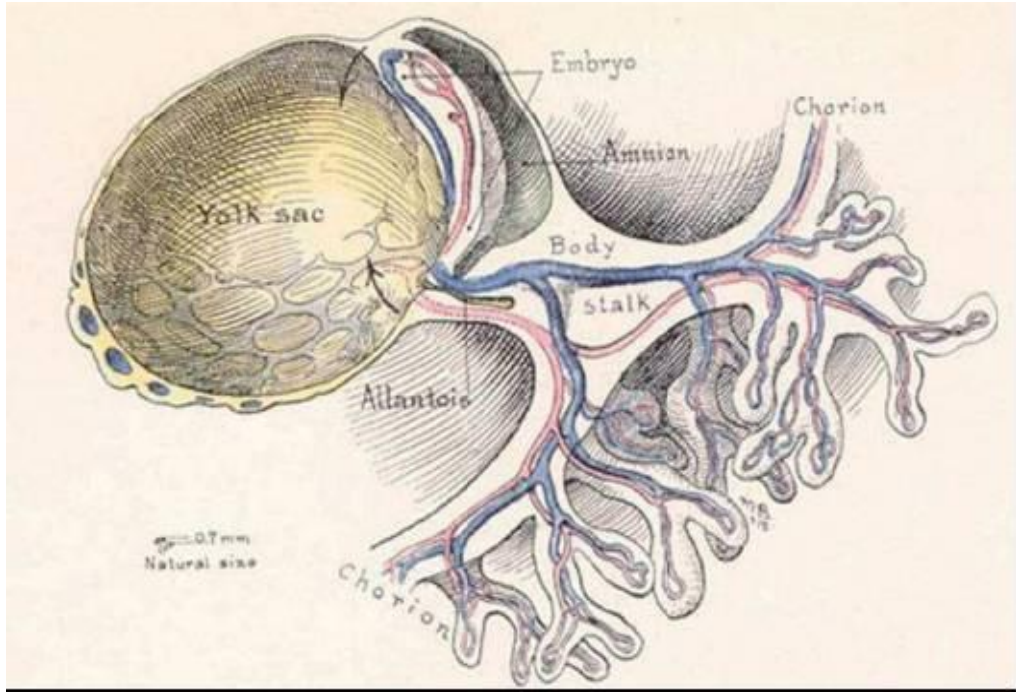
2.1. Embriyoloji

2.1.1. Ventral Karın Duvarı Embriyolojisi

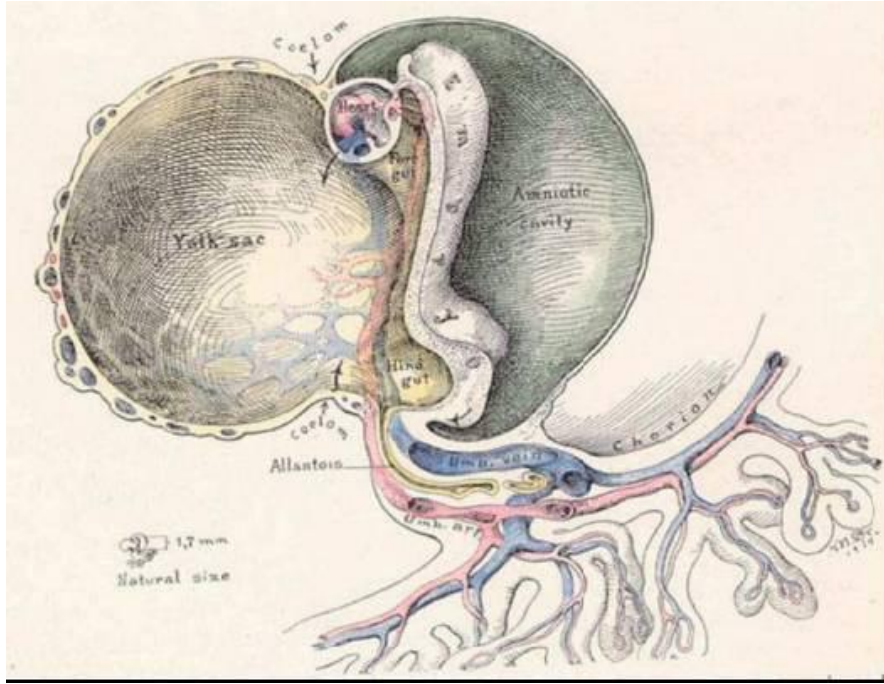
Gelişimin 3. haftasında embriyo bir disk görünümündedir. Dorsalde amniotik kese ile devam eden ektoderm, ventralde sarı kese ile devam eden endoderm ve iki tabakanın arasında mezoderm olmak üzere üç tabakadan oluşur (Şekil 1). Bu aşamada ektodermde daha sonra nöral tüpü oluşturacak olan nöral katlantılar belirir. Mezodermden ortada iskeleti oluşturacak notokord, her iki yanda somit ve nefronlar gelişir. Periferde mezoderm, amniyotik keseyi ve sarı keseyi birbirinden

ayıran ekstraembriyonik mezenşim olarak devam eder. Ekstraembriyonik mezenşim, primitif amniyon zarı ve sarı kesenin birleşim yerinde yoğunlaşarak bu iki keseyi birbirinden ayıran bir boşluk olan ekstraembriyonik sölomu oluşturur. Bu yoğunlaşma ve ayrılma, embriyonik mezenşim bölümünde de olur ve intraembriyonik sölom oluşur. Böylece germinal diskin lateral laminaları, embriyonik mezenşimin ektoderm tarafındaki yoğunlaşmasından oluşan dorsal somatik tabaka (somatoplör) ve endoderm tarafındaki yoğunlaşmasından oluşan ventral somatik tabaka (splanknoplör) olmak üzere ikiye ayrılır.

Gelişimin bu aşamasında eş zamanlı olarak ektodermal disk her iki lateral kenardan karın duvarını oluşturmak üzere ventrale doğru katlantı oluşturur (Şekil 2). Ektodermal ve mezodermal proliferasyon bu aşamayı kolaylaştırır.



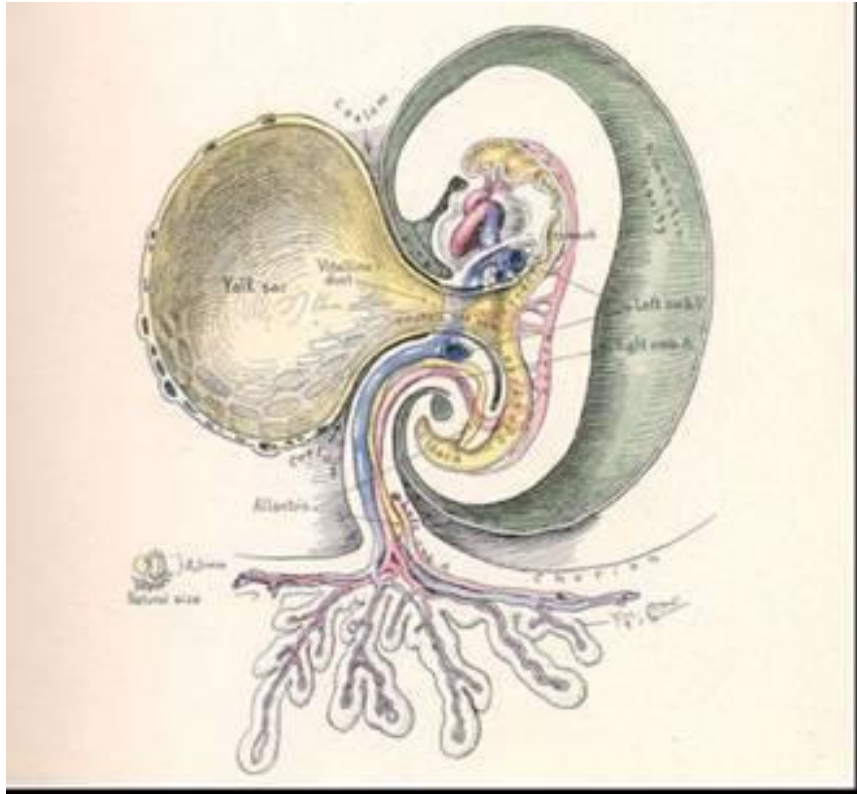
Şekil 1 : Gestasyonun 16-17. günlerinde sarı kese embriyo ve amniyon boşluğundan daha geniştir. Erken embriyogeneizde ventral duvar gelişimi kranial, kaudal ve iki lateral katlantının oluşumuyla başlamaktadır.



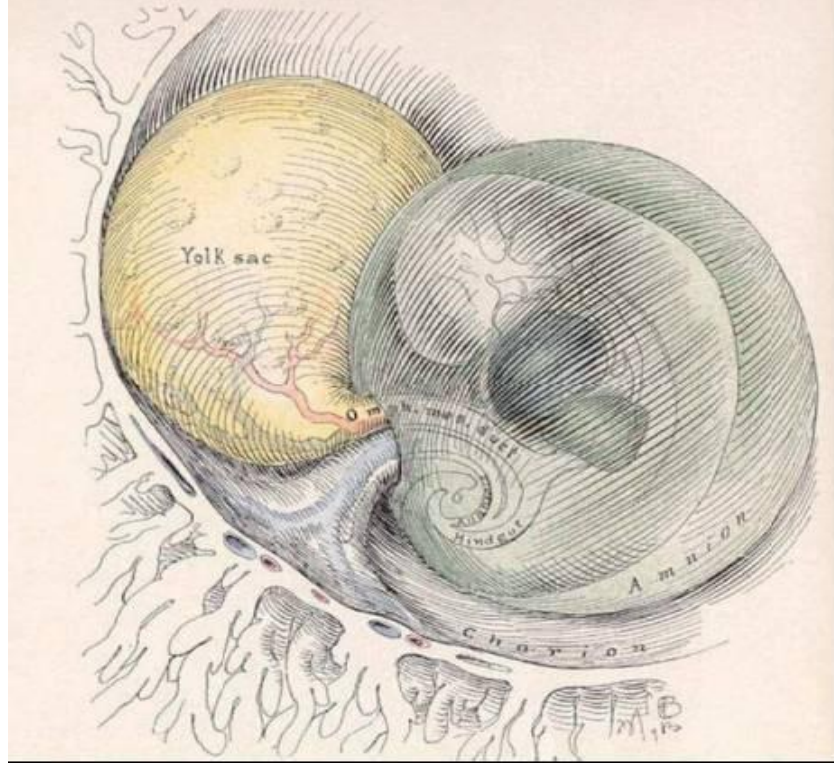
Şekil 2 : Gestasyonun yaklaşık 20. gününde amnion sarı kesenin sapını daraltacak şekilde embriyoyu sarmaya başlar. Omfalomezenterik (vitellin) damarlar sarı kesenin sapı içerisindedir.

Ektodermin ventral hareketi ile kranial, kaudal ve her iki laterale olmak üzere dört katlantı oluşur. Anteriorda yer alan kranial (sefalik) katlantıdan farinks, özefagus ve mideyi oluşturacak olan ön barsak gelişir. Splanchnik tabaka kalp, büyük damarlar ve ön bağırsağı kapatır. Somatik tabaka torasik ve epigastrik duvarı ve septum transversum oluşturur. Kaudal katlantı son barsak ve allantoisi içine alır. Splanchnik tabaka son barsağı örter. Somatik tabaka ileride barsağı oluşturacak olan allantoisi kapsar ve karın alt duvarını oluşturur. Lateral katlantıların splanchnik ve somatik tabakaları orta bağırsağı örter ve lateral karın duvarını meydana getirir. Bu dört katlantının apeksini ileride oluşacak umbilikal kord oluşturur. Splanchnik tabaka sarı kesenin duvarı ile birlikte bir açıklıktan dışarı doğru uzanır. Bu açıklık ileride vitellin kanalını oluşturur. Katlantıların somatik tabakaları embriyoyu saran amniyotik kese duvarına uzanır. İntraembriyonik sölom ekstraembriyonik sölom ile bir süre ilişkidir. Daha sonra ekstraembriyonik sölom kaybolur. Karın duvarındaki ventral hareketle, yaklaşık 22-24. günlerde sarı kese ve beden sapı olmak üzere birbirinden bağımsız iki yapı oluşur (Şekil 3). Bu saplar etrafındaki açıklık vitellin kanal ve arterler, allantois ve intra-ekstraembriyonik boşluğu birbirine bağlayan kanaldan oluşan umbilikal halkayı oluşturur (17).

Katlanma evresinin sonucu vitellin kanal daralır ve bağlayıcı sap ile karşı karşıya temas haline geçer. Postkonsepsiyonel 27. günde halen birbirinden ayrı iki yapı olmakla birlikte, vitellin kanalın çapı bağlayıcı saptan daha küçüktür (Şekil 4). Beşinci postkonsepsiyonel haftanın başında (yaklaşık 29. günde), sarı keseye vitellin kanal ile bağlanan primer intestinal halkayı oluşturacak barsak tüpü uzamaya başlar. İntestinal halkanın eksenini, bu bölgedeki birçok vitellin arter dalının birleşimiyle oluşan süperior mezenterik arterdir. Yine post-konsepsiyonel beşinci haftada vitellin kanal ve bağlayıcı sap umbilikal kordu oluşturmak üzere oldukça yaklaşır ve birleşme yaklaşık 37. günde tamamlanır (Şekil 5,6). Bu birleşmeden sorumlu etkenler muhtemelen vücut katlantılarının hareketi ve artan amnion sıvısıdır. Aminotik boşluk genişledikçe, amnion sıvısı umbilikal kord ile temas etmeye başlar. Bu aşamada orta barsağın uzaması embriyonun büyümesinden daha hızlıdır ve abdominal kavite hepsini alamaz. Onuncu haftaya kadar barsakların büyük kısmı umbilikal kordun içinde bulunur. On birinci haftada tüm barsaklar karın içine döner. Çekum, epigastrik bölgede yer alır. On ikinci haftada rotasyon tamamlanarak çekum sağ alt kadrana yerleşir.

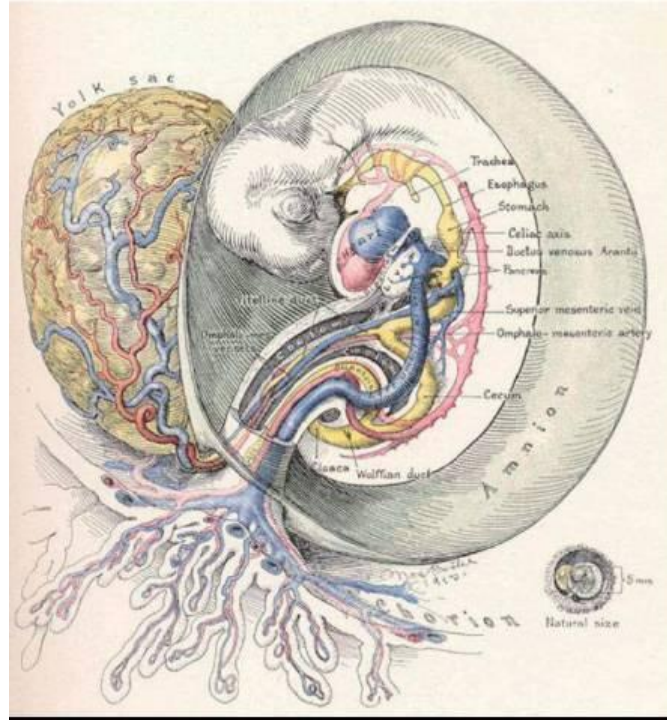


Şekil 3 : Gestasyonun 16-17. günlerinde, ventral katlanmayla ayrı iki yapı olan sarı kese ve beden sapı oluşur.

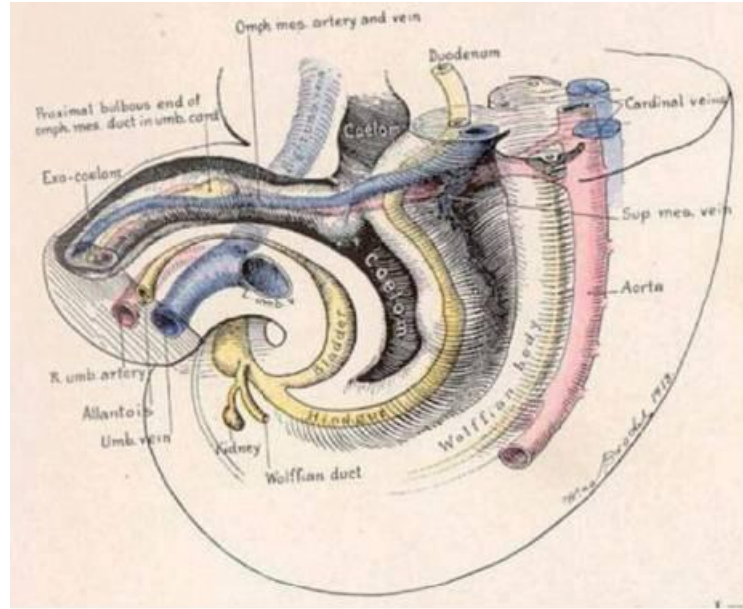


Şekil 4 : Postkonsepsiyonel 26-27. günlerde sarı kese, bağlantıyı sağlayan saptan daha dardır. Beden ve sarı kese saptarı birbirinden ayrı iki yapıdır. Giderek daralan sarı kesenin sapı vitellin kanal adını alır.

Çekumun fiksasyonu 12. haftadan doğuma kadar herhangi bir dönemde olabilir. Gastroşizis ve omfaloselde ise barsaklar karın boşluğu dışında olduklarından rotasyonlarını tamamlayamazlar. Bu yüzden malrotasyon omfalosel ve gastroşizise eşlik eden bir durumdur. Gelişimin 12. haftasında amniotik boşluğun korionik boşluğu kapatacak kadar genişlemesiyle amnion ile korionun birleştiği düşünülür. İki sapın birleşimiyle vitellin kanal proksimalde orta barsak distalde ise sarı keseye bağlı olarak umbilikal kord içine yerleşir. İplik şeklindeki bu kanal barsakla bağlantısını sürdürürken amniotik boşluğun koriona doğru genişlemesiyle oblitere olur. Bazen bu kanal oblitere olmaz ve Meckel divertikülünü oluşturur (18).



Şekil 5 : 5. gestasyonel haftanın başında vitellin kanalla sarı keseye bağlanan barsak tüpü uzamaya başlar. Gestasyonun 5. Haftasında sarı kese ve beden sapı birleşmeye başlar.



Şekil 6 : Gestasyonun 37. gününde sarı kese ve beden sapının birleşmesi tamamlanır. Bazen bu birleşme sonrası orta barsak vitellin kanala bağlı kalır. Vitellin kanal umbilikal sap içerisinde kalır.

Yirmi sekiz günlük embriyoda plasentadan gelen kanı taşıyan, beden sapı ve karın duvarını drene eden sağ ve sol umbilikal venler bulunur. Bu iki ven erken dönemlerde embriyonun sağ lateral kesiminde amniyon ile sarı kesenin birleşim yerindeki kapiller ağdan gelişir. Yaklaşık 28. günde venler hızlı büyüyen somatoplör ve beden sapı birleşim yerinde bulunurlar. Umbilikal venler umbilikal halkada intra ve ekstraembriyonik birleşim yerini belirler. Bu iki büyük vende karın alt duvarı, koryonik villusları ve üst ekstremite tomurcuklarını drene eden geniş bir akım vardır. Hepatokardinal venler, intraembriyonik sölomdaki barsağı ve ekstraembriyonik sölomdaki sarı keseyi drene eden sağ ve sol vitellin venden kan alır. Daha ileri dönemde sol umbilikal venin subhepatik kısmı ile ortak kardinal ven arasında kalan kısmı atrofiye uğrar. Sağda ise sağ umbilikal venin tümü ve sağ vitellin ven kaybolur. Böylece yaklaşık 33 günlük bir embriyoda daha önce sağ umbilikal venin bulunduğu beden sapı ve somatoplör arasında birkaç küçük damar ağı kalır. Bu bölgenin beslenmesini daha sonra aortadan çıkacak yan dallar sağlar.

2.1.2. Gastroşiziste Embriyolojik Hipotezler: Patogenez

İnsan ve hayvanlarda ventral duvar oluşumu kanıta dayalı araştırmalara dayanmakta olup tam olarak anlaşılammıştır. Günümüz literatüründe gastroşizisi açıklayacak beş hipotez yer almaktadır.

- 1- Post-konsepsiyonel dördüncü haftadan sonra teratojen maruziyetine bağlı mezenşimal (somatoplevral) farklılaşma yetersizliği (Duhamel, 1963) (19).
- 2- Fizyolojik herniasyon evresinde ya da daha geç bir dönemde amniyotik membranın umbilikal kord tabanından yırtılması (Shaw, 1975) (20).
- 3- Sağ umbilikal venin anormal devaskülarizasyonuna bağlı, paraumbilikal bölgede defekte neden olan mezenşimal gelişim yetersizliği (DeVries, 1980) (21).
- 4- Omfalomezenterik arterin kesintiye uğramasıyla umbilikal kord tabanında enfarkt ve nekroz gelişimine bağlı paraumbilikal defekt oluşumu (Hoyme ve ark., 1981) (22).
- 5- Ventral duvar oluşumu sırasında bir ya da daha fazla katlanma aşamasındaki gelişme geriliğine bağlı karın duvarı defekti oluşması ve barsakların fıtıklaşması (Feldkamp ve ark., 2007) (23).

Çoğu embriyolojik kanıtlara dayanmakla birlikte, mevcut teorilerin hiçbirisi gastroşizis embriyopatogenezini tam olarak açıklayamamaktadır.

2.2. Etiyoloji

Gastroşizis ve omfalosel etyolojisi çok açık değildir. İlgili çalışmalarda, gebelikte kullanılan bazı vazoaaktif ilaçların gastroşizis oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Torfs ve ark. İki farklı siklooksigenaz inhibitörü olan asetilsalisilik asit ve ibuprofen kullanımının önemli ölçüde riski arttırdığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte dekonjestan sınıfı ilaçlardan psödoefedrin, fenilpropanolamin, oksimetazolin ve efedrinin gastroşizis riskini arttırdığını bulmuşlardır (24).

Alkol, sigara ve uyuşturucu madde (kokain, marijuana) kullanan annelerin bebeklerinde de gastroşizis görülme sıklığının artmış olduğu kaydedilmiştir (25-27). Gebelikte artmış östrojen seviyelerinin gastroşizise neden olabileceği belirtilmektedir (90).

Genetik faktörlerle ilgili Torfs ve ark. Kaliforniya'da yapmış oldukları 57 gastroşizis ve 506 sağlıklı yenidoğanı içeren çalışmada 32 gende polimorfizmin gastroşizise yatkınlık oluşturduğunu saptamışlardır. Bu genler anjiogenezis, damar bütünlüğü, inflamasyon, yara iyileşmesi, dermal ve epidermal yapılanmadan sorumludur. ICAM1 gly298arg, NOS3 glu298asp, NPPA 2238T>C ve ADD1 gly460trp heterozigot varyantların gastroşizisle bağlantısı olduğu saptanmıştır. NPPA ve ADD1 genlerinde homozigot varyantlar gastroşizis için yüksek risk oluşturmaktadır. Torfs ve ark. bununla birlikte, NOS3, NPPA ve ADD1 gen varyantları taşıyan sigara içen anne bebeklerinin yüksek risk taşıdığını saptamışlardır (28). Marcia ve ark. 40 gastroşizis vakasında apoptozisten sorumlu AEBP1 geni ve varyantlarını saptamışlardır (87).

Anne beslenmesinin de gastroşizis oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir. Gebelikte düşük vücut kitle indeksi (<22kg/m²) ve annenin yetersiz beslenmesinin (düşük protein ya da çinko alımı) gastroşizisle ilişkisi bildirilmiştir (29-31). Omega-6 yağ asitlerinden zengin beslenen gebelerin bebeklerinde gastroşizis görüldüğü bildirilmiştir (89).

2.3. Epidemiyoloji

Gastroşizisin toplam görülme sıklığı 10.000 canlı doğumda birdir. Epidemiyolojik veriler, son yıllarda gastroşizis prevalansının arttığını ve genç anne bebeklerinde, özellikle 20 yaşından genç gebeliklerde insidansın arttığını göstermektedir (32-37). Serilerde çeşitlilik göstermekle birlikte, gastroşiziste erkek/kız oranı 1,0 – 1,32 arasında değişmektedir (38-41).

2.4. Klinik

Gastroşiziste barsaklar normal lokalizasyonda olan umbilikal kordun sağındaki küçük bir defektten karın dışına çıkar. Defekt dört cm'den küçüktür. Nadiren, umbilikal kordun solunda da görülebilmektedir. Karın duvarı kasları iyi gelişmiş olup, defekt ile kord arasında sıklıkla ince bir cilt köprüsü de bulunur. Barsakları saran bir kese ya da defekt kenarında kese artığı bulunmaz. Doğumda barsaklar normal görünümdeyken, yaklaşık 20 dakika sonra ödemlenir ve üzerinde fibrin plakları belirir. Barsak segmentleri arasında, bazen segmentlerin ayırt edilmesini zorlaştıran yapışıklıklar görülebilir. Defekt üzerinde, antenatal volvulusa bağlı kapalı bir orta barsak artığı bulunduğu da bildirilmiştir (42, 43). Genellikle mide, ince barsaklar ve kolon evissere olur. Karaciğeri içermesi çok nadirdir. Testis, uterus, adneksler ve mesane eviserasyonu da bildirilmiştir.

Gastroşizisli bebekler intrauterin dönemde stres altındadır ve sıklıkla preterm doğarlar; doğum sonrası solunum sıkıntısı eşlik eder. Bunun yanında term yenidoğanlar da gestasyonel yaşlarına göre düşük doğum ağırlıklıdır (44-46).

2.5. Eşlik Eden Doğumsal Anomaliler

Bir orta hat anomalisi olan omfaloselde eşlik eden anomaliler çok sıktır. Bunlar Cantrel pentalojisi, Beckwith-Wiedemann sendromu, trizomi sendromları vs.'dir. Gastroşiziste gastrointestinal sistem anomalileri dışında ek anomaliler nadirdir. Omfalosel ve gastroşizis vakalarının hemen hepsinde değişen derecelerde intestinal rotasyon anomalileri vardır. Gastroşizisle birlikte %10-15 oranında intestinal atreziler görülür. Gastrointestinal sistem anomalilerinden Meckel divertikülü ve intestinal duplikasyon da rapor edilmiştir. Atrezilerin nedeni

vasküler hasar ve buna bağılı barsak iskemisidir. Barsağın ve mezenterinin küçük çaplı defektte sıkışmasının iskemiye ve intestinal atreziye yol açtığı öne sürülmüştür. Barsaklar kısa, inflame ve ödemlidir. Barsaklardaki kısalma, eşlik eden anomalilerden çok barsaktaki histopatolojik değişikliklerin sonucunda görülür, gastroşizisin bir komponentidir ve geriye dönebilen bir olaydır. Gastroşizis onarımı yapılmış hastalarda, başka nedenlerle yapılan geç laparotomilerde barsakların uzadığı görülmüştür. Spontan abort ya da ölü doğan, terminasyon uygulanan, doğumu takiben 24 saat içerisinde ölen gastroşizisli fetuslar atipik perinatal vakalar olarak tanımlanmıştır. Bu vakalarda eşlik eden kas-iskelet (%35), kardiak, santral sinir sistemi, solunum ve genitoüriner sistem (her biri %12) anomalileri saptanmıştır (88).

2.6. Antenatal Tanı ve Yaklaşım

Antenatal tanı ve tedavi prognoz açısından çok önemlidir. Obstetrikte ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte antenatal tanı konulan gastroşizis olguları artmıştır. Fetüsün karın boşluğu gebeliğin 10. haftasından itibaren ultrasonografide görülebilir. Barsakların karın boşluğuna dönüşü 12. haftada olduğu için bu haftadan itibaren karın duvarı defektinin varlığı fark edilebilir. Omfaloselde ultrasonografik olarak barsakların üzerinde ekojen bir kese bulunduğu ve kesenin umbilikal kord ile devam ettiği görülmektedir. Gastroşiziste ise barsakların paraumbilikal bir defektten dışarı çıktığı ve AS içinde serbest olarak yüzdüğü görülür. Ultrasonografi defektin çapı ve evissere olan organlar hakkında bilgi verir. Diğer defektlerin tanınmasında da yardımcıdır. Omfalosel saptanınca diğer anomaliler de araştırılmalı kromozomal anomaliler açısından amniyosentez yapılmalıdır. Gastroşiziste ise amniyosentez gerekli değildir.

Ultrasonografik olarak gastroşizisteki barsak hasarının AS'yla temas süresiyle doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir. Antenatal ultrasonografinin barsak hasarı varlığına göre erken doğum veya doğumun beklenmesi kararına yardımcı olabileceği öne sürülmüştür. Karın dışında kalan barsakların ultrasonografik olarak dilatasyon derecesi önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmekle birlikte bu kriterin sensitivitesi ve spesivitesinin düşük olduğunu bildiren yayınlar da vardır (47-57). Akciğer matürasyonu tamamlandıktan sonra

barsakların AS ile uzun süreli temasını önlemek için yapılan elektif sezaryanlarda yaşam şansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (56). Preterm doğumlardan sonra eklenen sepsis gibi prematürite sorunları nedeniyle günümüzde çok erken doğum önerilmemektedir (58).

2.7. Antenatal Tedavi

Gastroşiziste intraamniotik mekonyumun barsaklar üzerindeki zararlı etkisi, intraamniotik mekonyum konsantrasyonu düşürülerek engellenebilmektedir. AS'ndaki mekonyum konsantrasyonunu düşürmek için üç yöntem bulunmaktadır. Yöntemlerden ilki Aktuğ tarafından tanımlanmış olup, AS'nın serum fizyolojik ile değiştirilmesine dayanmakta ve 'amniotik sıvı değişimi' olarak bilinmektedir (2,59-61). Daha sonra tarif edilen ikinci yöntem ise oligohidramniozu tedavi etmek veya mekonyum aspirasyon sendromunu engellemek için jinekologlar tarafından kullanılmakta olan bir yöntem olup Fransız çocuk cerrahları tarafından oligohidramniozun eşlik ettiği gastroşizis olgularına uyarlanmıştır. Bu yöntem amniotik boşluğa serum fizyolojik verilmesine dayanmakta ve 'amniyoinfüzyon' olarak adlandırılmaktadır (62-65). İntraamniotik mekonyum konsantrasyonunu azaltmak amacı ile üçüncü bir yöntem Akgür tarafından tanımlanmış olup, fetal diürezin intramniotik diüretik ile uyarılmasına dayanmaktadır (66). AS hacminin normal olduğu gastroşizisli olgularda AS değişimi uygulanabilmektedir. Yöntem insanlarda ilk olarak Aktuğ tarafından gerçekleştirilmiştir. Değişim sırasında her defasında 50 ml olmak üzere, 8-12 kez AS aspire edilip yerine ılık serum fizyolojik verilmekte ve işlem iki haftada bir tekrarlanmaktadır (59). AS değişim sırasında AS'nın kısmi olarak serum fizyolojik ile değiştirilmesi içerdiği mekonyum miktarını azaltmaktadır.

Amniyoinfüzyon ise sadece oligohidramniozu olan gastroşizisli olgularda uygulanabilmektedir (62, 64, 65). Oligohidramniozun derecesine göre, gerekli miktarda serum fizyolojik amniotik boşluğa verilmekte ve böylece AS seyrelmekte, mekonyum konsantrasyonu da buna bağlı olarak azalmaktadır.

Akgür tarafından tanımlanan üçüncü yöntemde ise intramniotik diüretik ile fetal diürezin uyarılmasına dayanmaktadır (66). Deneysel olarak koyunlarda

intraamniotik furosemid enjeksiyonunun fetal diürezisi uyararak AS hacmini arttırdığı gösterilmiştir (67). Bu çalışmaların ışığında gebe tavşanlarda intraamniotik furosemid enjeksiyonunun intraamniotik maddelerin klirensini arttırdığı gösterilmiştir (66).

Tanımlanan her üç tedavi yönteminde de AS içerisindeki mekonyum konsantrasyonunun azalmasına bağlı, gastroşizisli fetüsün barsaklarında hasarlanma en aza inmektedir. Antenatal tedavinin postnatal dönemdeki tedaviyi kolaylaştırdığı ve hastanede kalış süresini önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (62-65). Koyunda oluşturulan gastroşizis modeliyle yapılan bir çalışmada karın defektinin kollajen doku kullanılarak kapatılması ile barsak hasarının önlenebildiği gösterilmiştir (92).

2.8. Postnatal Tedavi

Tedavinin ilk basamağı gastroşizisli bebeğin cerrahi merkeze taşınmasıdır. Antenatal gastroşizis tanısı konulmuş ise doğum, çocuk cerrahisi bölümü olan bir merkezde gerçekleşmelidir.

Gastroşiziste karın dışında bulunan organlardan hızla ısı ve sıvı kaybı olur. Bebek hipovolemi ve hipotermiden korunmalıdır. Yitirilen sıvıyı karşılamak için bebeğe mutlaka damar yolu açılmalı, uygun sıvı-elektrolit tedavisine başlanmalıdır. İdrar çıkışı ve asit-baz dengesi düzeltilmeli ve antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Kusmayı önlemek ve barsakları boşaltmak için nazogastrik sonda takılmalıdır. Mezenterik basıyı önlemek için bebek sağ yanına yatırılmalıdır. Hipotermiyi önlemek için hasta küvöz ile transport edilmelidir. Bu mümkün değil ise karın dışındaki barsaklar steril bir örtü ile kaplanabilir veya üzerleri steril ılık serum fizyolojik ile ıslatılmış tamponla kapatılabilir. Böylelikle sıvı ve ısı kayıpları azaltılacaktır.

2.9. Cerrahi Tedavi

Bebek uygun şartlar sağlandıktan sonra operasyona alınmalıdır. Gastroşizis onarımında seçilebilecek birkaç tedavi yöntemi vardır. Barsaklar karın içine yerleştirilip defekt primer olarak, fasya da dahil olmak üzere tam tabaka kapatılabilir. Fasia kapatıldıktan sonra karın içi basıncının (intragastrik veya

intravezikal basınç) 20 cmH₂O'dan az olması ve santral venöz basınçtaki artışın 2-4mm-Hg'dan fazla olmaması gerekir. Basınç daha fazla olacak ise cilt fasyadan ayrılır ve barsakların önüne yalnızca cilt kapatılır. Oluşturulan ventral herni daha sonra onarılır.

Diğer bir onarım yolu ise bilateral rektus abdominis kasları medial kenarlarına dikilen silastik silo ile barsakların üzerini örtmektir. Torba üç dört günde bir sütürler aracılığı ile dereceli olarak daraltılarak barsakların karın boşluğu içerisine tamamen yerleşmesi sağlanır ve fasya ile cilt kapatılarak karın duvarı onarılır. İki haftadan uzun sürerse silonun batın duvarından ayrılma olasılığı artmaktadır. Bu yöntemin enfeksiyon riski çok fazladır. Operasyonda barsaklar intestinal atrezi yönünden incelenmelidir. İyi görünümlü barsaklarda atrezik segment rezeksiyonu ve primer anastomoz uygulanabilir. Ancak barsak hasarı primer anastomoza izin vermiyorsa daha sonraki dönemde de anastomoz uygulanabilir.

Barsakların ileri derecede birbirine yapışık olduğu durumlarda atrezik veya nekrotik segmentler seçilemeyebilir. Barsaklar arasındaki yapışıklıkların ayrılmaya çalışılması da kanama ve perforasyona neden olabilir. Bu yüzden bazı yazarlar iki üç hafta total parenteral beslenme uygulanması sonrasında ikinci bir operasyon ile gereken intestinal onarımın yapılmasını önermektedir.

Cerrahi tedavide kullanılan en son yöntemlerden biri Bianchi ve arkadaşlarının uyguladığı, anestezi vermeden barsak ve karın dışındaki diğer organların defektten karın içine konulmasıdır (68). Bu seride başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İntrauterin tedavi yöntemleri barsak hasarlanmasını ve dolayısıyla barsakların hacmini azaltarak redüksiyonu kolaylaştırmaktadır. Böylelikle cerrahi tedavi minimal invaziv yönde ilerlemektedir. Yapılan bir çalışmada koyun modelinde gastroşizisin fetoskopik olarak tedavisi tanımlanmıştır (91).

2.10. Postoperatif Dönemde Karşılaşılan Sorunlar

Tüm bu tedavilerde en büyük sorun artan karın içi basınçtır. Artan basınç ile yukarı itilen diafragma daha çok karın solunumu yapan yenidoğanın akciğer kompliyansını azaltıp, postoperatif dönemde uzun süreli ventilasyon tedavisi gerektirebilir. Hastanın oksijenasyonu bozulduğu için nekrotizan enterokolit

gelişme sıklığı yüksektir. Artmış karın içi basınç aynı zamanda vena kava inferiora bası yaparak kalbe dönen kan miktarında azalmaya neden olur ve kalp yetmezliğine zemin hazırlar. Primer onarım sırasında barsaklar karın içine yerleştirilirken damarları basıya uğrar ise nekroz, perforasyon ve fistül gelişebilir. Artan karın içi basıncın anılan komplikasyonlarından korunmak için primer kapatma sırasında mide veya mesane içi basıncı ölçülerek 20 cmH₂O değerinin üstüne çıkmaması kriter olarak kullanılır. Postoperatif dönemde ikinci önemli sorun uzamış intestinal disfonksiyondur. Disfonksiyon ve ileus haftalar hatta aylar sürebilir. Bu dönemde hastanın damar içi beslenme sıvıları ile beslenmesi gerekir. Gastroşizis ile doğan bebeklerin mortalite oranları çocuk cerrahisindeki gelişmeler ve damar içi beslenmenin yaygın kullanılmasıyla azalmıştır. Ancak uzun süreli damar içi beslenme uygulamasının kateter sepsisi, metabolik bozukluk, karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonları vardır ve gastroşizisli bebekler için önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

Geliştirilen son antenatal tedavi yöntemleri barsakların hasarlanmasını engelleyip bu sorunları en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Hasarlanmamış barsakların hacmi çok fazla olmadığı için karın içi basıncın çok fazla artmayacağı ileri sürülmektedir. İntestinal disfonksiyonun daha kısa sürede geri dönmesi ve damar içi beslenme süresinin kısılacağı dolayısıyla damar içi beslenme sıvılarına bağlı komplikasyonların görülme sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir. Böylece morbidite ve mortalitenin olumlu yönde etkilenmesi beklenmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, deney hayvanı araştırmaları etik kurulundan alınan 41/2012 protokol numaralı karar sonrası yapıldı.

Mekonyumun su ve yağ fazına hazırlanması:

Çalışmada kullanılan steril mekonyum, postgestasyonel 24 saat içerisinde sağlıklı ve term insan yenidoğanından %1'lik savlon ile yapılan perianal temizlik sonrası elde edildi. 10 adet yenidoğandan toplanan mekonyum İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Mühendisliği Bölümünde su ve yağ fazı olmak üzere iki faza fraksiyone edildi.

Yenidoğan bebeklerden mekonyum elde edilerek havuzlandı, homojenize edildi, kurutuldu, sterilize edildikten sonra nihai konsantrasyon 110 mg/dl (kuru ağırlık) olacak şekilde steril tuzlu su ile dilüe edildi.

Su fazı elde edilmesi

Mekonyumun su ekstraktı kloroform-metanol 2:1 ile elde edildi. Mekonyumun 1 gr kuru ağırlığına 5 ml steril su ilave edilip, 20 ml kloroform-metanol 2:1 ile karıştırıldı. Karışımın iki faza ayrılmasına izin verecek şekilde, 15,000 g' de 15 dakika santrifüje edildi. En üstte oluşan su fazı 10 ml kloroform-metanol 2:1 ile bir kez daha ekstrakte edildi. Su-metanol fazı nitrojen akımı ile kurutularak, steril tuzlu su ile tekrar çözüldü ve mekonyumun su ekstraktı elde edildi.

Yağ fazı elde edilmesi

2.5 gr kuru ağırlıktaki mekonyuma 37.5 ml steril su ilave edilerek, 4° C' de bir gece bekletilerek, 15,000 g' de 15 dakika santrifüje edildi ve su fazı uzaklaştırıldı. Çökelti steril su ile tekrar yıkanarak ve 15,000 g' de 15 dakika tekrar santrifüje edildi. Su fazı bir kez daha ayrılarak ve geride kalan suda çözünmeyen fraksiyon toplandı, 38° C' de tekrar dağıtıldı ve mekonyumun yağ ekstraktı elde edildi. Alternatif ekstraksiyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında yeniden üretilebilirlik ve homojenizasyon açısından en iyi yöntemin bu olduğu gösterilmiştir. Mekonyum içeren çözeltiler ve ekstraktlar 10 ml hacimlerde, - 20° C' de saklandı ve

uygulamadan önce 39° C'ye kadar yavaşça çözündürülüp homojen şekilde karışması sağlandı (81).

MA dokularının hazırlanması:

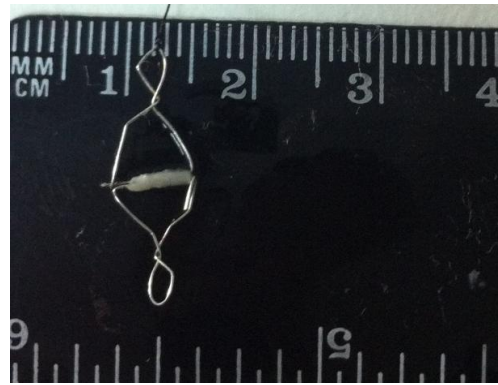
Gallus domesticus yumurtalarının 37,7°C ısı ve % 50-53 nem oranında inkübasyonu ile 21 günlük kuluçka süresinden sonra civciv ortaya çıkar. Bu çalışmada 18 günlük embriyonlu tavuk yumurtaları kullanıldı. Çalışmada toplam 32 adet döllenen tavuk embriyosu kullanıldı. Mikrocerrahi aletleri ve 10x büyütmeli operasyon mikroskobu kullanıldı. MA bulunarak bir mikropenset yardımı ile disseke edildi ve dört mm'lik segment çıkarılarak her embriyodan bir adet MA dokusu hazırlandı ve Krebs-Henseleit solüsyonu içine koyuldu. Yumurta açıldıktan sonra 20 dakika içerisinde disseke edilmiş MA dokuları çalışma kapsamına alındı.

MA dokuları, Krebs-Henseleit solüsyonu içinde çevre yağ ve bağ dokusundan temizlenerek 4 mm genişliğinde segmentler hazırlandı (Resim 1). MA dokuları, organ banyosuna asılmadan önce tartıldı. Hazırlanan segmentler Krebs-Henseleit içeren 10 ml'lik organ banyolarına damar lümeninden geçirilen kilitli çengeller ile asıldı (Resim 2, 3). Banyo solüsyonu 39°C'de sabit tutularak % 95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı ile gazlandırıldı. Dokular 0.5 g izometrik gerilim altında 15'er dakika aralıklarla Krebs-Henseleit solüsyonu değiştirilerek 30 dakika dinlendirildi (Resim 4, 5).



Resim 1.

MA dokularının organ banyosuna asılmadan önce görünümü ve MA dokularının kilitli çengellere geçirilmesi



Resim 2.

MA dokuları dört gruba ayrıldı;

Grup 1 (Kontrol grubu; n=8):

Bu grup 30 dakika dinlendirildikten sonra 80 mM KCl ile izometrik kasılma oluşturulup gevşetilmiş, bir saat boyunca Krebs-Henseleit solüsyonu ile inkübe edildikten sonra 80 mM KCl ile tekrar izometrik kasılma oluşturulmuş MA dokularını içermektedir.

Grup 2 (Mekonyum grubu; n=8):

Bu grup 30 dakika dinlendirildikten sonra 80 mM KCl ile izometrik kasılma oluşturulup gevşetilmiş, bir saat boyunca nihai 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyum ile inkübe edildikten sonra 80 mM KCl ile tekrar izometrik kasılma oluşturulmuş MA dokularını içermektedir.

Grup 3 (Su fazı grubu; n=8):

Bu grup 30 dakika dinlendirildikten sonra 80 mM KCl ile izometrik kasılma oluşturulup gevşetilmiş, bir saat boyunca nihai 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumun su fazı ile inkübe edildikten sonra 80 mM KCl ile tekrar izometrik kasılma oluşturulmuş MA dokularını içermektedir.

Grup 4 (Yağ fazı grubu; n=8):

Bu grup 30 dakika dinlendirildikten sonra 80 mM KCl ile izometrik kasılma oluşturulup gevşetilmiş, bir saat boyunca nihai 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumun yağ fazı ile inkübe edildikten sonra 80 mM KCl ile tekrar izometrik kasılma oluşturulmuş MA dokularını içermektedir.

İzole Organ Banyosu Sistemi:

İzole organ banyosu sistemi; veri toplanmasına uygun yüksek performanslı veri toplama ünitesi içermektedir. Dört kanal izole organ banyosu seti, dört adet force displacement transdüser ve sirkülatörlü su banyosunu içeren bir sistemden oluşmaktadır. Doz-cevap eğrilerini; sinyallerin ayrı amplifikatörler gerektirmeden tümünü algılayabilen dört kanal kayıt sistemi bulunmaktadır.

Force displacement transdüser: Organ ve dokulara uygulanan ilaç etkilerinin kasılma ve gevşeme yanıtlarını mg düzeyinde yansıtabilir, hassasiyete mili volt değerine dönüştürebilen bir cihazdır.

Su banyosu ve sirkülatör: İzole organ banyosu düzeneklerinde su sirkülasyonu yaparak, banyolardaki ısının ayarlanan değerde $\pm 0,1$ °C hassasiyette sabit kalmasını sağlayabilmektedirler.

İzole organ banyosu seti: Organ banyosunun bu kısmı doku tutucu ve elektrot tutucularını üzerinde bulunduran kombine bir sistemdir. 10 ml çift cidarlı cam organ banyosunun içerisinden ısıtıcı su banyosu ve sirkülatör aracılığı ile ısıtılan su geçerek organ banyosunun ısısını sabit tutmaktadır. Transdüser tutucusu, organ askısı ve tutucusu ise asılan dokuda oluşabilen gerilimleri ölçebilmektedir.



Resim 3.

Organ banyosu sistemi

Kullanılan Kimyasallar:

Krebs-Henseleit solüsyonu: 118 mM NaCl, 4,8 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 24 mM NaHCO₃, 1,2 mM KH₂PO₄, 5,5 mM glukoz; pH 7,4.

80 mM KCl solüsyonu (mM): 42,8 mM NaCl, 80 mM KCl, 2,5 mM CaCl₂, 1,2 mM MgSO₄, 24 mM NaHCO₃, 1,2 mM KH₂PO₄, 5,5 mM glukoz; pH 7,4.



Resim 4.

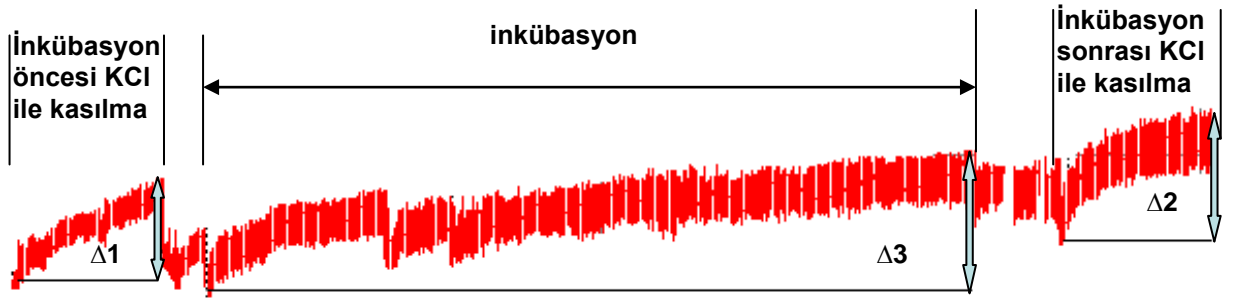


Resim 5.

MA dokularının kilitli çengellerle organ banyosuna asıldıktan sonra %95 O₂ ve % 5 CO₂ ile gazlandırılması

Her çalışma grubunda, MA dokularına vazokonstrüktif etki göstermesi beklenen KCl ile preparatların canlılığını test etmek ve maksimum kasılma yanıtı oluşturmak için 80 mM KCl verilerek izometrik kasılma ve gevşeme oluşturuldu. Her MA dokusunun 80 mM KCl'ye verdiği yanıtlar değerlendirildi. Daha sonra MA dokuları, bir saat boyunca kontrol grubunda Krebs-Henseleit solüsyonunda, diğer üç grupta nihai 1/400 konsantrasyonda mekonyum, mekonyumun su fazı ve mekonyumun yağ fazı ile hazırlanmış Krebs-Henseleit solüsyonu içerisinde organ banyosunda inkübe edildi. MA dokuları bir saat inkübasyon sonrası tekrar 80 mM

KCl verilerek izometrik kasılma yanıtları oluşturuldu. MA dokularının inkübasyon boyunca gösterdiği izometrik kasılma yanıtlarındaki ($\Delta 3$) farklılıklar ve inkübasyon öncesi ve sonrası 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 1, \Delta 2$) arasındaki farklılıkları değerlendirildi (Şekil 7).



Şekil 7.

Deney prosedürünün basit şematik gösterimi

MA dokularının inkübasyon öncesi ve sonrası izometrik kasılma yanıtları May transdüserler (MAY Polwin 97, Acquisition Software, Ankara, Türkiye) aracılığıyla, BIOPAC Student Lab PRO Manual Professional Version 3.6.7 programına aktarılarak değerlendirildi.

Veriler bilgisayarda SPSS 12.0 Version programında analiz edildi. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığı Kruskal-Wallis non parametrik varyans analiz yöntemi ile değerlendirildi. Post-hoc karşılaştırmalar Mann-Whitney U, grup içi karşılaştırmalar ise Wilcoxon bağımlı gruplar ikili karşılaştırma yöntemleri ile yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmada kullanılan MA dokuları ağırlıklarının 0,0028-0,0035 gr (ort 0,0032 ± 0,0003) arasında olduğu saptandı.

Grup 1(Kontrol grubu; n=8):

Bu gruptaki MA dokularının Krebs-Henseleit solüsyonu ile bir saat inkübasyonu öncesi 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 1$) 167,8±47,66 mg, inkübasyonu sonrası 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 2$) 155,8±54,33 mg olarak saptandı. MA dokularının Krebs-Henseleit solüsyonunda bir saat boyunca inkübasyonu sonu izometrik kasılma yanıtları ortalaması ($\Delta 3$) -98,12±102,04 mg olarak saptandı (Tablo 1).

Grup 2 (Mekonyum grubu; n=8):

Bu gruptaki MA dokularının nihai 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumda bir saat inkübasyonu öncesi 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 1$) 138,6±39,11 mg, inkübasyonu sonrası 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 2$) 190,5±56,53 mg olarak saptandı. MA dokularının 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumda bir saat inkübasyonu sonu izometrik kasılma yanıtları ortalaması ($\Delta 3$) 79,88±101,84 mg olarak saptandı (Tablo 1).

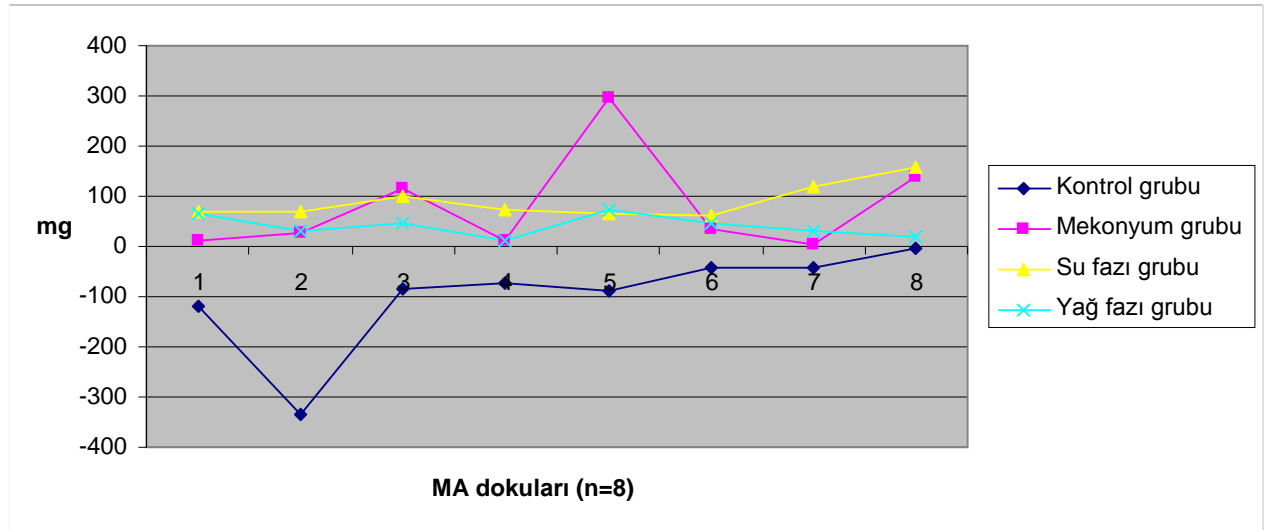
Grup 3 (Su fazı grubu; n=8):

Bu gruptaki MA dokularının nihai 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumun su fazında bir saat inkübasyonu öncesi 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 1$) 176,6±49,77 mg, inkübasyonu sonrası 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 2$) 181,9±67,21 mg olarak saptandı. MA

dokularının 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumun su fazında bir saat inkübasyonu sonu izometrik kasılma yanıtları ortalaması ($\Delta 3$) $89,5 \pm 33,8$ mg olarak saptandı (Tablo 1).

Grup 4 (Yağ fazı grubu; n=8):

Bu gruptaki MA dokularının nihai 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumun yağ fazında bir saat inkübasyonu öncesi 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 1$) $170,9 \pm 36,35$ mg, inkübasyonu sonrası 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan ortalama izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 2$) $206,8 \pm 32,85$ mg olarak saptandı. MA dokularının 1/400 konsantrasyonda Krebs-Henseleit solüsyonu ile hazırlanmış mekonyumun yağ fazında bir saat inkübasyonu sonu izometrik kasılma yanıtları ortalaması ($\Delta 3$) $40,88 \pm 21,5$ mg olarak saptandı (Tablo 1).



Grafik 1.

Her gruptaki MA dokularında inkübasyon sonu oluşan izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 3$)

Kontrol grubu inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları ile mekonyum grubu, su fazı grubu ve yağ fazı grubu inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları

($\Delta 3$) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). MA dokularında mekonyum, su fazı ve yağ fazının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı kasılma yanıtı oluşturduğu saptandı. Mekonyum grubu inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları ile su fazı ve yağ fazı grubu inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Su fazı ve yağ fazı grubu arasında inkübasyon sonu maksimum izometrik kasılma yanıtları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 1). Su fazının MA dokusunda yağ fazıyla karşılaştırıldığında daha fazla kasılma yanıtı oluşturduğu saptandı.

Tablo 1.

İnkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 3$) ortalama değerleri

	İnkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 3$) ortalaması
Kontrol grubu	-98,12±102,04 mg
Mekonyum grubu	79,88±101,84 ^{a b} mg
Su fazı grubu	89,5±33,8 ^{a c} mg
Yağ fazı grubu	40,88±21,5 ^a mg

a: $p < 0,05$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

b: $p > 0,05$ su fazı ve yağ fazı grubu ile karşılaştırıldığında

c: $p < 0,05$ yağ fazı grubu ile karşılaştırıldığında

Mekonyum grubunda inkübasyon öncesinde ve sonrasında 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan izometrik kasılma yanıtları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Yağ fazı grubunda da inkübasyon öncesinde ve sonrasında 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan izometrik kasılma yanıtları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Su fazı grubunda inkübasyon öncesinde ve sonrasında 80 mM KCl kullanılarak oluşturulan izometrik kasılma yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 2.

İnkübasyon öncesi ve sonrası KCl ile oluşturulan izometrik kasılma yanıtları ortalamaları ($\Delta 1, \Delta 2$)

	İnkübasyon öncesi izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 1$) ortalaması \pm SD	İnkübasyon sonrası izometrik kasılma yanıtları ($\Delta 2$) ortalaması \pm SD
Kontrol grubu	167,8 \pm 47,66 mg	155,8 \pm 54,33 mg
Mekonyum grubu^a	138,6 \pm 39,11 mg	190,5 \pm 56,53 mg
Su fazı grubu	176,6 \pm 49,77 mg	181,9 \pm 67,21 mg
Yağ fazı grubu^a	170,9 \pm 36,35 mg	206,8 \pm 32,85 mg

a: $p < 0,05$ $\Delta 1$ ile $\Delta 2$ karşılaştırıldığında

5.TARTIŞMA

Amoury ve ark. gastroşizisli insan yenidoğanın barsak spesimenlerini histopatolojik olarak incelediğinde, tüm spesimenlerde mukoza, submukoza, muskularis ve ganglion hücrelerinin normal olduğunu, serozal tabakada yoğun fibrin ve kollajenden oluşan kabukla karakterize hasar oluştuğunu saptamışlardır (69). Gastroşiziste intrauterin dönemde oluşan barsak hasarının derecesi, prognozu anlamlı ölçüde etkilemektedir (57). Yapılan çalışmalarda, gastroşiziste gelişen barsak hasarının intrauterin dönemde barsakların AS ile teması sonucu geliştiğini göstermiştir (3-5). AS deri ve gastrointestinal sistem mukozası gibi doğal olarak temas ettiği dokulara zarar vermez. Fakat anomalili fetüslerde normalde temas etmemesi gereken dokular ile temas ettiğinde hasar oluşturur. Temas süresine paralel olarak bağırsaklardaki hasarlanma artar. Gastroşiziste gözlenen barsak hasarı ve miyelomeningoselde oluşan sinir dokusu hasarı buna örnektir (70-72).

AS içerisindeki hangi madde ya da maddelerin barsak hasarına yol açtığına yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Klück ve arkadaşları gastroşizisli civciv embriyolarında yaptıkları bir çalışmada, allantoik sıvının bağırsak hasarından sorumlu olduğunu göstermişlerdir (82). Civciv allantoisinde atık madde olarak sadece idrar olduğunu zannettikleri için de bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak fetal idrar gastroşizis de gözlenen bağırsak hasarından sorumlu madde olarak kabul edilmiş ve bu klasik bilgi haline gelmiştir (82). Oysa üriner assitli bebeklerde bağırsak hasarı oluşmaz iken, mekonyum peritonitli bebeklerde ciddi bağırsak hasarı oluşmaktadır. Bu klinik gözlemden yola çıkarak mekonyumun gastroşizisde görülen bağırsak hasarından sorumlu olabileceği Tanyel ve Aktuğ tarafından öne sürülmüştür (83). Sonraki dönemlerde civciv embriyosunun allantoik sıvısının idrar dışında gastrointestinal sistem atıklarını da içerdiği gösterilmiştir (60). Fetal defekasyonun fizyolojik olduğu ve distres olmaksızın da fetüsün mekonyum çıkarttığı Kızılcan ve ark. tarafından gösterilmiştir (84). Daha sonra da çeşitli çalışmalarla bu desteklenmiştir (60). İnsan fetüsünün 16. gestasyonel haftadan itibaren mekonyum oluşturduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, fetüslerin anal kanallarında mekonyum bulunduğu izlenmiştir (85).

Gastroşizisli gebelerin AS'larında ağırlıklı olarak nötrofiller ve değişen oranlarda monositler olmak üzere akut inflamatuvar hücreler gösterilmiş, sağlıklı gebelerin amnion sıvılarında ise inflamatuvar hücre saptanmamıştır (1). AS değişimi uygulanan gastroşizisli gebelerin amnion sıvı örnekleri biokimyasal olarak incelendiğinde kronik inflamasyon göstergesi olan ferritin ve bunun yanında amilaz, lipaz gibi mekonyum içerisinde bulunan alkalin fosfataz, tripsin ve intestinal disakkaridazlar gibi sindirim sistemi enzimlerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu kaydedilmiştir (57, 73). Fetal intestinal obstrüksiyon tanısı almış fetusa sahip gebelerin AS'ları içindeki intestinal kaynaklı enzim seviyelerinin düşük olması, bu enzimlerin AS'na fetal defekasyonla geçtiğini düşündürmektedir (74, 75). İnsan fetüsleri üzerindeki anatomik çalışmada, anal kanalda mekonyum varlığı gösterilmiştir (76). Hayvan deneylerinde fetüsün AS içerisine mekonyum çıkardığı ve mekonyumun gastroşiziste barsak hasarına yol açtığı gösterilmiştir (3-5, 7, 70). Gastroşiziste barsak hasarı mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalarda ise mekonyumla boyalı amnion sıvısının barsaklarda değişen derecelerde inflamasyon, düz kasların kalınlığında artış ve mukozal hasarlanma oluşturduğu ve doğum sonrası dönemde barsak hipomotilitesinin ortaya çıktığı saptanmıştır (2-4, 6, 60, 69, 70, 77-79). Gastroşizis saptanan gebeliklerde amniotik sıvıda güçlü inflamatuvar kemokinler olan ve mekonyum içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunan IL-6 ve IL-8 düzeylerinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu saptanmıştır (1, 79). Mekonyum içerisindeki bu maddelerden hangisi ya da hangilerinin hasardan sorumlu olabileceği bilinmemekle birlikte 1/400 mekonyum konsantrasyonunun barsak hasarı oluşturduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (5). Mekonyumun hangi mekanizma ile barsak hasarına yol açtığı ise henüz bilinmemektedir.

Langer ve ark. 1990 yılında, gastroşiziste barsak hasarının yalnızca AS ile temasa bağlı olmadığını, iskemi yaratan bir olayın da barsak hasarına yol açabileceğini düşünmüşlerdir (6). Fetal koyun gastroşizis araştırmalarından yola çıkarak karın duvarındaki defektin dar olması sebebi ile barsakların bu defekt içinde sıkışarak kan dolaşımının bozulmasının barsak hasarı oluşumuna sebep olabileceği sonucuna varmışlardır (77). Yine, karın duvarındaki dar defektte sıkışan barsakların iskemik hasara uğradığı hipotezi ile Albert ve ark. tavşan

fetüsleri üzerinde, iki farklı genişlikte karın duvarı defekti oluşturarak yaptıkları gastroşizis çalışmasında barsak hasar derecesi ile defekt genişliği arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (8). Gastroşizisli fetüslerde yapılan Doppler akım çalışmalarında defektten dışarı çıkan SMA segmentinde pulsatil indekste doğum öncesinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Volumenie ve ark. gastroşizisli fetüslerde amniotik keseye serum fizyolojik infüzyonu ile karın dışında kalan ve AS ile temas eden SMA akımında diastol sırasında anlamlı düzelme olduğunu göstermişlerdir (10). Karın içinde kalan SMA segmentinde ise anlamlı bir akım farkı gözlenmemiştir. AS içine verilen serum fizyolojinin SMA akımını düzenleyerek barsaklar üzerine yararlı etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak SMA akımı değişikliklerine hangi olayın sebep olduğu bilinmemektedir.

SMA akımında saptanan düzelmelerin vazokonstrüktif etkisi olan mekonyumun AS içerisindeki nihai konsantrasyonunun amnioinfüzyon ile azaltılmasına bağlı olabileceği düşünülebilir. AS mekonyum ile boyalı bulunan fetüslerde, mekonyum teması sonucu umbilikal damarlarda nekroz geliştiği bilinmektedir (7). İn-vitro organ banyosu ile yapılan çalışmada mekonyumun izole insan umbilikal ven kesitlerinde kontraksiyona yol açtığı gözlenmiştir (11). Gastroşizisli fetüsler üzerindeki Doppler akım çalışmalarında anormal umbilikal kan akımı gözlenmiş, mekonyumun umbilikal kordda vazokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiş ve bunun sonucunda da serebral ve fetal hipoperfüzyon olabileceği öne sürülmüştür (12, 13). AS ve mekonyumun umbilikal damarlar üzerine etkileri araştırılmış ancak SMA üzerine etkileri araştırılmamıştır. Torf ve ark.'larının gastroşizis üzerine yaptıkları çalışmalarda psödoefedrin, fenilpropanolamin, oksimetazolin ve efedrin gibi vazoaaktif etkili dekonjestan sınıfı ilaçların gastroşizis riskini arttırdığını saptamış olmaları gastroşizis etiopatogenezinde ve oluşan barsak hasarında iskeminin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (24). Normal bir fetüsün AS içerisine mekonyum çıkardığı düşünülduğünde, gastroşizisli bir fetüsta barsakları besleyen SMA'nın umbilikal damarlar üzerine vazokonstrüktör etki gösteren mekonyum tarafından vazokonstrüksiyona uğratılması muhtemel gözükmektedir. Anabilim Dalımızda daha önce yapılan bir çalışmada AS ve mekonyumun MA üzerine etkileri araştırılmış ve mekonyumun MA üzerinde vazokonstrüktör etki oluşturduğu saptanmıştır (86).

Mekonyumun %75-80'i sudan oluşmaktadır. Geri kalan solid fazın bir kısmı serbest yağ asitleri, trigliseritler ve kolestroiden oluşan yağları içermektedir. Mekonyumun içerdiği serbest yağ asitlerinin %50'si palmitik, stearik ve oleik asitlerden oluşur. Bunun yanında mekonyumun solid fazı suda çözünen komponentleri de içerir. Bunlar safra asitleri, bilirubin, diyet lifleri ve inorganik moleküllerdir. Mekonyumun içerdiği başlıca safra asitleri kolik, hiyokolik ve kenodeoksikolik asitlerdir. Mekonyum aspirasyon pnömonisi ile ilgili yapılan in vitro çalışmada serbest yağ asitlerinin surfaktan inhibisyonuna yol açtığı, suda çözünen komponentlerden safranin da pnömosit hasarından ve akut inflamatuvar reaksiyonlardan sorumlu olduğu gösterilmiştir (81).

Bu çalışmada mekonyumun içerdiği hangi tip maddelerin MA'da vazokonstrüksiyon oluşturduğu gösterilmeye çalışıldı. Mekonyum, mekonyumun su fazı ve yağ fazı komponentlerinin MA üzerinde vazokonstrüktif etki oluşturduğu gösterildi. Su fazı grubu ve yağ fazı grubu izometrik kasılma yanıtları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı. Su fazı grubunda MA'da izometrik kasılma yanıtının yağ fazı grubuna oranla daha belirgin olduğu gösterildi. Ayrıca mekonyum grubu ve yağ fazı grubunda MA dokularının inkübasyon sonu vazokonstrüktif ajanla oluşturulan izometrik kasılma yanıtlarında inkübasyon öncesine göre anlamlı farklılık saptandı. Mekonyum ve mekonyumun yağ fazı inkübasyonunun MA'da vazokonstrüktif ajana olan duyarlılığı arttırarak inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtlarında anlamlı artışa neden olduğu gösterildi. Mekonyum, MA üzerinde vazokonstrüktif etkisine ilave olarak, vazokonstrüktif ajana duyarlılığı arttırarak inkübasyon sonu izometrik kasılma yanıtlarında artışa neden olmaktadır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Yapılan çalışmalarda gastroşiziste barsak hasarından mekonyumun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gastroşiziste görülen barsak hasarı prognozu etkilemektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada mekonyumun MA üzerinde vazokonstrüktif etki oluşturduğu gösterilmiştir. Bu etkinin gastroşiziste barsakta iskemiye sekonder oluşan barsak hasarından sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada mekonyumun içerisindeki hangi maddelerin vazokonstrüktör etkiyi oluşturduğu gösterilmeye çalışılmıştır.

Mekonyumun su fazının MA üzerinde oluşturduğu izometrik kasılma yanıtları yağ fazı ile karşılaştırıldığında oluşturduğu vazokonstrüktif etkinin anlamlı olduğu gösterildi. Ayrıca mekonyumun vazokonstrüktif ajanın oluşturduğu izometrik kasılma yanıtlarında duyarlılığı arttırarak anlamlı farklılığa yol açtığı saptandı. Gebelik süresince gastroşizisli fetusun maruz kaldığı herhangi bir stres nedeni MA üzerinde normal fetuslarda beklenmeyen vazokonstriktif cevaba neden olabilir. İleri aşamada mekonyumun içerdiği proteinler ve lipid yapılar eter fazı, soğuk alkol fazı, asetik asid fazı mikrodializ yöntemleri ile moleküler fazlara ayrıştırılarak mekonyum içerisinde hasara neden olabilecek madde ya da maddeler tanımlanabilir. Bu maddeler inaktive edilerek gastroşiziste iskemiye sekonder olduğu düşünülen barsak hasarı önlenabilir. İntrauterin dönemde gastroşizisli fetüste mekonyum ile barsakların uzun süreli teması düşünüldüğünde inkübasyon süresi uzatılarak mekonyumun vasküler yapılar üzerine etkilerinin gösterileceği ileri çalışmalar planlanabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Morison JJ, Klein N, Chitty LS, et al: Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible aetiology of postnatal bowel dysfunction. *BJOG* 1998;105:1200-4.
2. Aktug T, Erdağ G, Kargı A, et al: Amnio-Allantoic fluid Exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis: An experimental study on chick embryos. *J Pediatr Surg* 1995;30:384-7.
3. Pinto JC, Tavares ML, Baptista MJ, et al: Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2002;37:31-5.
4. Olguner M, Akgür FM, Api A, et al: The effects of intraamniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000;35:458-61.
5. Api A, Olguner M, Hakguder G, et al: Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. *J Pediatr Surg* 2001;36:1811-5.
6. Langer JC, Bell JG, Castillo RO, et al: Etiology of intestinal damage in gastroschisis, II. Timing and reversibility of histological changes, mucosal function, and contractility. *J Pediatr Surg* 1990;25:1122-6.
7. Miller PW, Coen RW, Benirschke K: Dating the time interval from meconium passage to birth. *Obstet Gynecol* 1985;66:459-62.
8. Albert A, Sancho MA, Julia V, et al: Intestinal damage in gastroschisis is independent of the size of the abdominal defect. *Pediatr Surg Int* 2001;17:116-9
9. Abuhamad AZ, Mari G, Cortina RM et al: Superior mesenteric artery Doppler velocimetry and ultrasonographic assessment of fetal bowel in gastroschisis: A prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:985-90
10. Volumenie JL, Lagauise P, Guiourdenche J, et al. Improvement of mesenteric artery Doppler velocitometry by amnio-infusion in fetal gastroschisis. *Prenat Diagn* 2001;21:1171-4
11. Pickens J, Toubas PL, Hyde S, et al. In vitro model of human umbilical venous perfusion to study the effects of meconium staining of umbilical cord. *Biol Neonate* 1995;67:100-8

12. Altschuler G, Hyde S: Meconium induced vasoconstriction: A potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and poor pregnancy outcome. *J Child Neurol* 1989;4:137-42
13. Robinson JN, Abuhamad AZ, Evans AT. Umbilical artery Doppler velocitometry waveform abnormality in fetal gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:356-8
14. Tóth PP, Kimura K. Left-sided gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1993;28:1543-4.
15. Melikoglu M, Karagüzel G, Ogüş M, et al. A gastroschisis-like abdominal wall defect in the left hypochondrium. Case report and literature review. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:52-4.
16. Fraser N, Crabbe DC. An unusual left-sided abdominal-wall defect. *Pediatr Surg Int* 2002;18:66-7.
17. Sadler TW. Langman's medical embryology, 9th edition. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins 2004. P 135, 311.
18. Opitz JM, Schultka R, Göbbel L. Meckel on developmental pathology. *Am J Med Genet A* 2006;140:115-28.
19. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child* 1963;38:142-7
20. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1975;10:235-44.
21. deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 1980;15:245-51.
22. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981;98:228-31.
23. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A* 2007;143:639-52.
24. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54:84-92.
25. Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW, et al. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. *Teratology* 1994;50:44-53.

26. [Sarda P, Bard H](#). Gastroschisis in a case of dizygotic twins: the possible role of maternal alcohol consumption. [Pediatrics](#) 1984;74:94-6.
27. [Drongowski RA, Smith RK Jr, Coran AG](#), et al. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis: a hypothesis. [Fetal Diagn Ther](#) 1991;6:14-27.
28. [Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM](#), et al. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis. [Birth Defects Res A Clin Mol Teratol](#) 2006;76:723-30.
29. [Jones KL, Benirschke K, Chambers CD](#). Gastroschisis: etiology and developmental pathogenesis. [Clin Genet](#) 2009;75:322-5.
30. [Lam PK, Torfs CP, Brand RJ](#). A low pregnancy body mass index is a risk factor for an offspring with gastroschisis. [Epidemiology](#) 1999;10:717-21.
31. [Torfs CP, Lam PK, Schaffer DM](#), et al. Association between mothers' nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis. [Teratology](#) 1998;58:241-50.
32. [Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM](#), et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. [Am J Epidemiol](#) 2004;159:358-63.
33. [Hougland KT, Hanna AM, Meyers R](#), et al. Increasing prevalence of gastroschisis in Utah. [J Pediatr Surg](#) 2005;40:535-40.
34. [Bermejo E, Mendioroz J, Cuevas L](#), et al. The incidence of gastroschisis: is also increasing in Spain, particularly among babies of young mothers. [BMJ](#) 2006;332:424.
35. [Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE](#). The incidence of gastroschisis: research urgently needs resources. [BMJ](#) 2006;332:423-4.
36. [Laughon M, Meyer R, Bose C](#), et al. Rising birth prevalence of gastroschisis. [J Perinatol](#) 2003;23:291-3.
37. [Williams LJ, Kucik JE, Alverson CJ](#), et al. Epidemiology of gastroschisis in metropolitan Atlanta, 1968 through 2000. [Birth Defects Res A Clin Mol Teratol](#) 2005;73:177-83.
38. [Goldbaum G, Daling J, Milham S](#). Risk factors for gastroschisis. [Teratology](#) 1990;42:397-403.

39. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, et al. Omphalocele and gastroschisis in Europe: a survey of 3 million births 1980-1990. EUROCAT Working Group. *Am J Med Genet* 1995;58:187-94.
40. Byron-Scott R, Haan E, Chan A, et al. A population-based study of abdominal wall defects in South Australia and Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12:136-51.
41. Hsu CC, Lin SP, Chen CH, et al. Omphalocele and gastroschisis in Taiwan. *Eur J Pediatr* 2002;161:552-5.
42. Bhatia AM, Musemeche CA, Crino JP. Gastroschisis complicated by midgut atresia and closure of the defect in utero. *J Pediatr Surg* 1996;31:1288-9.
43. Davenport M, Haugen S, Greenough A, et al. Closed gastroschisis: Antenatal and postnatal features. *J Pediatr Surg* 2000;36:1834-7.
44. Blakelock R, Upadhyay V, Kimble R, et al. Is a normally functioning gastrointestinal tract necessary for normal growth in late gestation? *Pediatr Surg Int* 1998;13:17-20.
45. Blakelock RT, Upadhyay V, Pease PW, et al. Are babies with gastroschisis small for gestational age? *Pediatr Surg Int* 1997;12:580-2.
46. Fries MH, Filly RA, Callen PW, et al. Growth retardation in prenatally diagnosed cases of gastroschisis. *J Ultrasound Med* 1993;12):583-8.
47. Pryde PG, Bardicef M, Treadwell MC, et al, Evans MI. Gastroschisis: can antenatal ultrasound predict infant outcomes? *Obstet Gynecol* 1994;84:505-10.
48. Langer JC, Khanna J, Caco C, et al. Prenatal diagnosis of gastroschisis: development of objective sonographic criteria for predicting outcome. *Obstet Gynecol* 1993;81:53-56.
49. Brun M, Grignon A, Guibaud L, et al: Gastroschisis: Are prenatal ultrasonographic findings useful for assessing the prognosis? *Pediatr Radiol* 1996;26:723-726.
50. Adra AM, Landy HJ, Nahmias J, et al: The fetus with gastroschisis: Impact of route of delivery and prenatal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:540-546.

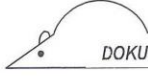
51. [Bond SJ](#), [Harrison MR](#), [Filly RA](#), et al. Severity of intestinal damage in gastroschisis: correlation with prenatal sonographic findings. [J Pediatr Surg](#) 1988;23:520-5.
52. [Babcock CJ](#), [Hedrick MH](#), [Goldstein RB](#), et al. Gastroschisis: can sonography of the fetal bowel accurately predict postnatal outcome? [J Ultrasound Med](#) 1994;13:701-6.
53. [Lenke RR](#), [Persutte WH](#), [Nemes J](#). Ultrasonographic assessment of intestinal damage in fetuses with gastroschisis: is it of clinical value? [Am J Obstet Gynecol](#) 1990;163:995-8
54. [Albert A](#), [Julia MV](#), [Morales L](#), et al. Gastroschisis in the partially extraamniotic fetus: experimental study. [J Pediatr Surg](#) 1993;28:656-9.
55. [How HY](#), [Harris BJ](#), [Pietrantonio M](#), et al. Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? [Am J Obstet Gynecol](#) 2000;182:1527-34.
56. [Alsulyman OM](#), [Monteiro H](#), [Ouzounian JG](#), et al. Clinical significance of prenatal ultrasonographic intestinal dilatation in fetuses with gastroschisis. [Am J Obstet Gynecol](#) 1996;175:982-4.
57. [Burc L](#), [Volumenie JL](#), [de Lagausie P](#), et al. Amniotic fluid inflammatory proteins and digestive compounds profile in fetuses with gastroschisis undergoing amnioexchange. [BJOG](#) 2004;111:292-7.
58. [Snyder CL](#). Outcome analysis for gastroschisis. [J Pediatr Surg](#) 1999;34:1253-6.
59. [Aktuğ T](#), [Demir N](#), [Akgür FM](#), et al. Pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. [Obstet Gynecol](#) 1998;91:821-3.
60. [Aktuğ T](#), [Uçan B](#), [Olguner M](#), et al. Amnio-allantoic fluid exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis. III: Determination of the waste products removed by exchange. [Eur J Pediatr Surg](#) 1998;8:326-8.
61. [Aktuğ T](#), [Uçan B](#), [Olguner M](#), et al. Amnio-allantoic fluid exchange for prevention of intestinal damage in gastroschisis II: Effects of exchange performed by using two different solutions. [Eur J Pediatr Surg](#) 1998;8:308-11.
62. [Dommergues M](#), [Ansker Y](#), [Aubry MC](#), et al. Serial transabdominal amnioinfusion in the management of gastroschisis with severe oligohydramnios. [J Pediatr Surg](#) 1996;31:1297-9.

63. [Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al.](#) Influence of amnioinfusion in a model of in utero created gastroschisis in the pregnant ewe. [Fetal Diagn Ther](#) 2000;15:224-8.
64. [Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, et al.](#) Effect of amnioinfusion on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis. [Fetal Diagn Ther](#) 1999;14:152-5.
65. [Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, et al.](#) Transabdominal amnioinfusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. [J Pediatr Surg](#) 2000;35:598-600.
66. [Hakgüder G, Akgür FM, Olguner M, ve ark.](#) İntraamniotik furosemid verilmesi intraamniotik maddelerin klirensini arttırabilir mi? XVIII. Ulusal Çocuk Cerrahisi Kongresinde sunulmuştur. Antalya Ekim 2000.
67. [Brace RA.](#) Fetal blood volume, urine flow, swallowing, and amniotic fluid volume responses to long-term intravascular infusions of saline. [Am J Obstet Gynecol](#) 1989;161:1049-54.
68. [Bianchi A, Dickson AP, Alizai NK.](#) Elective delayed midgut reduction-No anesthesia for gastroschisis: Selection and conversion criteria. [J Pediatr Surg](#) 2002;37:1334-6.
69. [Amoury RA, Beatty EC, Wood WG, et al.](#) Histology of the intestine in human gastroschisis--relationship to intestinal malfunction: dissolution of the "peel" and its ultrastructural characteristics. [J Pediatr Surg](#) 1988;23:950-6.
70. [Akgür FM, Ozdemir T, Olguner M, et al.](#) An experimental study investigating the effects of intraperitoneal human neonatal urine and meconium on rat intestines. [Res Exp Med \(Berl\)](#) 1998;198:207-13.
71. [Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, et.al.](#) The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. [Neurosurgery](#) 1990;26:987-92.
72. [Heffez DS, Aryanpur J, Rotellini NA, et al.](#) Intrauterine repair of experimental surgically created dysraphism. [Neurosurgery](#) 1993;32:1005-10.
73. [Cağlar M, Hakgüder G, Ateş O, et al.](#) Amniotic fluid ferritin as a marker of intestinal damage in gastroschisis: a time course experimental study. [J Pediatr Surg](#) 2007;42:1710-5.

74. [Kleijer WJ](#), [Janse HC](#), [van Diggelen OP](#), et al. Amniotic fluid disaccharidases in the prenatal detection of cystic fibrosis. [Prenat Diagn](#) 1985;5:135-43.
75. [Morin PR](#), [Potier M](#), [Dallaire L](#), et al. Prenatal detection of intestinal obstruction: deficient amniotic fluid disaccharidases in affected fetuses. [Clin Genet](#) 1980;18:217-22.
76. [Abramovich DR](#), [Gray ES](#). Physiologic fetal defecation in midpregnancy. [Obstet Gynecol](#) 1982;60:294-6.
77. [Langer JC](#), [Longaker MT](#), [Crombleholme TM](#), et al. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. I: Effects of amniotic fluid exposure and bowel constriction in a fetal lamb model. [J Pediatr Surg](#) 1989;24:992-7.
78. [Srinathan SK](#), [Langer JC](#), [Blennerhassett MG](#), et al. Etiology of intestinal damage in gastroschisis. III: Morphometric analysis of the smooth muscle and submucosa. [J Pediatr Surg](#) 1995;30:379-83.
79. [Aktuğ T](#), [Hoşgör M](#), [Akgür FM](#), et al. End-results of experimental gastroschisis created by abdominal wall versus umbilical cord defect. [Pediatr Surg Int](#) 1997;12:583-6.
80. [Luton D](#), [De Lagausie P](#), [Guibourdenche J](#), et al. Prognostic factors of prenatally diagnosed gastroschisis. [Fetal Diagn Ther](#) 1997;12:7-14.
81. Per Arne Tollosfrud, Paal Haakonsen Lindenskov. Comparison of Pulmonary and Inflammatory Effects of Lipid- and Water-Soluble Components in Meconium in Newborn Piglets. [Biol Neonate](#) 2003;84:330-337
82. Klück P, Tibboel D, van der Kamp AWM, Molenaar JC: The effect of fetal urine on the development of the bowel gastroschisis. [J Pediatr Surg](#) 1983; 18: 47-50
83. Tanyel FC, Aktuğ T: Impairment of nutrient uptake in rabbit model of gastroschisis. (Letter to the editor). [J Pediatr Surg](#) 1995; 30: 1534
84. Kızılcan F, Karnak I, Tanyel FC, Buyukpamukcu N, et al: In utero defecation of the nondistressed fetus: a roentgen study in the goat. [J Pediatr Surg](#) 1994; 29:1487-90
85. Ciftci AO, Tanyel FC, Ercan MT, Karnak I, et al: In utero defecation by the normal fetus: a radionuclide study in the rabbit. [J Pediatr Surg](#) 1996; 31: 1409-12

86. B Solmaz, O Ateş, G Hakgüder, M Olguner, FM Akgür. Effects of Meconium and Amniotic Fluid on Contractility of Mesenteric Artery. 28. National Pediatric Surgery Congress. İstanbul 2010; Sp:42.
87. Marcia L. Feldkamp, Neil E. Bowles, and Lorenzo D. Botto. AEBP1 Gene Variants in Infants with Gastroschisis. *Birth Defects Research (Part A)* 94:738_742 (2012).
88. Javed Akhtar, Erik D. Skarsgard and the Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Associated malformations and the “hidden mortality” of gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47, 911–916.
89. Lauren A. Weiss, Christina D. Chambers, Vanessa Gonzalez, Lee R. Hagey, and Kenneth Lyons Jones. The Omega-6 Fatty Acid Linoleic Acid is Associated With Risk of Gastroschisis: A Novel Dietary Risk Factor. *Am J Med Genet Part. (2012)* 158A:803–807.
90. 90. Mark Lubinsky. Hypothesis: Estrogen Related Thrombosis Explains the Pathogenesis and Epidemiology of Gastroschisis. *Am J Med Genet Part A. (2012)* 158A:808–811.
91. Robert Bergholz, Thomas Krebs, Katharina Wenke, Thomas Andreas, Bastian Tiemann, Julia Paetzel, Birte Jacobsen, Rebecca Fahje, Carla Schmitz, Oliver Mann, Beate Roth, Birgit Appl, Kurt Hecher. Fetoscopic management of gastroschisis in a lamb model. *Surg Endosc* (2012) 26:1412–1416.
92. Luc A.J. Roelofs, Paul J. Geutjes, Christina A. Hulsbergen-van de Kaa, Alex J. Eggink, Toin H. van Kuppevelt, Willeke F. Daamenc, A. Jane Crevels, Paul P. van den Berg, Wout F. J. Feitz, René M. H. Wijnen. Prenatal coverage of experimental gastroschisis with a collagen scaffold to protect the bowel. *Journal of Pediatric Surgery* (2013) 48, 516–524.

EKLER



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

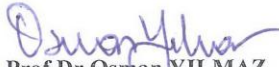
35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234
http://deu.edu.tr/Ideneyetik/

Toplantı No : 07/13/2012
Toplantı Tarihi : 27 Temmuz 2012

Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı'na

41/2012 Protokol No'lu; Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Mustafa OLGUNER'in yürütücüsü olduğu "Mekonyumun su fazı ve yağ fazının mazenterik arter kontraktilitesi üzerine etkisi" isimli projede; HADMEK'ten gelen cevabi yazıda bildirildiği üzere, araştırmada kullanacağınız bahse konu yumurta yönetmelikte yer alan "hayvan" tanımına uymadığı için Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul onayına gerek bulunmamaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı


Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı

Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye (Topl.katılmadı)


Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye

Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU


Üye

Prof.Dr.Hüseyin BASKIN
Üye
(topl.katılmadı)

Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye(Topl.katılmadı)

Prof.Dr.Gülgin OKTAY
Üye (Topl.katılmadı)

Prof.Dr.Turna İLKNUR
Üye


Prof.Dr.Şermin GENÇ
Üye

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye (Topl.katılmadı)

Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye (Topl.katılmadı)

Vtr.Hekim Adnan SERPEN
Üye

Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU
Üye


Zehra KINAM
Üye

Hatice İgce

Kimden: "Osman Yılmaz" <osman.yilmaz@deu.edu.tr>
Kime: "Hatice İGCI" <hatice.igci@deu.edu.tr>
Gönderme tarihi: 25 Temmuz 2012 Çarşamba 13:13
Konu: FW: etik kurul

From: HADMEK [mailto:hadmek@ormansu.gov.tr]
Sent: Wednesday, July 25, 2012 11:41 AM
To: osman.yilmaz@deu.edu.tr
Subject: etik kurul

Sayın Prof. Dr. Osman YILMAZ;

29.06.2012 tarih ve 8 sayılı yazınızda; hayvn deneyleri yerel etik kurulunda onaylanacak projeler içinde gelişiminin 18. günündeki dömlü tavuk yumurtası üzerinde yapılacak araştırmanın etik kurul tarafından değerlendirilmesi için görüşlerimize ihtiyaç duyulmuştur.

Söz konusu konu Hayvan Deneyleri Etik Kurulların Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik'te Tanımlar kısmında;

Hayvan: Serbest yaşayan larva biçimleri ve/veya çoğalan larva biçimleri dahil, ancak cenin ya da embriyo biçimleri hariç, insan olmayan herhangi bir omurgalı canlıyı,

Bu kapsamda araştırmada kullanacağınız bahse konu yumurta yönetmelikte yer alan "hayvan" tanımına uymadığı için etik kurul onayına gerek bulunmamaktadır.

Saygılarımızla

T.C. ORMAN VE SU İŞLERİ BAKANLIĞI
DOĞA KORUMA VE MİLLİ PARKLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
YABAN HAYATI DAİRE BAŞKANLIĞI
HAYVANLARI KORUMA ŞUBE MÜDÜRLÜĞÜ

Orman ve Su İşleri Bakanlığı
Sığirtözü 14/E ANKARA
(0312) 207 50 00

17.09.2012