



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**NİTROFEN VERİLEN GEBE RATLARDA, YAVRU RATLARDA OLUŞACAK
KONJENİTAL DİYAFRAM HERNİSİNİN VE FETAL AKCİĞER HASARININ
ENGELLENMESİNDE TİROTROPİN SALGILATTIRICI HORMON,
GLUKOKORTİKOİD VE İNSÜLİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.AYŞE BAHAR ÖNAKSOY

SAMSUN-2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bilgi ve tecrübesiyle meslek yaşantıma önemli katkılarda bulunan, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum, tezimin tasarlanma ve yürütülme aşamalarında yol gösterici olan değerli hocam Doç. Dr. Ünal BIÇAKCI'ya,

Bana farklı açıdan bakmayı öğreten, yenilikçi bakışı ile örnek aldığım hocalarım Prof. Dr. Ender Arıtürk ve Prof. Dr. Ferit Bernay'a,

Kıymetli tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Prof. Dr. Burak TANDER , Prof. Dr. Rıza RIZALAR ve Doç. Dr. Mithat Günaydın'a,

Üzerimde büyük emeği olan, uzmanlık eğitimimin sonunda dahi her gün yeni şeyler öğrendiğim önce kıdemlim sonra hocam olan Uzman Dr. Dilek DEMİREL'E,

Eğitimim boyunca bana her açıdan yardımcı olan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek aldığım, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve samimiyetlerinden dolayı değerli abilerim Uzman Dr. Beytullah YAĞIZ'a ve Uzman Dr. Yaşar ISSI'ya,

Kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Uzman Dr. Öğünç APAYDIN'a,

Tezimi yapmamda büyük yardımları olan Prof. Dr. Yurdanur Süllü ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, Prof. Dr. Murat Fındık ve Doç. Dr. Dilek Güvenç ve OMÜ veterinerlik fakültesi çalışanlarına,

Uzun süren asistanlık sürecinde; umutlarımızı, sevinçlerimizi, acılarımızı, kısaca hayata dair her şeyi paylaştığımız birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım Dr. Sertaç Hancıoğlu ve Dr. Ezgi GÜN SOYTÜRK'e, tüm Çocuk Cerrahisi Servis, Poliklinik, Ameliyathane çalışanlarına,

Sevgisini her zaman sonsuz hissettirmiş olan anneannem Mukadder Çolak'a , bendeki her malzemeyi özenle dokumaya çalışmış olan ilkokul öğretmenin Sayın Aysun Coşkun'a, her an yanımda olan ablam Kamer Önaksoy Özoglu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada gebe ratlarda deneysel olarak nitrofen verilerek doğacak yavru ratlarda oluşan diyafram hernisinin gruplarda gebeye verilen TRH,insülin ve glukokortikoidin diyafram hernisinin ve akciğer hipoplazisinin engellenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 5 adet dişi rat 5 adet erkek rat ile 24 saat aynı kafeste bulunduruldu. Postcoital 24. Saatte vajinal smear elde edilerek koyu renkli salgının görülmesi gebelik ihtimalini desteklemektedir. Grup1; ilaç verilmedi, grup 2 ;9. günde oral gavaj ile nitrofen verildi,grup 3;9. günde oral gavaj ile nitrofen verildi 19. günde intraperitoneal TRH verildi,grup4;9. Günde nitrofen verildi 19.günde intraperitoneal glukokortikoid verildi,grup5 ;9. Günde nitrofen verildi 19.günde intraperitoneal insülin verildi ve doğan ratlarda APGAR skorlaması yapılarak ötenazi sonrası bilateral anterior torakotomi median sternatomi ile torakal kavite görülerek diyafram defekti değerlendirildi,çıkartılan akciğerler hassas terazi ile tartıldı %10 luk formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra alveol ve bronş sayımı yapıldı.

BULGULAR: APGAR skoru değerlendirildiğinde en olumlu sonuç insülin ajanından alındı. Akciğer ağırlıkları değerlendirildiğinde sham grubuna en yakın değer insülin verilen grupta görüldü. Diyafram defekti nitrofen verilen grupta %71 iken diyafram defektinin en az olduğu grup trh verilen grup olarak görüldü.Alveol ve bronş sayımı yapıldığında sham grubundan daha çok bronş ve alveol sayısı elde edilen grup insülinin kullanıldığı grup oldu.

SONUÇ:Bu çalışmada insülin akciğer gelişimi açısından en olumlu sonuç alınan ajan olmuştur.Fakat diyafram defektinin engellenmesinde en iyi sonuç TRH verilen grupta alınmıştır.

ANAHTAR KELİMELELER: Diyafram hernisi,nitrofen,insülin,TRH,deksametazon

ABSTRACT

AIM: In this study, diaphragmatic hernia which occurs in puppies born to give birth, TRH given to pregnancy, insulin and glucocorticoids, diaphragmatic hernia and to prevent the formation of lung hypoplasia.

MATERIAL AND METHOD: Five female rats were housed in the same cage with male rats for 24 hours. Postcoital 24, vaginal smear was obtained at 24th hour and a dark colored epidemic was observed to support pregnancy possibility. Group 1; no medicine, group 2; 9, daily oral gavage with nitrophenol, group 3; 9, daily oral gavage with nitrophenol 19, daily intraperitoneal given TRH, group 4; 9, daily oral gavage with nitrophenol 19, daily intraperitoneal given glucocorticoid, group 5; 9, daily oral gavage with nitrophenol 19, daily intraperitoneal given insulin. After euthanasia bilateral anterior thoracotomy, median sternotomy and thoracic cavity will be used to evaluate the diaphragm defect. The extracted lungs will be evaluated with alveolar and bronchial counts after detection in 10% formalin solution to measure lungs with sensitive scales.

RESULTS: When the APGAR score was evaluated, it was found that the most favorable response was given by insulin. When the lung weights were evaluated, the other insulin group nearest to the sham group was obtained. The diaphragm defect was 71% in the nitrophenol group and the best response was in the group given TRH. Group, bronchial and alveolar numbers were obtained from the group was seen as the group given insulin.

CONCLUSION: In this study, insulin was the best drug for treatment in terms of lung development. But in the prevention of diaphragmatic deficit, we were the best result in the group given TRH.

KEY WORDS: Diaphragm hernia, nitrophenol, insulin, TRH, dexamethasone.

KISALTMALAR

TRH :Tiotropin Salgılatıcı Hormon.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	III
KISALTMALAR	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Akciğer ve Diyafram Embriyolojisi.....	2
2.1.1. Bronşların, Akciğerlerin ve Diyaframın Embriyolojisi	2
2.1.2. Respiratuar Sistem Histolojisi ve Hücre Biyolojisi	3
2.1.2.1.Segmental Bronşlar	3
2.1.2.2. Bronşiyoller.....	3
2.1.2.3.Terminal Bronşiyoller.....	3
2.1.2.4.Respiratuar Bronşiyoller	3
2.2.Akciğer ve Diyafram Anatomisi	4
2.2.1. Plevra.....	4
2.2.2. Akciğerler	5
2.2.3.Segmental Bronşlar	6
2.2.4. Diyafram	6
2.2.5. Diyaframdaki Açıklıklar	7
2.3.Diyafram Hernisi.....	8
2.4. Araştırmada Kullanılacak Ajanlar	9
2.4.1. Nitrofen	9
2.4.2.TRH.....	9
2.4.3. Deksametazon	10
2.4.4. Uzun Etkili İnsülin	11
3.GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1.Deney Grupları:	14
3.2.Apgar Skoru	15
3.3. Diyafram Defekti.....	18
3.4. Akciğer Ağırlıkları.....	18
3.5.Alveol Ve Bronş Sayısı.....	20
4.BULGULAR.....	27

5.TARTIŞMA	28
6.SONUÇLAR	30
7. KAYNAKLAR	31



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Akciğer anatomisi	3
Şekil 2 : Diyafram anatomisi	6
Şekil 3: Gebe ratlarda sezaryen ile elde edilen yavru ratlar.	16
Şekil 4: Yavru ratlardan elde edilen akciğerlerin görüntüleri.	22
Şekil 5: İnsülin ve nitrofen verilen ratlarda mikroskobik görüntü	25
Şekil 6: İnsülin ve nitrofen verilen ratlarda mikroskobik görüntü	26
Şekil 7: Deksametazon ve nitrofen verilen ratlarda mikroskobik görüntü	27
Şekil 8 : TRH ve nitrofen verilen ratlarda mikroskobik görüntü	28
Şekil 9 : Nitrofen verilen ratlarda mikroskopik görüntü	29

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Deney gruplarını gruptaki gebe ve yavru sayısını gösteren tablo	15
Tablo 2: Apgar skoru.	17
Tablo 3: Apgar skoru değerleri.	18
Tablo 4: Konjenital diyafram hernisinin adeti ve oranı.	19
Tablo 5: Akciğerlerin ağırlıkları ve ortalama ağırlıkları.	21
Tablo 6: Bronş ,alveol sayısı ve ortalamaları.	24

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital diyafram hernisi karın içi organların fetal dönemde diyaframın posterolateralindeki defektin toraks boşluğuna geçmiş olmasıdır.Konjenital diyafram hernisi her 5000 canlı ve her 2000 ölü doğumda bir görülür. Defektin genişliği küçük veya bütün diyaframı içine alacak kadar büyük olabilir. Defektin kenarlarında ,posteromedialde üzerinde peritonla örtülü ince bir kas tabakası vardır. Olguların % 20 sinde plevra ve peritondan oluşmuş bir herni kesesi mevcuttur. Bebeklerin bir bölümü doğar doğmaz çok ciddi bir solunum sıkıntısı (siyanoz,takipne ve sternal çekilme) içine girerler.Bebeklerin bir bölümünde ise bu tip şikayetler dakikalar veya saatler sonra ortaya çıkar. Fizik muayenede bebeğin karnının çökük,toraksın anteroposterior çapının artmış olduğu görülür. Herninin olduğu tarafta solunum sesleri yoktur veya azalmıştır.Konjenital diyafram hernisinin tanısı toraks ve batını içine alan bir direkt grafide,batın boşluğunda barsak gazlarının azalmış olması ve toraks boşluğunda içinde gaz dolu barsak halkalarının görülmesiyle doğrulanır. Diyafram sınırı seçilemiyordur,mediasten karşı tarafa kaymıştır ve aynı tarafta küçük bir akciğer alanı görülmektedir. Konjenital diyafram hernisinin mortalitesi bütün modern bakım imkanlarına rağmen hala çok yüksektir.Bu yüksek mortalitenin nedeninin akciğer hipoplazisi ve buna bağlı pulmoner hipertansiyon olduğuna inanılmaktadır.(6)

Çocuklarda konjenital diyafram hernisi ve buna bağlı gelişen akciğer hipoplazisi önemli bir sorundur. Bu sorunu incelemek ve anne karnında bu patolojiye çözüm bulmak için deneysel olarak gebe ratlara gebelik esnasında çeşitli ajanlar verilerek diyafram hernisi oluşumunun engellenmesi amaçlandı.Yapılan çalışmalarda gebe ratlara verilen nitrofen isimli kimyasal maddenin diyafram kusurları oluşturduğu tespit edildi . Deneysel olarak oluşturulacak olan diyafram hernisi ve akciğer hipoplazisine gebelik esnasında verilen TRH,insülin ve glukokortikoidin ne kadar engel olabileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Akciğer ve Diyafram Embriyolojisi

2.1.1. Bronşların, Akciğerlerin ve Diyaframın Embriyolojisi

Laringotrakeal tüpün kaudal ucundan gelişen akciğer tomurcuğu dördüncü haftada bronş tomurcukları olarak adlandırılan iki ayrı keseye ayrılır. Splanknik mezenkim bronkiyal tomurcukları çevreler ve bunlarla birlikte ,primer ve sekonder bronşlarına farklılaşır.Beşinci haftada primer bronşların başlangıç biçimini oluşturmak için her bir bronş tomurcuğunun trakea ile bağlantısı genişleme gösterir ve böylece primer bronşlar oluşur.Embriyonun sağ primer bronşu soldakinden hafifçe daha büyüktür ve daha dikey konumda yerleşmiştir. Embriyolojik süreçteki bu durum yetişkenlerde de değişmeden kalır. Yedinci haftada tersiyer bronşlar oluşmaya başlar ve sayıları sağ akciğerde on ,sol akciğerde ise sekiz veya dokuzdur. Respiratuar bronşiyoller yirmidördüncü haftada oluşmuştur.

Akciğerlerin olgunlaşması dört evreye ayrılır,

- *Psödoglandular evre(5.hafta-17. Hafta)
- *Kanaliküler evre (16. Hafta-25. Hafta)
- *Terminal evre(24. Hafta -doğuma kadar)
- *Alveolar evre(geç fetal evreden çocuklua kadar)

Çalışmamızda da olduğu gibi konjenital diyafram hernisi olan bebeklerde akciğerler normal gelişemezler. Çünkü anormal biçimde konumlanmış karın organlarının basısına maruz kalırlar ve akciğer hipoplazisi ortaya çıkar(1).

Diyafram dört ayrı embriyolojik oluşumdan gelişen bir yapıdır.

- *Septum transversum
- *Plevra peritoneal zarlar
- *Özefagusun dorsal mezenteri
- *Vücut dış yan duvarlarından içeri doğru gelişen kaslar

Diyafram göğüs ve karın boşluklarını birbirinden ayıran muskulotendinöz yapıda kubbe şeklinde bir oluşumdur. Diyafram embriyolojisi karmaşık bir süreç olduğundan konjenital kusurlarla şekillenebilir. Diyaframın en sık görülen anomalisi diyaframın posterolateral kısmının gelişim kusuru olan bochdalek hernisidir(2).

2.1.2. Respiratuar Sistem Histolojisi ve Hücre Biyolojisi

2.1.2.1.Segmental Bronşlar

Bronş ve trakea arasındaki ayırt edici özellik trakea da hyalin kıkırdak halkaları mevcutken bronşlarda bu kıkırdak halkalarının yerine düzensiz şekilli kıkırdak plaklar bulunmaktadır.Primer bronşlar kıkırdak halkaları tarafından çepeçevre sarılırken sekonder ve tersiyer bronşlarda bu kuşatılma yoktur küçük kıkırdak plaklarla desteklenir. Bronşların örtücü epitel yapısı ;yalancı çok katlı silindirik epitel ve mukus salgılayan goblet hücrelerinden oluşmaktadır. Lamina propria bir kat kesintili fakat sirküler düz kas ile düzenlenerek içinde epitel yüzeyine kanal ile boşaltılan serömüköz bezler bulundurur(4).

2.1.2.2. Bronşiyoller

Bronşiyoller bezlerden ve kıkırdak dokudan fakirdir fakat ilk bölümlerinde goblet hücresi bulunabilir ve yalancı çok katlı silli silindirik epitelin yüksekliği azalmaya başlar ve sonunda basit silindirikten silli kuboidale dönüşür. Lamina propriya elastik kollajen lifler ve düz kaslardan meydana gelir(3).

2.1.2.3.Terminal Bronşiyoller

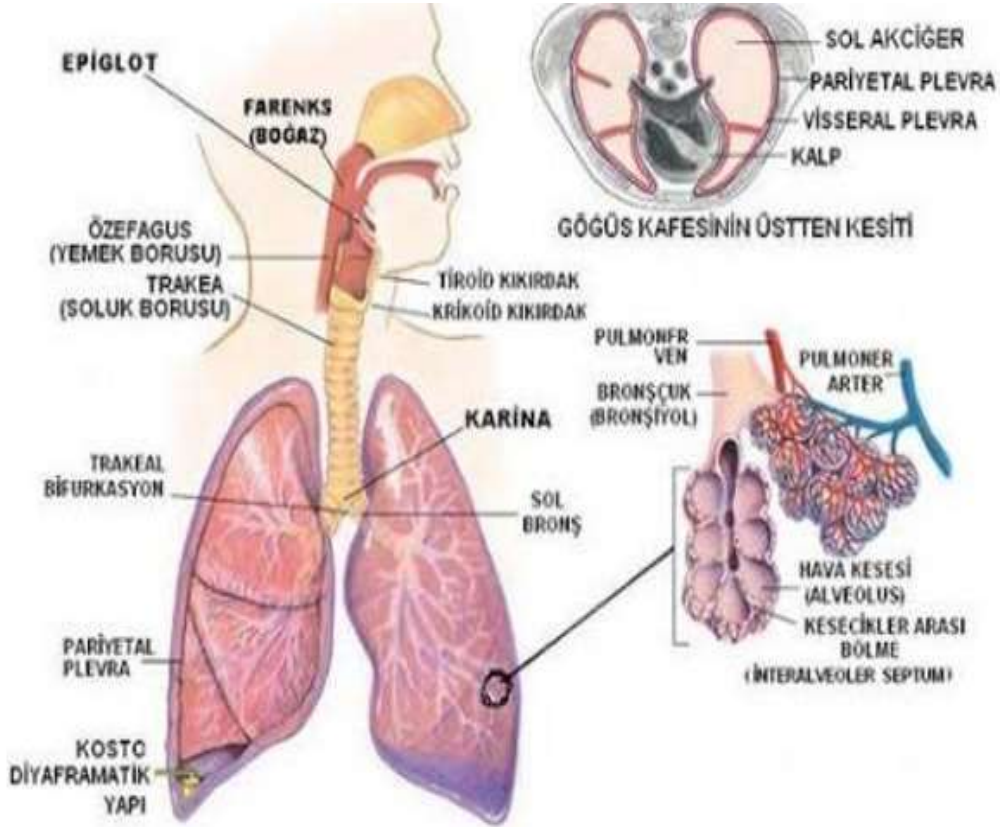
Terminal bronşiyoller bir kat silli kübik epitel döşenerek clara hücreleri ile desteklenmiştir.

2.1.2.4.Respiratuar Bronşiyoller

Respiratuar bronşiyol mukozası terminal bronşiyollerle benzerdir. Tek fark terminal bronşiyoldeki silli kübik epitel respiratuar bronşiyolde yerini devamsız tip1 alveoler hücrelere bırakır(3).

2.2.Akciğer ve Diyafram Anatomisi

Torakal kavite organları;transvers kesitte toraks kavitesi kostaların eklemle birleştiği torasik kolumna vertebralis ile içeri doğru girintilenmiştir. Toraks kavitesi üç kompartmana ayrılır;



Şekil 1:Akciğer anatomisi

-Lateral kompartman;sağ sol akciğerle

-Santral kompartman;mediastinum kalp trakeanın torasik bölümü,büyük damarların torasik bölümü,özefagus,timüs(4).

2.2.1. Plevra

Her bir akciğer birbiriyle devam eden iki membran ile örtülmüştür. Bu membran akciğerin yüzeyini saran visseral ve kaviteyi örten seröz plevral kesedir. Pariyetal visseral plevra radix pulmones çevresi boyunca birbiriyle devam ederler.

2.2.2. Akciğerler

Akciğerler kan ve solunum havasındaki gaz alışverişini gerçekleştiren bir çift organdır. Akciğerin en üst tepesine apex pulmonis, diyafram üzerine oturan geniş, konkav tabanına da basis pulmonis denir. Akciğerle üç yüze sahiptir. Toraks duvarına komşu olan facies costalis olarak adlandırılır, diyaframa oturan yüze facies diaphragmatica birbirlerine bakan yüze facies mediastinalis denir. Mediastinal yüzde mediastinal yapılara ait iz ve oluklar akciğere girip çıkan oluşumlar ile hilum pulmonalis yer alır. Akciğerin yüzlerinin birleştiği noktalarda 3 kenar ortaya çıkmıştır. Anteriorda costalislerin facies mediastinalis ile birleştiği kenar margo anterior sol akciğerde incisura cardiaca olarak adlandırılan bir çıkıntıya sahiptir. Facies diaphragmatica mediastinalis ile costalisler arasında margo inferior oluşur. Pulmonalesin columna vertebralisin iki yanında uzanan longitudinal olarak yükselen margo posterior (vertebralis) dir. Akciğerleri loblara ayıran yarıklar mevcuttur. Sağ akciğerde 2 sol akciğerde 1 fissür mevcuttur (9).

Sağ akciğer fissura obliqua ve fissura horizontalis ile 3 loba ayrılır.

Fissürlerin oluşturduğu lobların birbirine bakan yüzlerine facies interlobaris denir. Sol akciğerin incisura cardiaca doğru uzanan bölümüne lingua pulmonalis sinistri olarak adlandırılır. (10)

Radix pulmonis: Akciğer hilusuna giren çıkan tüm yapılar radix (pediculus) pulmonis'dir. Bu yapının içinden ;

- bronchus principalis
- A. Pulmonales
- Vv. Pulmonales
- V.etr. branchialis
- plex. pulmonis'e ait sinirler
- bronkopulmoner lenf düğümleri (9)

2.2.3.Segmental Bronşlar

Trakea 'da ayrılan primer bronşlar akciğer loblarına giden sekonder bronşları ,lober bronşlarda akciğer segmentlerine giden tersiyer bronşları meydana getirir.Tersiyer bronşların havalandırdığı akciğer segmentlerinin kandise ait sinir,arter,ven ve bronşu ile beraber bronchopulmonalis olarak nitelendirilir.Her bir akciğerde 10 ar adet bronchopulmoner segment bulunur(10).

2.2.4. Diyafram

Karın ve göğüs kavitelerini birbirinden ayıran muskulotendinöz yapıdır. Tendinöz bölümü septum transversumdan periferik muskuler bölümü 3,4,5 servikal myotomlardan köken alır.

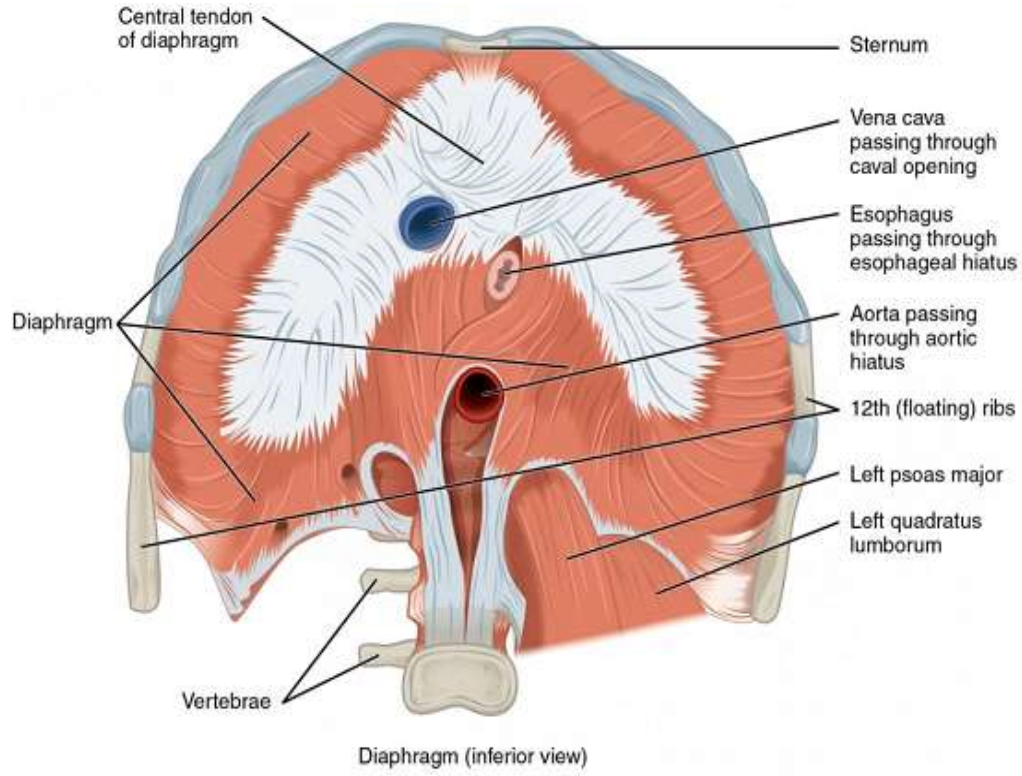
3 bölüme ayrılır;

*Pars Lumbalis:3.4. lumbal vertebra hizasından lig. Arcuatum mediale ve laterale ile başlayarak diyaframın medial parçasını oluşturur.

*Pars Costalis:Diyaframın kubbesini oluşturan ve son 6 kosta ve komşuluğundaki os costadan başlayan muskuler bölümdür. Diyaframın en geniş bölümünü oluşturu

*Pars Sternalis:Processus xiphodeusun arka yüzünden başlar.

Larrey açıklığı adında (trigonum sternocostale) pars sternalis ile pars costalis arasında bir açıklık bulunur. Diyafram fitıklarının sol tarafta sağa göre daha fazla ortaya çıkmasının nedeni bu açıklıktır(4).



Şekil 2: Diyafram anatomisi

2.2.5. Diyaframdaki Açıklıklar

1)Hiatus Aorticus: T 12 düzeyindedir. İçinden aorta,ductus thoracicus ve v. Azygos geçer.

2)Hiatus Oesophagus:T10 düzeyindedir. İçinden özefagus,ductus vagalis ve sol gastrik damarların özefagusu dalları geçer.

3)Foramen venae cavae: T8 düzeyinde orta hattın sağında yer alır. V cava inferior sağ n. Phrenicus terminal dalları ve lenf damarları geçer.

Diyaframın innervasyonu;motor ve duyuşal innervasyonu n. phrenicuslar (c3-c5) tarafından sağlanır. Periferik bölümlerinin innervasyonu alt intercostal sinir sağlar(10).

2.3.Diyafram Hernisi

Sıklık;1/2000-1/5000 canlı doğumda bir bebekte ortaya çıktığı bildirilmektedir(5).

Etyoloji:Normal şartlarda embriyoda 8. haftada plevraperitoneal kapanmasında gecikme sonucu ortaya çıktığı şeklinde özetlenebilir(5).Bu durum gebeliğin 10. 12. Haftasında barsağın extraçölemik fazında gelişmekte olan gastrointestinal yola dönüşümü anormal olarak barsağın plevral boşluk içene doğru yol almasına dolayısıyla herniasyonuna imkan tanır(6).

Akciğerler 4-16. Haftalarda matür hale gelmesi nedeniyle batın organlarının basısı sonucu hipoplazik kaldığı ileri sürülmektedir fakat bu durum karşı akciğer hipoplazisini açıklayamadığından primer nedenin akciğer dokusunun yetersiz gelişmesi olabileceği düşünülmüştür..Etyolojide nitrofen,Avitamini eksikliği,kinin,talidomid bulunmaktadır(5). Diyafram hernisi trizomi 18,45 X0 ve 27.kromozomun kısa kolunun delesyonu,Beckwith

Wiedemann,Rubella,Goldenhar,Pierre Rabin sendromları ile birlikte olabilir(6).

Patolojik Anatomi:Diyafram hernileri posterolateral defekt (bochdalek) veya retrosternal defekt (morgagni) yolu ile iki tip olarak görülür.%98 'i bochdalek tipindedir ve bunların %90 'ında defekt diyaframın solundadır(6).Soldaki defektten kolon,ince barsak ,mide dalak,KC sol lobu,sağdaki defektten ise en sık KC herniye olur. Herniasyonun olduğu taraftaki akciğerdeki hava yollarında ve kan dolaşımında yetersizlik mevcuttur,buna benzer bulgular hemen hemen karşı akciğerde de mevcuttur(5).

Klinik Bulgular:Klinik bulgular akciğerdeki yetersizliğin derecesine göre perinatal erken mortaliteden basit solunum yolu enfeksiyonunun andıran bulgulara kadar değişkenlik göstererek şekillenir. Fizik muayenede batın çöktür kayık karın mevcuttur. Herniasyona bağlı trakeal deviasyon mevcut kalp tepe atımı karşı tarafta alınır,herni tarafında barsak sesleri alınır.Küçük çaplı bochdalek hernilerinde ve morgagninin substernal hernilerinde hafif düzeyde respiratuar distress

sendromu, beslenme sorunları olabileceği gibi bazen tamamen asemptomatik olabilir ve insidental tespit edilebilir(5).

Tanı: Ultrasonografik çalışmalarla değerlendirilir. Ultrasonografide polihidroamnios da mevcut olabilir(6). Doğumdan hemen sonra tanı akciğer grafinde barsakların görünmesiyle konur.(5)

Tedavi: Tedavi cerrahidir.

2.4. Araştırmada Kullanılacak Ajanlar

2.4.1. Nitrofen

Nitrofen(2,4 dichlorophenyl 4-nitrophenyl ether)difenil eter sınıfının bir üyesi olan herbisittir. Yapılan çalışmalarda nitrofen Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı(IARC) tarafından 2B grubu kanserojen olarak kabul edilmiştir(38).Yapılan çalışmalarda nitrofenin gebe ratlara gavaj yolu ile verildiğinde doğacak olan ratlarda akciğer hipoplazisi geliştiği görülmüştür(1-16).Yapılan çalışmalarda gebelikte nitrofen verilmiş ve doğmuş ratlarda konjenital diyafram hernisinin oluşma oranı %60,2(4),%59(25),%54(26) bulunmuştur.

Nitrofenin akciğer vb. vücudun önde gelen organlarının gelişimini engelleme mekanizması yapılan çalışmalarda fetüste tiroid hormonu düzeyini azaltması dolayısıyla olduğu görülmüştür(29-39).

2.4.2. TRH

Hipofiz/tiroid sistemi fonksiyonunun incelenmesinde tiroid stimulan hormon testi uygulamasında kullanılır. Hipotalamus tarafından sentez edilir ön hipofizden TSH ve prolaktin salınımını düzenler(28)..

Kontrendikasyonları:Unstabil anjina pektorisli ,akut kardiyak enfarktüsülü ve ciddi bronşiyol obstrüksiyonlu hastalarda trh kullanılmamalıdır.

Uyarılar: Levotroksin terapisinde ,serumdaki tiroid hormon konsantrasyonunun belirlenmesi için TSH testinden 24 saat önce ilaç kesilmelidir.TSH değerinin

belirlenmesi için tanımlanan zaman aralıklarına uyulmazsa tiroid fonksiyonu yanlış değerlendirilebilir. TSH testi hipofiz adenomunun büyümesi ve apopleksisinin sonucu ortaya çıkmıştır.Çalışmamızda gebe rata verilen TRH' nın yavruda nitrofen ile oluşturulacağı öngörülen diyafram hernisinin ve akciğer hipoplazisini ne kadar önleyebileceği araştırılmaktadır(7).

Tiroid hormonları surfaktan sentezini düzenleyerek akciğer gelişimini destekler. Respiratuar distress sendromu gelişen bebeklerin kord kanında tiroid hormon düzeyleri normalden daha düşük bulunmuştur.Riskli gebeliklerde amnion sıvısına tiroid hormon enjeksiyonu yapılması akciğer gelişimini hızlandırdığı görülmüştür. Tip II pnömositlerde T3 hormonu için reseptörler bulunmaktadır.Hipotiroidizmlı bebeklerde tip II pnömositlerin gelişiminin daha geri olduğu görülmüştür. Tiroid hormonu tedavisi ile kolinin fosfotidilkoline katılımı ,protein ve yağ asidi sentezinin artışı ile akciğerin mekaniği düzelir .

Süfaktan miktarı düzelir ancak tiroid hormonları süfaktan proteininin arttırmaz .(42).

2.4.3. Deksametazon

Kortikoid ihtiyacı olan tüm sistemik hastalıklarda kullanılır. Öncelikle ;artrit,romatizmal ateş,eczema ,nörodermatit,atopik dermatit ,hepatit,lösemi,nefrotik sendrom ve bazı göz hastalıklarında kullanılır.

Kontrendikasyonları: Osteoporoz,mide ve barsak ülserleri,suçiçeği,amip,herpes simpleks,mantar enfeksiyonları gibi hastalıklarda kontrendikedir.

Uyarılar ve Önlemler:Gebeliğin ilk üç ayında sadece kesin bir endikasyonda endüşük dozda ve kısa sürede yapılmalıdır. Tansiyonda,KRY 'de,mide ve duedenum ülserlerinde dikkatli kullanılmalıdır.

Yan etkiler: Yüksek dozlarda kullanıldığında cushingoid görünüm,diabetes mellitus,osteoporoz,seksüel fonksiyon bozukluğu ,vaskülit adrenal kortekste atrofi,mide ülseri,enfeksiyon eğiliminde artış,tromboz riskinde artış,immün sistemde baskılanma ,çocuklarda büyüme gelişme geriliği,katarakt,ruhsal bozukluklar görülebilir. Çalışmamızda gebe rata verilen deksametazonun yavruda nitrofen ile oluşturulacağı

öngörülen diyafram hernisinin ve akciğer hipoplazisini ne kadar önleyebileceği araştırılmaktadır(8).

Antenatal kortikosteroid uygulamalarında betametazon ve deksametazon kullanılmaktadır.Çünkü bu iki molekül plasentayı geçmekte ve fetal akciğere ulaşabilmektedir. Yapılan çalışmalarda iki molekülün respiratuar distress sendromunu önlemedeki etkinlikleri birbirine yakın bulunmuştur.Tavşanlarda yapılan çalışmalarda betametazonun pulmoner sürfaktan üretimini artırıcı etkiye sahip olduğu bunu fetal akciğerdeki elastin miktarını arttırarak ve hava boşluğunda protein sızıntısını azaltarak sağladığı ortaya çıkmıştır.Bir diğer çalışmada hava yolu epiteli ve pulmoner mezenşimal fibroblastların etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir(41).

2.4.4. Uzun Etkili İnsülin

Tüm diabetes mellituslu hastalarda kullanılır. Görünüm berraktır,etkisi 1-2 saat içinde başlar. Kanda devamlı aynı seviyede bulunur. Etki süresi 24 h dir.

Kontrendikasyonları: Hipoglisemide kesinlikle kullanılmamalıdır.

Uyarılar ve Önlemler:Yemek öğünü atlandığında fazla insülin enjekte edildiğinde yada her zamankinden daha fazla efor harcandığında hipoglisemi adı verilen insülin reaksiyonu gelişir. Bu reaksiyon soğuk terleme ,titreme,sinirlilik ,çarpıntı ile başlar. Şekerli gıda verildiğinde şikayetlerde dramatik iyileşme olur.Ciddi hipoglisemiye müdahale edilmezse geçici yada kalıcı beyin hasarı gelişebilir hatta ölüme sonuçlanabilir.Gereğinden daha az insülin kullanılırsa diabetik ketoasidoz gelişir. İnsülin plasentadan geçmez ,emzirme açısından hiçbir riski yoktur.Glukoz plasentadan kolaylıkla geçerek fetal pankreastan insülin salgılanmasına neden olur.

Yan Etkiler: Nadiren lokal aşırı duyarlılık reaksiyonları ve aynı bölgeye sık enjeksiyon yapılması ile lipohipertrofiye yol açabilir(8).

Diyabetik anne çocuklarında respiratuar distress sendom sıklığı artmıştır. Glukoz plasentadan serbestçe geçerek fetal pankreasın daha fazla insülin yapmasına neden olur.Hayvan deneylerinde streptozosin alloksan vb verilerek diyabet oluşturulmuş ve akciğer gelişiminin geciktiği,alveol gelişiminin zorlaştığı epitelin farklılaşma sürecinin

tamamlanamadığı ve tip II pnömositlerdeki lameller cisimciklerin hücre içinde biriktiği görülmüştür. Lesitin, fosfatidilkolin ve fosfatidilgliserol sentezinin azaldığı ve sürfaktan aktivitesinin azaldığı görülmüştür. Bu etkilerden bir kısmı kortizolün sürfaktan üzerindeki olumlu etkilerinin insülin tarafından yok edilmesine bağlı olabilir. Maternal diyabetin kontrolü fetal akciğer gelişimini normalleştirmektedir(42).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Etik kurulundan 20.09.2016 tarihinde onay alınarak başlanmıştır. Proje Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.TIP.1904.16.013 proje numarası ile desteklenmiştir.Proje kapsamında çalışmada kullanılan denekler ,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde temin edilmiştir. Cerrahi İşlemler ,Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde,mikroskopik incelemeler Ondokuz Mayıs Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tamamlanmıştır.

Çalışmamızda öncelikle gebe ratlar takip edildi. Rat östrus siklusu ortalama 4-5 gün sürmektedir.Östrus siklusu laboratuvar kolonilerinde mevsimden bağımsız olarak yıl boyu sürmektedir.Ratlarda reproduktif performansı artırma amaçlı olarak östrus döneminin saptanması için bir çok yöntem kullanılmaktadır. Önemli yöntemler arasında davranışsal değişimlerin gözlenmesi,vajinal sitolojik bakı,vajinanın elektrik iletkenliğinin ölçülmesi sayılabilir(35). Östrusun süresi 9-15 saat sürmekte ve dişinin erkeği kabul ettiği dönem olarak tanımlanmaktadır.Vajinal sitolojik bakı östrus siklusu döneminin saptanmasında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Etkili bir saptama için vajinal sitolojik örneklerin gün boyunca aynı saatte alınması gerekmektedir. Çiftleşme zamanının saptanması için pratikte en çok kullanılan yöntem koyu renk bir kağıdın çiftleşme kafesinin altına yerleştirilmesidir. Postcoital 12-24 saatlerde vajinal tıkaçın atılmasına dair bulgular koyu renkli kağıt üzerinde saptanabilir. Diğer bir metod erkek ve dişiye östrus gününün sabahı 2 saatliğine aynı kafese koymaktır. Vajinal smear'de sperm saptanması ile gebelik arasında %90-94 korelasyon saptanmıştır.(24)

Ratların solunum sisteminin gelişimi ,ön bağırsağın anterior kısmından longitudinal olarak iki tüpe ayrılması ile başlar.

Ön bağırsağın tüplere ayrılması ratlarda 9. güne tekabül ederken insanlarda 28. güne tekabül etmektedir.

Ön bağırsağın ventrali laringotrakeal oluk olarak şekillenir. Bu oluk dışarı doğru büyür ve önbağırsaktan ayrılır. Trakea özefajial oluklar şekillenir ve oluklar birleşerek

trakea özefagial septumu oluşturur.İki septum kaynaşır ve birbirinden ayrılan tüpler özefagus ve trakayı oluşturur(41).

Deneysel çalışmada 5 adet gebe rat ortalama ağırlığı 250-300 gr Sprague-Dawley rat kullanıldı.Kullanılan ratlar ortalama olarak 8 adet yavru doğurdu ve toplam olarak 40 adet yavru rat çalışmada incelendi(24). 1 adet gebe rata herhangi bir ilaç verilmedi, 1 adet gebe rata sadece nitrofen verildi, 1 adet gebe rata nitrofen ve takibinde TRH verildi ,1 adet gebe rata nitrofen ve takibinde glukokortikoid verildi , 1 adet gebe rata nitrofen ve takibinde insülin verildi.21.günde doğan yavru ratlara APGAR skorlaması yapıldı.Doğan tüm ratlar IM ketamin /xylazin (100/10mg/kg)anestezik yöntemi ile yapılacak ötenazi sonrası makroskopik olarak diyafram defektinin değerlendirilmesi ve akciğer dokusunun tamamının eksplere edilmesi için bilateral anterior torakotomi,median sternotomi ile toraka kavite görülerek deneklerin akciğerleri çıkartıldı. Çıkartılan akciğerler hassas terazi ile ağırlıkları ölçüldü. Akciğerlerden alınan doku örnekleri % 10 luk formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra hemotoksilen eozin ile boyanarak histopatolojik olarak ışık mikroskopunda değerlendirilerek alveol ve bronş sayımı yapıldı.

Nitrofen,gebe sprague-dawley ratlarına gebeliğin 9. gününde 1 ml zeytinyağı içinde çözülmüş 100 mg nitrofen oral gavaj ile verildi. Yapılan çalışmalarda nitrofen dozu 100mg/150 mg arasında değişmektedir(18,19). Bu tip toksik maddelerle çalışırken hayvanların ölüm riski göz önünde bulundurulduğundan çalışmamızda kullanılacak nitrofen dozunu 100 mg olarak belirledik.Yapılan çalışmalarda nitrofenin ratlarda letal doz LD:50 620 MG/KG olarak belirlenmiştir(27).

3.1.Deney Grupları:

Yapılan çalışmada değerlendirilecek parametreleri normal ratların değerleriyle karşılaştırmak için 1 gebe rat ve doğacak ratlar sham grubu olarak ayrıldı.

GRUP1: (sham grubu) gebe rat n:1 yavru rat n:7 ;ilaç uygulanmadı.

GRUP2 : (nitrofen grubu) gebe rat n:1 yavru rat n:7 ;gebeliğin 9. gününde oral gavaj yöntemi ile 100 mg nitrofen 1ml zeytinyağında çözülmüş olarak verildi ve 21 . günde sezaryen ile yavru ratlar elde edildi(1-12).

GRUP 3 : (nitrofen ve TRH grubu) gebe rat n:1 yavru rat n:8 ;gebeliğin 9.gününde oral gavaj yöntemi ile 100 mg nitrofen 1ml zeytinyağında çözülmüş olarak verildi , 19. Gününde intraperitoneal 25 mcgram/kg TRH verildi ve 21 . günde sezaryen ile yavru ratlar elde edildi(17-22).

GRUP 4 : (nitrofen ve glukokortikoid grubu) gebe rat n:1 yavru rat n:10 ;gebeliğin 9. gününde oral gavaj yöntemi ile 100 mg nitrofen 1ml zeytinyağında çözülmüş olarak verildi , 19. Gününde intraperitoneal 0,25 mg/ kg deksametazon verildi ve 21 . günde sezaryen ile yavru ratlar elde edildi(23).

GRUP 5 : (nitrofen ve insülin grubu) gebe rat n:1 yavru rat n:9 ;gebeliğin 9. gününde oral gavaj yöntemi ile 100 mg nitrofen 1ml zeytinyağında çözülmüş olarak verildi , 19. Gününde intraperitoneal 0,5 IU /kg uzun etkili insülin verildi ve 21 . günde sezaryen ile yavru ratlar elde edildi.

Gruplar arasında çalışılan parametreler açısından sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi yada Fisher'in Ki-Kare testi kullanıldı.

GRUPLAR	GRUP1	GRUP2	GRUP3	GRUP4	GRUP5
GEBE SAYISI	1	1	1	1	1
YAVRU SAYISI	7	7	8	10	9

TABLO 1: Deney gruplarını gruplardaki gebe ve yavru sayısını gösteren tablo.

3.2.Apgar Skoru

Yenidoğan bebeğin sağlıklı olma ihtimalini gösteren tespitler doğum sonrası ve 1. Ve 5. Dakikada 2 kere yapılır. Apgar skorlamasında bebeğin kas gerginliği,kalp atım hızı,ağrılı uyaranlara verdiği cevap,cilt rengi ve solunum sayısı 0 ile 2 arasında puanlandırılır.

Buna göre skor;

7-10 arasında ise bebek normaldir.

4-6 arasında bebekler solunum desteđi ile bu ilk dönemi sorunsuz atlatabilmektedir.

0-3 arasında bebekler ise acil müdahale ihtiyacı duyar.



Şekil 3:Gebe ratlarda sezaryen ile elde edilen yavru ratlar(Orijinal).

BELİRTİ	0 PUAN	1 PUAN	2PUAN
Kas tonusu	Gevşek	Kollar ve bacaklar bükülü	Aktif hareketli
Kalp hızı	Yok	Dakikada 100 atımın altı	Dakikada 100 atımın üstünde
Uyaranlara cevap	Yok	Buruna kateter sokunca yüzünü buruşturma	Buruna kateter sokunca öksürme,ağlama
Cilt rengi	Soluk,mor	Vücut pembe kol ve bacaklar mor	Bütün vücut pembe
Solunum	Yok	Yavaş ve düzensiz	Düzenli

Tablo 2: Apgar skoru

GRUP1	GRUP2	GRUP3	GRUP4	GRUP5
8	4	7	5	8
9	7	8	7	8
9	6	8	4	9
8	5	6	8	9
8	7	7	7	6
10	1	8	7	9
8	5	7	6	8
		6	5	7
			7	7
			6	
ortalama	ortalama	ortalama	ortalama	ortalama
8,57	5	7,12	6,20	7,88

Tablo 3:Yavru ratlarda apgar skoru değerleri.

3.3. Diyafram Defekti

Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
0 adet	5 adet	1 adet	3 adet	2 adet
Oran	Oran	Oran	Oran	oran
%0	%71,42	%12,5	%30	%22.22

TABLO 4: Yavru ratlarda görülen konjenital diyafram hernisinin adeti ve oranı.

3.4. Akciğer Ağırlıkları

Doğan tüm sıçanlar IM ketamin /xylazine(100/10mg/kg)anestezik yöntemi ile yapılacak ötenazi sonrası makroskopik olarak diyafram defektinin değerlendirilmesi ve akciğer dokusunun tamamının eksplore edilmesi için bilateral anterior torakotomi,median sternotomi ile tarakal kavite görülerek deneklerin akciğerleri çıkartıldı. Çıkartılan akciğerler sagital ve akciğer boyutları ile hassas terazi ile ağırlıkları ölçüldü(7).

GRUP1	GRUP2	GRUP3	GRUP4	GRUP5
8	5	7	6	8
9	7	6	5	9
10	4	7	5	9
10	5	8	6	9
8	6	6	7	8
7	5	5	4	9
8	4	7	3	9
		7	7	8
			6	7
			7	
Ortalama	Ortalama	Ortalama	ortalama	ortalama
8,57gr	5,14gr	6,62gr	5,60gr	8,44gr

Tablo 5: Yavru ratlarda akciğerlerin ağırlıkları ve ortalama ağırlıkları.



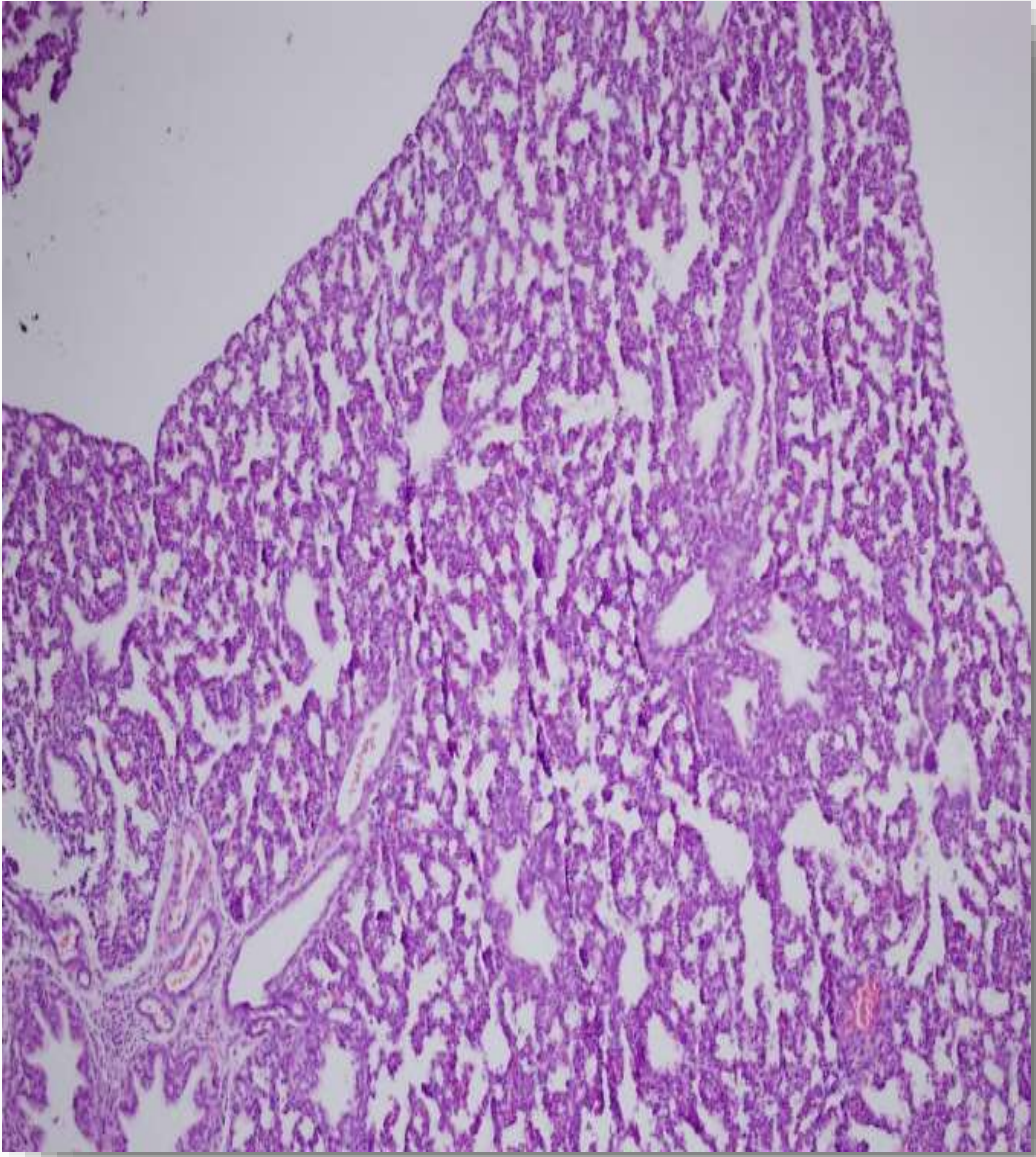
Şekil 4:Yavru ratlardan elde edilen akciğerlerin görüntüleri(Orijinal).

3.5.Alveol Ve Bronş Sayısı

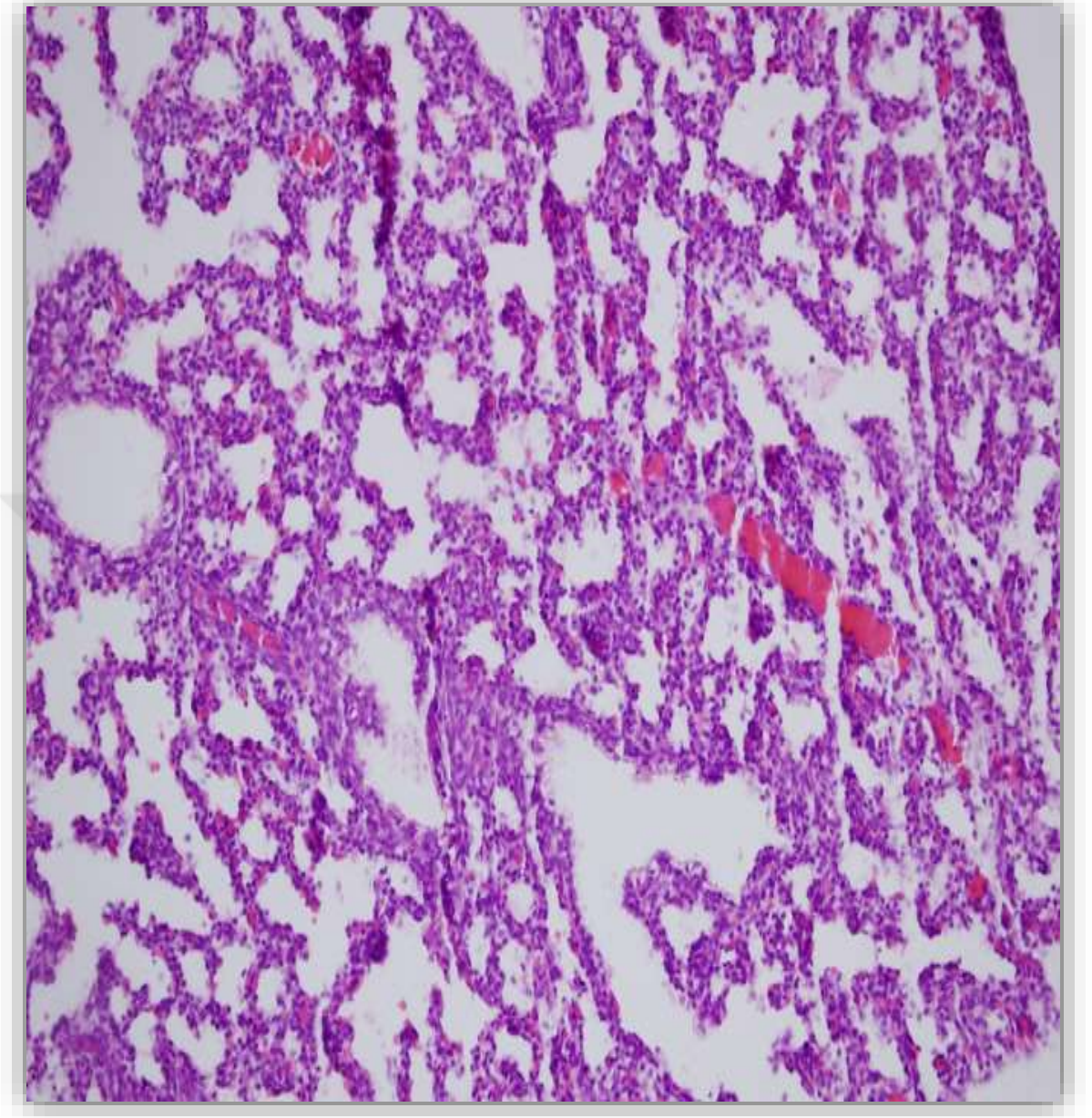
Akciğerlerden alınan doku örnekleri %10 luk formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra hemotoksilen eozin ile boyanarak histopatolojik olarak ışık mikroskopunda değerlendirilerek alveol ve bronşial çap ölçümü yapıldı. %10'luk tamponlu nötral formalinde 48 saat fikse edilen dokulardan doku takibi sonrasında 4 mikrometrelilik kesitler alındı ve hemotoksilen – eozin ile boyandı. Işık mikroskopunda (Leica HMLB45, Germany, 2000) respiratuar bronşiolün merkezinden en yakın bağ dokusu septasına dik çekilen çizgi boyunca alveoller sayıldı. Her olgu için 5 sayım yapıldı ve ortalaması alınarak alveol sayısı hesaplandı.(11,12)

Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	Grup5
4,8	3,4	5,8	2,2	4,8
2,5	1,6	4,4	2,4	3
3,8	2,8	2,4	2,2	3,2
3	1,8	2,6	2	3,8
4,6	4,2	3,8	4	4,4
3,4	4,8	5,6	3	4,6
3,6	3,2	2,4	3,4	4
		2,6	3,6	4,8
			6,2	3,2
			2	
ortalama	Ortalama	ortalama	ortalama	ortalama
3,67 adet	3,11 adet	3,70 adet	3,10adet	3,97adet

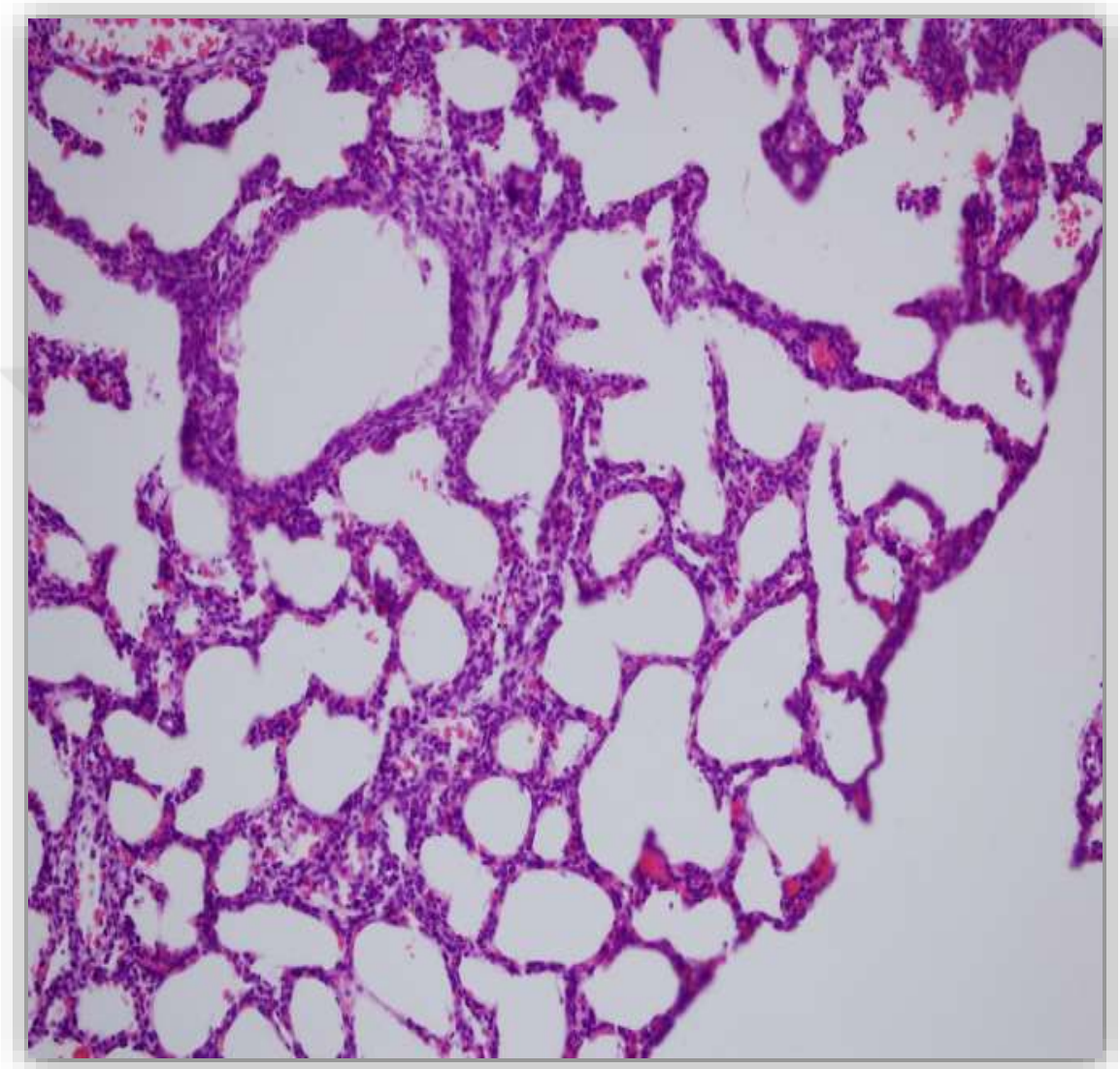
Tablo 6: Yavru ratlarda elde edilen bronş ,alveol sayısı ve ortalamaları.



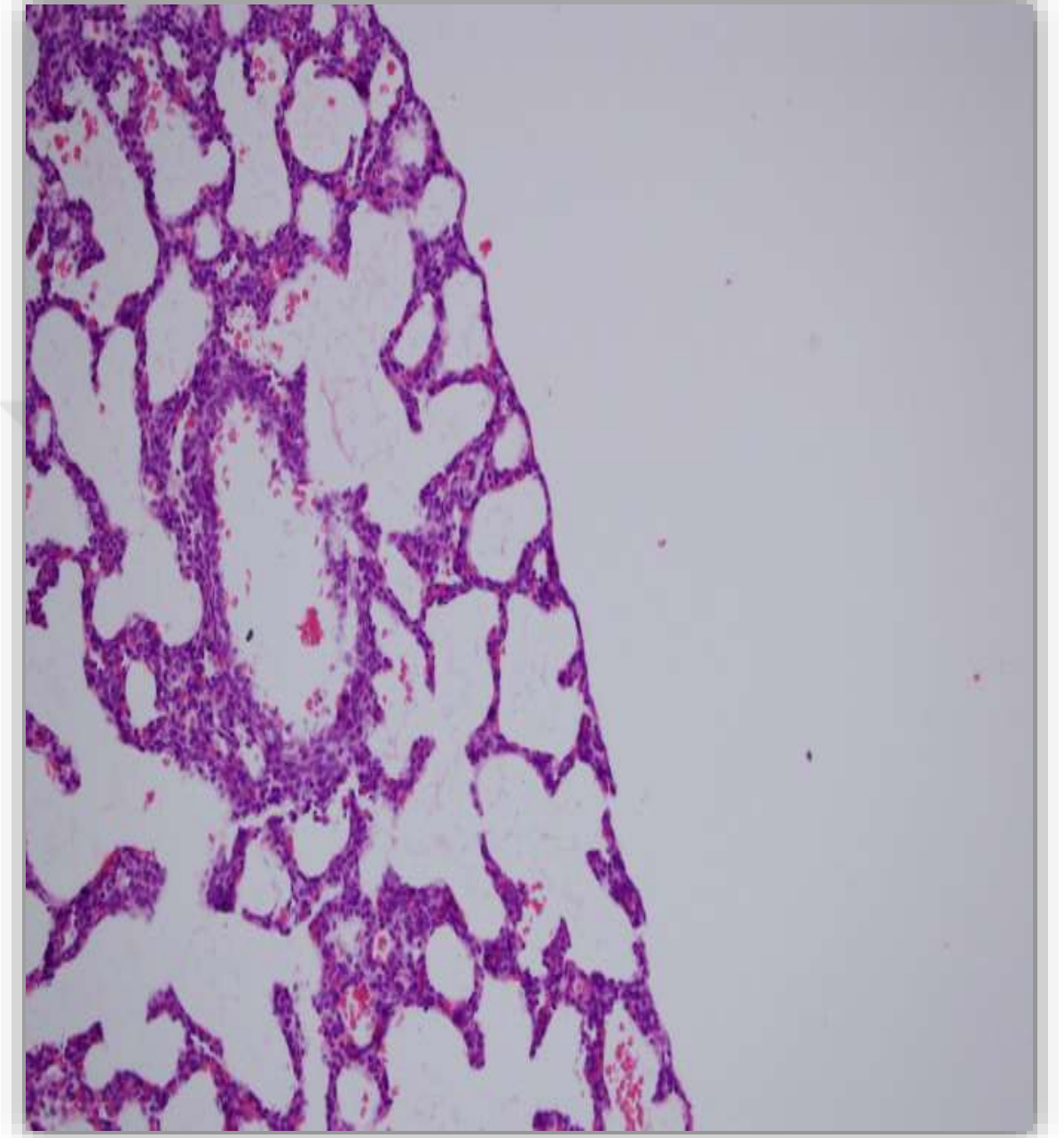
Şekil 5: İnsülin ve nitrofen verilen ratlarda mikroskobik görüntü



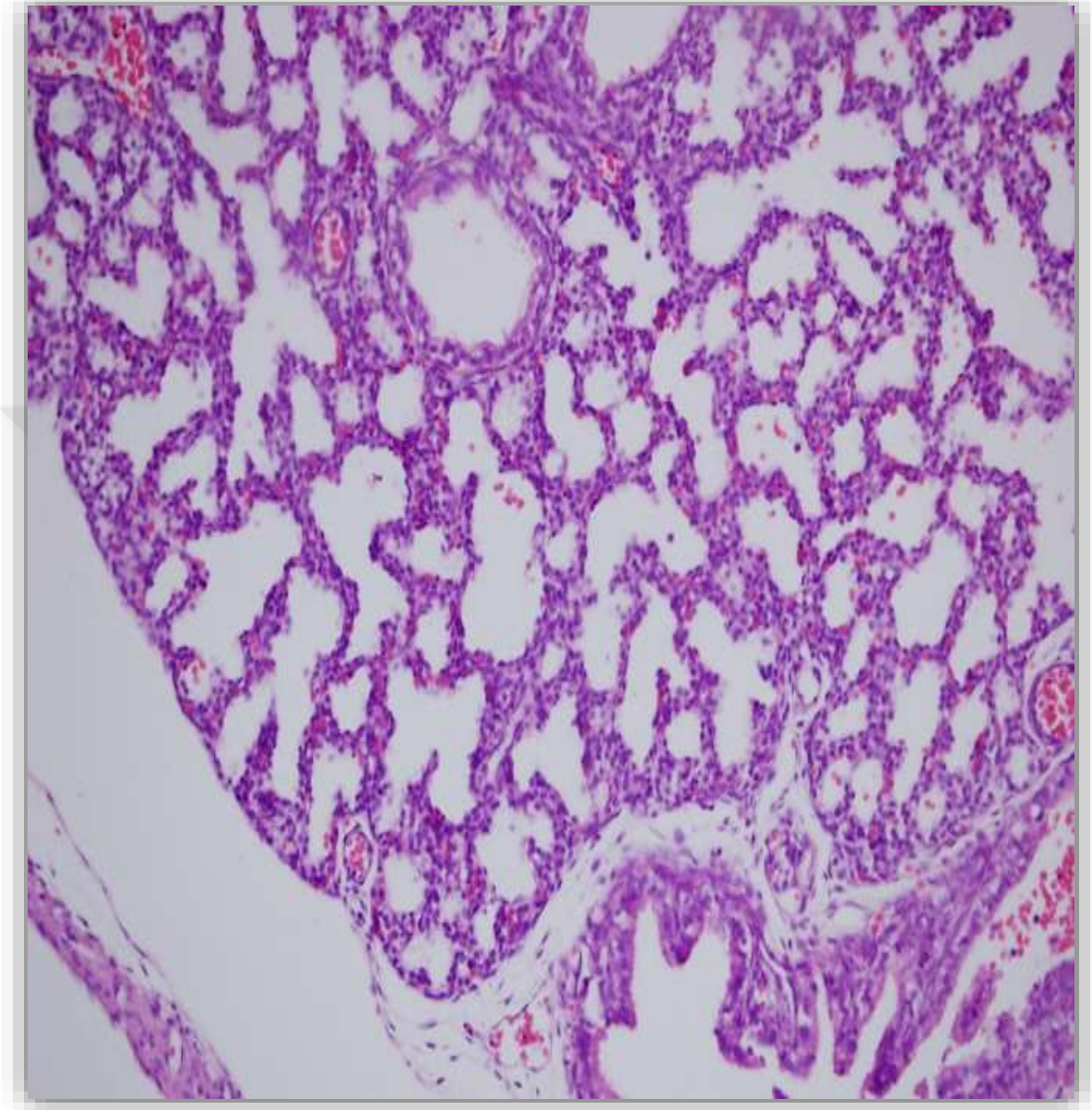
Şekil6:İnsülin ve nitrofen verilen ratlarda HEX200 büyütmede elde edilen mikroskobik görüntü



Şekil7:Deksametazon ve nitrofen verilen gebe ratların yavrularında HEX 200 ile elde edilen mikroskobik görüntü



Şekil 8:TRH VE nitrofen verilen gebe ratların yavrularında HEX 200 ile elde edilen mikroskopik görüntü.



Şekil 9: Sadece nitrofen verilen gebe ratlarsa HE x 200 ile elde edilen mikroskopik görüntü.

4.BULGULAR

Gruplar arasında çalışılacak parametreler açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak değerlendirmek için tek yönlü Varyans analizi(ANOVA) yada Fischer Ki Kare testi kullanılacaktır.

APGAR testi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak trh ve glukokotikoid verilen grupta herhangi bir anlamlı fark saptanmazken ($P>0,05$) insülin verilen grupta APGAR skorunda anlamlı artış gözlenmiştir($p:0,024$ $P<0,05$).

Diyafram defekti açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak nitrofen verilen ratlarda çok yüksek düzeyde diyafram defekti gözlenmiştir. Konjenital diyafram defekti oluşumunu engelleyen en iyi cevap veren grup TRH verilen grup olarak görüldü($p:0,044$ $p<0,05$).

Akciğer ağırlıkları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak akciğerin fetal gelişimine en olumlu cevap veren grup insülin verilen grup olarak görüldü. İnsülin verilen grupta fetal akciğer gelişiminde anlamlı fark saptanmıştır ($p:0,028$ $P<0,05$).

Alveol ve bronş sayımı yapıldı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde insülin verilen grupta en fazla alveol ve bronş sayısı elde edilip anlamlı fark saptanmıştır.($p:0,022$ $p<0,05$).

5.TARTIŞMA

TRH,glukokortikoid ve insülin dolaylı yada direkt olarak fetüs gelişimine en etkili endokrinolojik faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır.Yapılan çalışmalarda nitrofen ile oluşturulmuş diyafram hernisi ,akciğer hipoplazisinin engellenmesinde trh ve glukokortikoid kullanılmış fakat insülin kullanımı herhangi bir çalışmada görülmemiştir.Bizim çalışmamızda nitrofen verilerek diyafram defekti ve akciğer hipoplazisi oluşmasını beklediğimiz gruplarda olarak TRH,glukokortikoid ve insülin vererek bu ajanların akciğer ve diyafram gelişimine nasıl destekleyeceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Nitrofen verilen ratlarda akciğer ağırlığı azalırken TRH ve glukokortikoid verilen gruplarda minimal bir artış gözlenirken insülin verilen grupta akciğer ağırlığında belirgin artış görüldü hatta normale en yakın grup olarak değerlendirildi(42).

Taira Y. ve arkadaşları gebe ratlarda gebeliğin 9. gününde nitrofen verildikten sonra gebeliğin 19. gününde deksametazon verilerek doğan yavru ratları incelemiş deksametazonun akciğer gelişiminde fetal aşamasını hızlandırdığını ortaya çıkarmıştır.Biz çalışmamızda fetal akciğer gelişiminde deksametazonun herhangi bir etkisi olmadığı sonucuna vardık fakat konjenital diyafram defektini engellediğini gördük.

Merill ve arkadaşları TRH'nın fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandırdığını görmüştür. Fakat prenatal kortikosteroid verilmesi akciğer olgunlaşmasını ne düzeyde olumlu yönde etkilediği konusunda bir sonuca varamamıştır(29).Biz çalışmamızda akciğer ağırlıkları ve alveol bronş sayımı göz önüne alındığında benzer sonuçlara vardık. TRH nın fetal akciğer gelişimine olumlu etkisi varken glukokortikoidin herhangi bir olumlu etkisinin gözlelemedik.

Thomas Longwieler ve ark. yaptığı çalışmada gebelikte nitrofen verilmiş ve doğan ratlarda diyafram hernisi oluşma oranı %60.2(16) ,Kluth D. ve ark.yaptığı çalışmada %59(36),Babiuk RP ve ark.(37) Çalışmasında %54 olarak

bulunmuş bizim çalışmamızda ilaç verilmeyen grupta diyafram hernisi gözlenmezken nitrofen verilen grupta %71.428 olarak görüldü. TRH verilen grupta %12,5 ,glukokortikoid verilen grupta%30,insülin verilen grupta %22.22 olarak görüldü. Bu veriler ışığında değerlendirildiğinde ; nitrofenin akciğer vb. vücudun önde gelen organlarının gelişimini engelleme mekanizması yapılan çalışmalarda fetüste tiroid hormonu düzeyini azaltması dolayısıyla olduğu görülmüştür(29).Bizim çalışmamızda da TRH diyafram defekti oluşumunu engellediği sonucuna varıldı dolayısıyla nitrofenin organ gelişimini engellemesi tiroid hormon düzeyini azaltarak yaptığı bilgisini desteklemektedir.

Losty PD. ve ark. Sadece TRH ile muamele edilen ratlarda diyafram hernisinin düzelmesi açısından herhangi bir parametrede olumlu değişiklik gözlenmedi fakat glukokortikoid ve TRH'nın kombine kullanımında olumlu yönde değişiklikler kaydettiler(32-33). Bizim çalışmamızda en iyi cevabı öncelikle TRH ardından insülin ve glukokortikoid de gördük.

Yapılan çalışmalarda diyabetik anne çocuklarında respiratuar distress sendom sıklığı artmıştır. Glukoz plasentadan serbestçe geçerek fetal pankreasın daha fazla insülin yapmasına neden olur.Hayvan deneylerinde streptozosin alloxan vb verilerek diyabet oluşturulmuş ve akciğer gelişiminin geciktiği,alveol gelişiminin zorlaştığı epitelin farklılaşma sürecinin tamamlanamadığı ve tip II pnömositlerdeki lameller cisimciklerin hücre içinde biriktiği görülmüştür.Lesitin, fosfotidilkolin ve fosfotidilgliserol sentezinin azaldığı ve sürfaktan aktivitesinin azaldığı görülmüştür.Bu etkilerden bir kısmı kortizolün sürfaktan üzerindeki olumlu etkilerinin insülin tarafından yok edilmesine bağlı olabilir.Maternal diyabetin kontrolü fetal akciğer gelişimini normalleştirdiği görülmüştür(42).Biz çalışmamızda gebeye insülin vererek gebe ratda glukoz düzeyini düşürdük ve plasentadan geçen daha az miktarda glukoz sonucu fetüste daha az miktarda insülin salgılattık böylece akciğerin makroskopik ve mikroskobik gelişiminin normale daha yakın tamamlandığını gördük.

6.SONUÇLAR

1.İnsülin APGAR skoru,alveol ve bronş sayısı,akciğer ağırlıkları değerlendirilip gözönüne alındığında tedavide en etkili ajan olmuştur.

2.TRH diyafram hernisi gözönünde bulundurulduğunda tedavide en etkili ajan olarak bulunmuştur.

3.Glukokortikoid akciğer hipoplazisinin engellenmesinde herhangi bir etkisi yok iken diyafram hernisinin engellenmesinde insülden daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır.

4. Nitrofen akciğer gelişimini engelleyen ve konjenital diyafram hernisi oluşumunu indükleyen bir ajan olduğu çalışmamızda desteklenmiştir.

5. Nitrofenin akciğer vb. vücudun önde gelen organlarının gelişimini engelleme mekanizması yapılan çalışmalarda fetüste tiroid hormonu düzeyini azaltması dolayısıyla olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- 1.İnsan Embriyolojisi Klinik Yönleri ile K.M.Moore -T.V.N.Persaud 6.Baskıdan çeviri Nobel Tıp Kitabevi 2002 (259-262)
- 2.İnsan Embriyoloji Klinik yönleriyle K.M. Moore-T.V.N. PERSAUD 6. Baskıdan çeviri Nobel Tıp Kitabevi 2002 (206-209)
- 3.Histoloji ve Hücre Biyolojisi -Abraham L. Kierszenbaum Md, Phd Cev Ed: Prof . Dr.Ramazan Demir Palme Yayıncılık 2006 (346)
- 4.Kliniğe Yönelik Anatomi Keith L.Moore Arthur F. Dakey ,Anne M.R. Agur Çeviri editörü :Kayhan Şahinoğlu Nobel tıp Kitabevi (108-113)(264-265)
- 5.2005 PPNeonataloji Türkan Dağoğlu,Fahri Ovalı 2007 Nobel Tıp Kitabevleri (397-398)(965-966)
- 6.Yenidoğan ve Hastalıkları Doç Dr. Şükrü Küçüközü ÖMÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AB.D.
- 7.İlaç Sözlüğü İlaç İndeksi Dr. Oğuz Canay 2004 11.baskı Nobel Tıp Kitabevi(332)
- 8.Türkiye Tıbbi İlaç Rehberi Güncel Farmalist 2 ,005 Prof .Dr. Nurettin Abacıoğlu,Ecz. Ertan Onursal ,Ecz.Kadir Hatunoğlu , Ecz. Hilal Abacıoğlu (776) (405)
- 9.Topografik Anatomi Prof. Dr. Mehmet Yıldırım Nobel Tıp Kitabevi (178-182)
- 10.Topografik Anatomi Prof Dr Mehmet Yıldırım Nobel Tıp Kitabevi (264-265)
- 11.J.L.Emery and A.Mithal Arch Dis Child 1960 35:544-547 doi:10.1136/adc.35.184.544 The number of alveol in the terminal respiratory unit of man during late intrauterine life and childhood
- 12.T.D.Cooney and W.M.Thurlbeck torax 1982 37:572-579 doi:10,1136/thx.37.8.572 the radial alveolar count method of Emery and Mithal:a reappraisal postnatal lung growth

13. Chang Xu, Wenyong Liu, Zhangxian Chen, Yuanxiang Wang, Zhangxun Xiang, Yi Ji Department of Pediatric Surgery, West China Hospital Sichuan University, China doi:10.1016/j.jpedsurg.2008.09.021 Effect of prenatal tetrandrine administration on transforming growth factor- β 1 level in the lung of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia rat model
14. Jan Handrik Gosemann, Takashi Doi, Balazs Kutasy, Florian Friedmacher, Jens Dingemann, Prem Puri doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.03.007 Pax3 gene expression is not altered during diaphragmatic development in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia
15. Tashiaki Takahashi, Florian Friedmacher, Hiramizu, Takahashi, Alejandro Daniel Hofmann, Prem Puri doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.03.058 journal of pediatric surgery 50(2015)904-907 Kif7 expression is decreased in the diaphragmatic and pulmonary mesenchyme of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia
16. Thomas Longwieler, Henning C. Fiegel, Mariam Alaaiman, Oliver Mann, Ina Beshir, Jakab R. Izbicki, Dietrich Kluth doi:10.1007/s00383-004-1226-3 The relationship of diaphragmatic defect, liver growth, and lung hypoplasia in nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia in the rat
17. Nana Nakazowa, Hajime Takayasu, Sandra Montedonica, Prem Puri doi:10.1007/s00383-006-1848-8 Altered regulation of retinoic acid synthesis in nitrofen-induced hypoplastic lung
18. Jens Dingemann, Takashi Doi, Elke Rutenstock, Prem Puri doi:10.1007/s00383-010-2834-8 The role of primary myogenic regulatory factors in the developing diaphragmatic muscle in the nitrofen-induced diaphragmatic hernia
19. Tashiaki Takahashi, Florian Friedmacher, Hiramizu, Takahashi, Alejandro Daniel Hofmann, Prem Puri doi:10.1007/s00383-014-3557-7 Myogenin gene expression is not altered in the developing diaphragm of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia

20. Tashiaki Takahashi, Florian Friedmacher, Hiramizu, Takahashi, Alejandro Daniel Hofmann, Prem Puri doi:10.1007/s00383-014-3620-9 Disruption of copper-dependent signaling pathway in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia
21. Tashiaki Takahashi, Florian Friedmacher, Julia Zimmer, Prem Puri doi:10.1007/s00383-015-3824-7 Mesenchymal expression of the FRAS1/FREM2 gene unit is decreased in the developing fetal diaphragm of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia
22. Robin D. Clungston, Wei Zhang, John J. Greer Birth Defects Research (Part A) 88:15-24 (2010) Early Development of the Primordial Mammalian Diaphragm and Cellular Mechanisms of Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia
23. Jens Dingemann, Takashi Doi, Jon Hendrick Gosemann, Elke Maria Rutenstock, Nana Nakazowa, Prem Puri Birth Defects Research (Part B) 98:139-143 (2013) Decreased Expression of GATA4 in the Diaphragma of Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia
24. Frances Lilian Lanhellas Gonçalves, Fábio Santana de Oliveira, Augusto Frederico Schmidt, Luís Antônio Violin Dias Pereira, Rodrigo Melo Gallindo, Rebeca Lopes Figueira, Lourenço Sbragia Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 28 (supl. 1) 2013 – 13 Effect of nitrofen in the final stages of development of the diaphragm muscle in rats
25. Dingemann, T. Doi, E. M. Rutenstock, P. Puri doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1262853> Downregulation of FGFR1 contributes to the development of the diaphragmatic defect in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia
26. J. Dingemann, T. Doi, E. M. Rutenstock, J. H. Gosemann P. Puri Eur J Pediatr Surg 2012;22:21–25 COUP-TFII Gene Expression is Upregulated in Embryonic Pleuroperitoneal Folds in the Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia Rat Model

27. Toshiaki Takahashi, Florian Friedmacher, Prem Puri Eur J Pediatr Surg 2016;26:81–85. Gene Expression of FRAS1-Related Extracellular Matrix 1 Is Decreased in Nitrofen-Induced Congenital Diaphragmatic Hernia
28. Losada A, Tovar JA, Xia XM, Diez-Pardo JA, Santisteban P. Endocrinology. 2000 Jun;141(6):2166-73 PMID:10830305.
29. Merrill JD, Ballard RA. Clin Perinatol: 1998 Dec;25(4):983-97. PMID:9891625
30. Ceska Gynekol, Stranak Z, Kovarik J, Pycha K, Kostelka M, Melichar J, Janota J 1998 Oct;63(5):377-82.
31. Am J Physiol 1997 Jun;272(6 Pt 1):L1059-65. Ijsselstijn H, Pacheco BA, Albert A, Sluiter W, Donahoe PK, De Jongste JC, Schnitzer JJ, Tibboel D
32. Losty PD, Pacheco BA, Manganaro TF, Donahoe PK, Jones RC, Schnitzer JJ. J Surg Res. 1996 Sep;65(1):42-52. PMID:889605
33. Losty PD, Suen HC, Manganaro TF, Donahoe PK, Schnitzer JJ. J Pediatr Surg. 1995 Mar;30(3):420-6. PMID:776234
34. Suen Hc, Losty P, Donahoe PK, Schnitzer JJ. J. Pediatr Surg, 1991 Feb;29(2) :359-63 PMID:8176620
35. Journal of clinical and analytical medicine Serkan Barış Mülazımoğlu, Tayfun İde, Selim Aslan Ratlarda Üreme
36. Kluth D, Kangah R, Reich P, Tenbrink R, Tibboel D, Lambrecht W. Nitrofen induced diaphragmatic hernias in rats: an animal model
37. Babiuk RP1, Thebaud B., Greer JJ. Reduction in the incidence of nitrofen –induced diaphragmatic hernia vitamin A and retinoic acid.
38. Toxicological profile for nitrophenols. Agency for toxic substances and disease registry U. S. Public health service .page 24 vitamin A and retinoic acid.

39. Toxicological profile for nitrophenols. Agency for toxic substances and disease registry U. S. Public health service .page 24
40. Farelerde in vitro embriyo kültürü ve embriyo transferinin fetal trakeya dokusunda bazal hücrelerinin sayısı üzerine etkisi T.C.Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı 2014-0001 UZM Biyolog Göksel Doğan
41. Antenatal kortikosteroid uygulamalarındaki güncel gelişmeler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ISPARTA Meltem Antalyalı, Mekin Sezik
42. J Curr Pediatr 2004;2 Derleme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Ömer Tarım