



KLİNİK BİLİMLERDE DENEY HAYVANI MODELLERİ

Editörler: BORA - ÖZLÜ

KLİNİK BİLİMLERDE DENEY HAYVANI MODELLERİ

Editörler
Ejder Saylav BORA
Can ÖZLÜ

akademisyen.com

ONLINE SİPARİŞ



AKADEMİSYEN KİTABEVİ

Halk Sokak No: 5/A Sıhhiye-Yenişehir/ANKARA

Tel: 0312 431 16 33 - 0312 432 21 84



AKADEMİSYEN
KİTABEVİ

Klinik Bilimlerde Deney Hayvanı Modelleri

Editörler

Ejder Saylav BORA

Can ÖZLÜ

© Copyright 2020

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-978-6

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Klinik Bilimlerde

Deney Hayvanı Modelleri

Yayıncı Sertifika No

25465

Editörler

Ejder Saylav BORA

Can ÖZLÜ

Baskı ve Cilt

Sonçağ Matbaacılık

Bisac Code

MED075000

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaları, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Klinik Bilimlerde Deney Hayvanı Modelleri

Editörler

Ejder Saylav BORA

Can ÖZLÜ

© Copyright 2020

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-978-6

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Klinik Bilimlerde

Deney Hayvanı Modelleri

Yayıncı Sertifika No

25465

Editörler

Ejder Saylav BORA

Can ÖZLÜ

Baskı ve Cilt

Sonçağ Matbaacılık

Bisac Code

MED075000

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaya, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Deney Hayvanları bilimi; biyomedikal araştırmalarda hayvanların insancıl kullanımı ile verilerin aydınlatıcı, ön yargısız, yeniden üretilebilir şekilde toplanmasının öğretildiği çok branşlı bir bilim dalıdır. Laboratuvar Hayvanları Bilimi'nin öncelikli amaçları, hayvan deneylerinin kalitesinin artırılması ve hayvan refahının sağlanmasıdır.

Türkiye'de bakıldığında deney hayvan çalışmaları daha çok temel bilimlerin yaptığı çalışmalar olarak algılanmaktadır. Klinik bilimlerden Temel bilimlerin farklı sebeplerle senelerdir olan uzaklığı klinik ve temel bilim'ler arasında ki kopukluğu arttırmış klinik bilimlerde deney hayvanı çalışmalarının çok zor ve ulaşılmaz olduğu kanısını pekiştirmiştir. Özellikle bilinmeyenlerle dolu sağlık dünyasında bu iki bilimin birbirinden kopukluğu ülkemizde özellikle ilaç uygulamaları ve geliştirmeleri konusunda gücümüzü zayıflatmıştır.

Bu kitabı çıkartmamız da ki amaç Tıp ve Veterinerlik fakóltesi öğrencilerinden başlayarak, klinik pratik te boğulan asistan ve uzman hekimlerin ve sağlık çalışanlarına bu çalışmaların yapılabilirliğini anlatabilmek ve bu konular üzerinde ki önyargıları yıkmaktır.

Bu yolda üzerimde her zaman desteğini hissettiğim Doç. Dr. Oytun ERBAş, Dr. Öğr Üyesi Dr. Mümin Alper ERDOĞAN'a, bana Fiziyooloji uzmanlığı sonrası Acil Tıp'ı sevdiren Prof. Dr. İsmet Parlak'a şahsım Ejder Saylav Bora olarak teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca kitap fikrini destekleyip gerekli altyapı ve bilimsel desteği sağlayan Akademisyen Kitapevi'ne teşekkürü bir borç biliriz.

Tıp paylaştıkça çoğalan, çeşitlenen ve kalitelesi artan bir pozitif bilimdir. Kitabımızın temel felsefesi ve amacına ulaşabilmesi dileğiyle herkese başarılar dileriz.

İÇİNDEKİLER

Dahili Bilimler

1. Bölüm	Laboratuvar Hayvanlarının Klinik Anatomisi, Fizyolojisi ve Üreme Biyolojisi	1
	<i>Caner BAKICI</i> <i>Murat Onur YAZLIK</i>	
2. Bölüm	Hipotalamo-Hipofizer Hormon Fizyolojisi ve Hayvan Modelleri	13
	<i>Özgür ARAT</i>	
3. Bölüm	Oosit Maturasyonu	25
	<i>Hayrunnisa YEŞİL</i> <i>Kemal SARSMAS</i>	
4. Bölüm	Acil Tıpta Sık Karşılaşılan Toksikoloji Vaka Modelleri	35
	<i>Abdurrahman YILMAZ</i>	
5. Bölüm	Deney Hayvanlarında Endotrakeal Entübasyon	43
	<i>Duygu DEMİRİZ GÜLMEZ</i>	
6. Bölüm	Deney Hayvanlarında Patlama Modelleri	51
	<i>Ayhan ÖZ</i>	
7. Bölüm	Deney Hayvanlarında Kardiyopulmoner Ressüsitasyon Modelleri	57
	<i>Ejder Saylav BORA</i>	
8. Bölüm	Şok Modelleri	69
	<i>Yücel GÜLTEKİN</i>	
9. Bölüm	Deneysel Menenjit Modelleri	79
	<i>Gülnur KUL</i>	
10. Bölüm	Akut Böbrek Yetmezliği Deney Hayvan Modelleri	87
	<i>Zerrin ÖZÇELİK</i>	
11. Bölüm	Deneysel Kolit Modelleri	99
	<i>Yüksel ALTINEL</i>	

12. Bölüm	Deneyisel Obezite Modelleri ve Araştırma Teknikleri	109
	<i>Ersen ERASLAN</i> <i>Ayhan TANYELİ</i>	
13. Bölüm	Romatoid Artrit Hayvan Modelleri	113
	<i>Melda ULAŞ GÜNCAN</i>	
14. Bölüm	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Deney Hayvanı Modelleri.....	123
	<i>Güner YURTSEVER</i> <i>Ejder Saylav BORA</i>	
15. Bölüm	Akut Respiratuar Distres Sendromu Modelleri.....	133
	<i>Ebru ALADAĞ</i>	
16. Bölüm	Ratlarda Deneyisel Hipertansiyon Modelleri	147
	<i>Duygun ALTINTAŞ AYKAN</i>	
17. Bölüm	Deneyisel Ateroskleroz ve Myokardiyal Enfarktüs Modelleri.....	155
	<i>Ahmet Çağrı AYKAN</i>	
18. Bölüm	Enfektif Endokarditte Hayvan Modelleri	171
	<i>Oya EREN KUTSOYLU</i>	
19. Bölüm	Köpeklerde Mitral Kapağın Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi	177
	<i>Melahat TOKER</i>	
20. Bölüm	Deney Hayvanlarında Aritmi Modelleri.....	189
	<i>Melih Timuçin DOĞAN</i>	
21. Bölüm	Akciğer Ödemi Modelleri	193
	<i>Zühal ÇAVUŞ</i>	
22. Bölüm	Deneyisel Pulmoner Emboli Modelleri ve Pulmoner Embolide Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri	199
	<i>Aziz GÜLTEKİN</i>	
23. Bölüm	Uyku Yoksunluğu Modeli.....	205
	<i>Özlem ÇAKIRKÖSE</i>	
24. Bölüm	Bipolar Bozuklukta Hayvan Modelleri	211
	<i>Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU</i>	
25. Bölüm	Depresyonda Hayvan Modelleri.....	223
	<i>Hilal AKKÖPRÜ</i>	
26. Bölüm	Şizofreni Hayvan Modelleri	237
	<i>Osman Hasan Tahsin KILIÇ</i>	
27. Bölüm	Bağımlılıkta Hayvan Modelleri.....	243
	<i>Elif Aktan MUTLU</i>	
28. Bölüm	Dehb’da Transgenetik Hayvan Modellerine Bir Bakış	249
	<i>Songül DERİN</i>	
29. Bölüm	Deneyisel Parkinson Modelleri	259
	<i>Egemen KAYA</i>	

30. Bölüm	Deney Hayvanlarında Anksiyete Modelleri	265
	<i>Güven GÜVENDİ</i>	
31. Bölüm	Deney Hayvanlarında Serebrovasküler Olay Modelleri	271
	<i>Okan ERMİŞ</i>	
32. Bölüm	Epilepsi Modelleri	277
	<i>Arife ERDOĞAN</i>	
33. Bölüm	Diyabet ve Diyabetik Nöropati Modelleri.....	289
	<i>Mümin Alper ERDOĞAN</i>	
34. Bölüm	Septik Artrit Araştırmalarında Deneysel Hayvan Modelleri	303
	<i>Ayşe BARIŞ</i>	
35. Bölüm	Psoriasisde Hayvan Modelleri.....	313
	<i>Pelin Kuteyla CAN</i>	
36. Bölüm	Akne Vulgariste Deneysel Hayvan Modelleri.....	319
	<i>Türkan Tuğba YILDIZ</i> <i>Zeynep UTLU</i>	
37. Bölüm	Atopik Dermatitte Hayvan Modelleri.....	337
	<i>Nurcan METİN</i> <i>Çağrı TURAN</i>	
38. Bölüm	Kutanöz Yara Araştırmalarında Hayvan Modelleri	349
	<i>Çağrı TURAN</i> <i>Nurcan METİN</i>	
39. Bölüm	Osteoporoz Araştırmalarında Deneysel Hayvan Modelleri.....	359
	<i>Alican BARIŞ</i>	
40. Bölüm	Deney Hayvanlarında Ultrasonografi.....	371
	<i>Mustafa Mahmut BARIŞ</i>	
41. Bölüm	Deneysel Ülser Modelleri.....	379
	<i>Ersen ERASLAN</i> <i>Mustafa Can GÜLER</i>	

Cerrahi Bilimler

42. Bölüm	Deneysel Yanık Modelleri	385
	<i>Mehmet Emre YEĞİN</i>	
43. Bölüm	Deneysel Degloving Yaralanma Modelleri	395
	<i>Alper URAL</i>	
44. Bölüm	Deneysel Mikrocerrahi Uygulamalarında Kötü, İskemik ve Trombotik Vasküler Anastomoz Modelleri	403
	<i>Özgür AGDOĞAN</i>	

45. Bölüm	Keratit ve Konjonktivit Modelleri.....	411
	<i>Burak ULAŞ</i>	
46. Bölüm	Kuru Göz Hastalığında Deney Hayvanı Modellemeleri	417
	<i>Özlem DİKMETAŞ</i>	
47. Bölüm	Deney Hayvanlarında Korneal Neovaskularizasyon Modelleri	425
	<i>Hüseyin KAYA</i>	
48. Bölüm	Deney Hayvanlarında Katarakt ve Retinopati Modelleri	431
	<i>Hüseyin KAYA</i>	
49. Bölüm	Glokomda Hayvan Modelleri.....	439
	<i>Neşe ÇETİN DOĞAN</i>	
50. Bölüm	Korneal Kimyasal Yaralanmalar ve Deneysel Hayvan Çalışmaları Oluşturma Metotları.....	449
	<i>Mehmet Sıraç DEMİR</i>	
51. Bölüm	Deneysel Üveit Modelleri	457
	<i>Emine ÇİLOĞLU</i>	
52. Bölüm	Deneysel Ani Görme Kaybı Modelleri.....	465
	<i>Ersin MUHAFAZ</i>	
53. Bölüm	Deneysel Kulak Çınlaması (Tinnitus) Modelleri	477
	<i>Mustafa Can GÜLER</i>	
54. Bölüm	Larinks ve Vokal Kord Hasarı Modelleri	483
	<i>Emel TAHİR</i>	
55. Bölüm	Deney Hayvanlarında Alerjik Rinit Modeli	491
	<i>Onur ERDOĞAN</i>	
56. Bölüm	Deney Hayvanlarında Ototoksisite Modelleri.....	495
	<i>Derya KAYA</i>	
57. Bölüm	Deney Hayvanlarında Kırık İyileşmesi Modelleri	505
	<i>Abdullah KÜÇÜKALP</i>	
58. Bölüm	Deney Hayvanlarında Osteoartrit Modelleri	517
	<i>Abdullah KÜÇÜKALP</i>	
59. Bölüm	Deneysel Osteomyelit Modelleri.....	529
	<i>Sadettin ÇİFTÇİ</i>	
60. Bölüm	Ortopedik Hayvan Modeli Çalışmalarında Biyomekanik	537
	<i>Onur YILMAZ</i> <i>Tolgahan KURU</i>	
61. Bölüm	Pankreatit, Pankreas Tıkanıklığı Deney Hayvanları Modelleri.....	547
	<i>Nadir Adnan HACIM</i>	
62. Bölüm	Karaciğer Rezeksiyonu Sonrası Rejenerasyon Modelleri.....	553
	<i>Beslen GÖKSOY</i>	

63. Bölüm	Deneysel Postoperatif Peritoneal ve Barsak Adezyon Modelleri.....	561
	<i>Dilan ALTINTAŞ URAL</i>	
	<i>Ali Erdal KARAKAYA</i>	
	<i>Ahmet Gökhan GÜLER</i>	
64. Bölüm	Deneysel Peritonit Modelleri.....	569
	<i>Müge ÖZGÜLER</i>	
65. Bölüm	Biliyer Obstrüksiyonların Deneysel Hayvan Modelleri.....	583
	<i>Yüksel ALTINEL</i>	
66. Bölüm	Deneysel Kanseri Modelleri.....	593
	<i>Serdar GÜMÜŞ</i>	
	<i>Ayşe Gizem ÜNAL</i>	
67. Bölüm	Hirschsprung Hastalığı Hayvan Modelleri.....	607
	<i>Aliye KANDIRICI</i>	
68. Bölüm	Laparoskopik Ön Koşullandırma (Laparoscopic Preconditioning) Modeli.....	613
	<i>Fulya YILMAZ</i>	
	<i>K. Koray BAŞ</i>	
69. Bölüm	Deney Hayvanlarında Sepsis Modelleri.....	623
	<i>Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY</i>	
70. Bölüm	Travmatik Peritoneal ve Retroperitoneal Yaralanma Modelleri.....	635
	<i>Muzaffer Önder ÖNER</i>	
71. Bölüm	Deneysel Ağrı Modellerine Yaklaşım.....	643
	<i>Sibel BÜYÜKÇOBAN</i>	
72. Bölüm	Yoğun Bakımda Kan Transfüzyonu ve Hasta Kan Yönetimi.....	653
	<i>Hatice Gül SARIKAYA</i>	
73. Bölüm	İskemi Reperfüzyon Hasarı.....	663
	<i>Fusun BAYSAL</i>	
74. Bölüm	Preeklampsia Hayvan Modelleri.....	677
	<i>Hasan EROĞLU</i>	
75. Bölüm	Hayvan Deneylerinde Endometriozis Modelleri.....	687
	<i>Seval YILMAZ ERGANİ</i>	
76. Bölüm	İnsan Menopozunda Hayvan Modelleri	695
	<i>Hasan EROĞLU</i>	
	<i>Ahmet KURT</i>	
	<i>Harun Egemen TOLUNAY</i>	
77. Bölüm	Deney Hayvanlarında Utero-Plasental İskemi Modelleri	703
	<i>Mehmet OBUT</i>	
78. Bölüm	Meme Kanseri Hayvan Modelleri	707
	<i>Sabri GÜNCAN</i>	
79. Bölüm	Deney Hayvanları Uterus Transplantasyon Modeli	713
	<i>Utku AKGÖR</i>	

80. Bölüm	Endometriyal İmplantasyon Belirteçleri	721
	<i>Kemal SARSMAN</i>	
	<i>Hayrunnisa YEŞİL</i>	
81. Bölüm	İntraserebral Hematomda Hayvan Deneyleri Modelleri	735
	<i>Taner ENGİN</i>	
	<i>Mehmet Onur YÜKSEL</i>	
82. Bölüm	Deney Hayvanlarında Spinal Kord Yaralanması Modelleri	741
	<i>Ece GÜVENDİ</i>	
83. Bölüm	Deneysel Kafa Travması Modelleri.....	749
	<i>Halil KUL</i>	
84. Bölüm	Sinir Hasarı İyileşmesi Hayvan Deneyi Modelleri.....	757
	<i>Nihal YILMAZ</i>	
85. Bölüm	Deneysel Sak Modelleri	769
	<i>Halil KUL</i>	
	<i>Gülnur KUL</i>	
86. Bölüm	Ratlarda Serebrovasküler Anastomoz Modeli.....	775
	<i>Salim KATAR</i>	
	<i>Pınar AYDIN ÖZTÜRK</i>	
87. Bölüm	Ratlarda Heterotopik Kalp Transplantasyonu Modelleri.....	779
	<i>Utku TANTOĞLU</i>	
88. Bölüm	Abdominal Aortik İskemi/Reperfüzyon Modeli.....	785
	<i>Özlem ÇAKIRKÖSE</i>	
89. Bölüm	Deneysel Hayvan Modellerinde Renal Arter ve Venin Metabolik ve Travmatik Nedenleri	789
	<i>Mustafa Koray KIRDAĞ</i>	
90. Bölüm	Deneysel Over-Testis Torsiyonu	793
	<i>Osman UZUNLU</i>	
91. Bölüm	Postoperatif Ağrıda Hayvan Modelleri.....	799
	<i>Halil Erkan SAYAN</i>	
92. Bölüm	Prostat Kanseri Fare Modelleri.....	811
	<i>Yakup DÜLGEROĞLU</i>	
93. Bölüm	Deney Hayvanlarında Varikosel Modeli	825
	<i>Mustafa Koray KIRDAĞ</i>	
94. Bölüm	Deney Hayvanlarında Alt Üriner Sistem Disfonksiyonu Modelleri ve Ürodinamik İncelemeler	829
	<i>Elif Altınay KIRLI</i>	
	<i>Bülent ÖNAL</i>	

95. Bölüm	Deneysel Benign Prostat Hiperplazisi Modelleri	839
	<i>Berin SELÇUK</i>	
	<i>Elif Altınay KIRLI</i>	
	<i>Bülent ÖNAL</i>	
96. Bölüm	Fetal ve Pediatrik Cerrahide Hayvan Modelleri	845
	<i>Emrah AYDIN</i>	
	<i>Nilhan TORLAK</i>	
97. Bölüm	Üretra Darlığı Deneysel Hayvan Modeli.....	855
	<i>Mustafa Bilal HAMARAT</i>	
	<i>Serkan ÖZCAN</i>	
98. Bölüm	Renal Hücreli Karsinomlarda Deney Hayvanı Modelleri	861
	<i>Büşra YAPRAK BAYRAK</i>	

YAZARLAR

Araş. Gör. Dr. Caner BAKICI

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

Araş. Gör. Dr. Murat Onur YAZLIK

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı

Opr. Dr. Özgür ARAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Hayrunnisa YEŞİL

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Opr. Dr. Kemal SARMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Öğr. Üyesi Abdurrahman YILMAZ

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Duygu DEMİRİZ GÜLMEZ

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayhan ÖZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği

Uzm. Dr. Ejder Saylav BORA

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Ebru ALADAĞ

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Op. Dr. Yücel GÜLTEKİN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gülnur KUL

Kırıkhan Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

Doç. Dr. Ayhan TANYELİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Zerrin ÖZÇELİK

Balıkesir Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

Uzm. Dr. Yüksel ALTINEL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Uzm. Dr. Melda ULAŞ GÜNCAN

Mersin Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Kliniği

Uzm.Dr. Güner YURTSEVER

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Duygun ALTINTAŞ AYKAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Ahmet Çağrı AYKAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Oya Eren KUTSOYLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Melahat TOKER

Sağlık Bakanlığı Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Uzm. Dr. Melih Timuçin DOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Uzm. Dr. Zühal ÇAVUŞ

Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanı

Dr. Öğr. Üyesi Aziz GÜLTEKİN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Op. Dr. Özlem ÇAKIRKÖSE

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KÖK KENDİRLİOĞLU

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Hilal AKKÖPRÜ

Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü

Dr. Öğr. Üyesi Osman Hasan Tahsin KILIÇ

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Elif Aktan MUTLU

Bursa Şehir Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

Uzm. Dr. Songül DERİN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Egemen KAYA

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Güven GÜVENDİ

İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Okan ERMİŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Arife ERDOĞAN

İzmir Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi Acil Tıp Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Mümin Alper ERDOĞAN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Ayşe BARIŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Pelin Kuteyla CAN

SBÜ Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Türkan Tuğba YILDIZ

Palandöken Devlet Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Zeynep UTLU

SBÜ Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Nurcan METİN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Uzm. Dr. Çağrı TURAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Op. Dr. Alican BARIŞ

T.C. Sağlık Bakanlığı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Öğr. Gör. Uzm. Dr. Mustafa Mahmut BARIŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ersen ERASLAN

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Can GÜLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Mehmet Emre YEĞİN

Elâzığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Op. Üyesi Alper URAL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Özgür AGDOĞAN

İstanbul Özel Reyap Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

Op. Dr. Burak ULAŞ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Özlem DİKMETAŞ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Hüseyin KAYA

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Op. Dr. Neşe ÇETİN DOĞAN

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniği

Op. Dr. Mehmet Siraç DEMİR

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Op. Dr. Emine ÇİLOĞLU

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Op. Ersin MUHAFAZ

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Can GÜLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Emel TAHİR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

Op. Dr. Onur ERDOĞAN

Özel Olbamed Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği

Op. Dr. Derya KAYA

Servegazi Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Denizli

Op. Dr. Abdullah KÜÇÜKALP

Gemlik Devlet Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Op. Dr. Sadettin ÇİFTÇİ

Konya Numune Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Araş. Gör. Op. Dr. Onur YILMAZ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Araş Gör. Op. Dr. Tolgahan KURU

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Nadir Adnan HACIM

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Op. Dr. Beslen GÖKSOY

Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Op. Dilan ALTINTAŞ URAL

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Ali Erdal KARAKAYA

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Ahmet Gökhan GÜLER

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Emine Kübra DİNDAR DEMİRAY

Bitlis Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Uzm. Dr. Müge ÖZGÜLER

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Op.Dr. Serdar GÜMÜŞ

Çukurova Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Anabilim Dalı

Op.Dr. Ayşe Gizem ÜNAL

Çukurova Üniversitesi Cerrahi Onkoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Aliye KANDIRICI

T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

Başasistan Uzm. Dr. Fulya YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Doç. Dr. F.E.B.S./MIS K.Koray BAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Op. Dr. Muzaffer Önder ÖNER

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Öğr. Gör. Uzm. Dr. Sibel BÜYÜKÇOBAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Hatice Gül SARIKAYA

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Füsun BAYSAL

Özel Duygu Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Op. Dr. Hasan EROĞLU

Gaziantep Cengiz Gökcek Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Kliniği

Op. Dr. Seval YILMAZ ERGANİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Kliniği

Araş. Gör. Dr. Ahmet KURT

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi Kadın ve Doğum Hastalıkları Kliniği

Op. Dr. Harun Egemen TOLUNAY

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Op. Dr. Mehmet OBUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinataloji

Op. Dr. Sabri GÜNCAN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Utku AKGÖR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekolojik Onkoloji Yan Dal Asistanı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

Op Dr. Taner ENGİN

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Op. Mehmet Onur YÜKSEL

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Özel Nisa Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği

Uzm. Dr. Ece GÜVENDİ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

Op. Dr. Halil KUL

Hatay Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahi Kliniği

Uzm. Dr. Nihal YILMAZ

Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Op. Salim KATAR

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Pınar AYDIN ÖZTÜRK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü

Op. Dr. Utku TANTOĞLU

İzmir Özel Can Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Op. Dr. Mustafa Koray KIRDAĞ

Erbaa Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Op. Osman UZUNLU

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Halil Erkan SAYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Yakup DÜLGEROĞLU

Kulu Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü

Op. Dr. Elif Altınay KIRLI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent ÖNAL

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Op. Dr. Berin SELÇUK

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Emrah AYDIN

MD, MBA. Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Cerrahisi Anabilim Dalı,
Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hücresel ve Moleküler Tıp,
Koç Üniversitesi Translasyonel Tıp Araştırmaları Merkezi

Doktora Öğrencisi Nilhan TORLAK

Koç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hücresel ve Moleküler Tıp

Dr. Öğr. Üyesi Op. Mustafa Bilal HAMARAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Op. Serkan ÖZCAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Büşra YAPRAK BAYRAK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Emrah AYDIN

Nilhan TORLAK

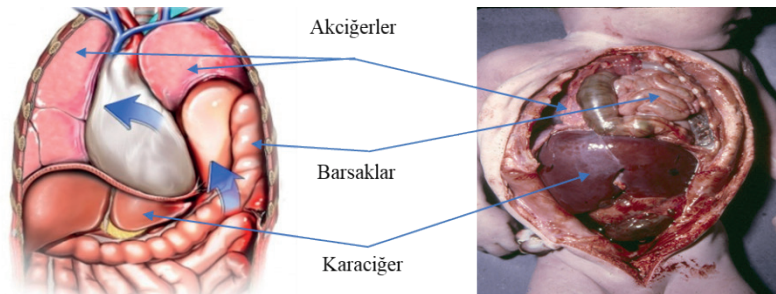
GİRİŞ

Fetal cerrahi, gebelik öncesi dönemde tanı alıp müdahale edilmediği takdirde fetüste ya da yenidoğanda kalıcı sakatlık veya mortalite ile sonuçlanan anomalilere prenatal dönemde ya da doğum esnasında yapılan girişimleri kapsamaktadır. Tıbbın ana felsefesi olan “Önce zarar verme”yi temel alan bu yaklaşımla bireylerin sağlıklı doğması hedeflenmektedir. Başlıca konjenital diyafragma hernisi (KDH), spina bifida, hidronefroz, amniyotik bant sendromu, ikizden ikize transfüzyon sendromu ve akciğer hipoplazisi ile sonuçlanan oligohidroamniyos gibi patolojilere prenatal dönemde girişimleri kapsamaktadır. Tıbbın her alanında olduğu gibi fetal dönemde de yapılan müdahalelerin hem anneye hem de bebeğe riskleri mevcuttur. Gerek bu riskleri en

aza indirmek gerekse de hastalıkların oluşum mekanizmalarını hücresel ve moleküler düzeyde anlayabilmek ve yeni tedavi yöntemleri geliştirebilmek için her bir hastalık bazında hayvan modelleri üzerinde çalışılmaktadır.⁽¹⁾

KONJENİTAL DİAFRAGMA HERNİSİ

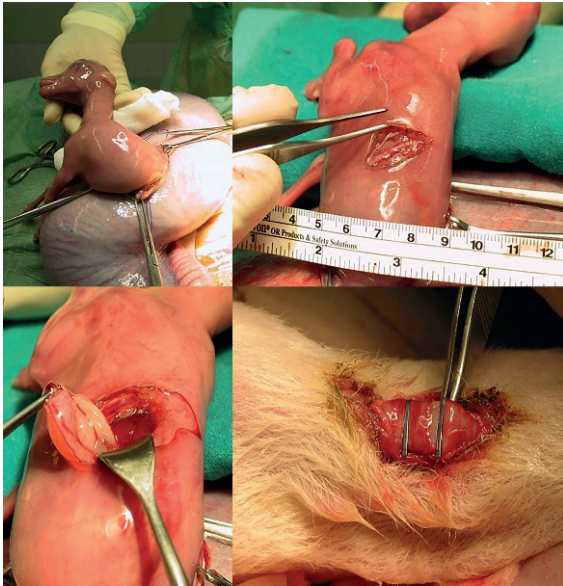
Konjenital diyafragma hernisi diyafram kasında bulunan bir defektin içinden toraksa fıtıklaşan karın içi organlar ile karakterize olan bir hastalıktır.⁽²⁾ Karın içi organların göğüs boşluğunda sıkıştırmakta olduğu akciğer dokusu gelişimini beklenen ölçüde gerçekleştirememekte ve bu da kliniğe pulmoner hipoplazi ve pulmoner hipertansiyon ile yansımaktadır. Hastalığın oluşum mekanizmasına yönelik farklı hipotezler mevcuttur. Bu hipotezlerden en yaygın olarak



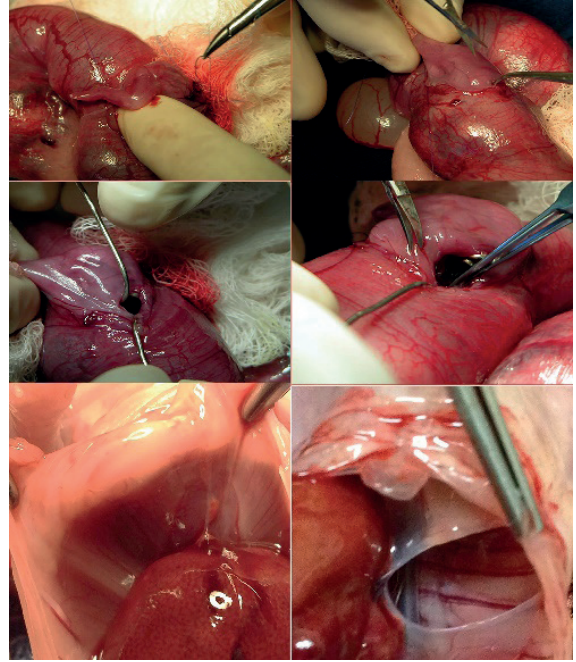
Resim 1: Konjenital diyafragma hernisinin şematik görüntüsü (solda) ve konjenital diyafragma hernisi nedeni ile kaybedilmiş bir hastanın otopsi görüntüsü (sağda). (Resim Dr. Jose Luis Peiró'nun izni ile kullanılmıştır.)

kabul göreni akciğer ve diyafram gelişiminin ayrı ayrı etkilendiği double hit teorisidir.⁽³⁾

Konjenital diyafragma hernisine yönelik hayvan modelleri diyaframdaki defektin zamanlaması, boyutu ve akciğerlerin neden hipoplazik kaldığına yönelik olmaktadır. En yaygın olarak kullanılan hayvan türleri fare, sıçan, tavşan ve koyundur. İlk cerrahi model, 1960larda de Lorimier ve ekibi tarafından fetal koyunlarda gebeliğin 72 ile 75. günlerinde gerçekleştirilmiştir (Resim 2).⁽⁴⁾ Koyunda 72-75 gebelik günleri, insanda 10 haftalık gebeliğe denk gelirken akciğer gelişiminin psödoglandüler evresine denk gelmektedir.⁽⁵⁾ 1990'lı yıllarda ise koyun ile karşılaştırıldığında daha az masraflı, daha küçük boyutu olan, daha kısa gebelik süresine sahip ve bir gebelikte daha yüksek sayıda fetus elde edilebilen tavşanda 24-25. gebelik günlerinde cerrahi KDH modeli Fauza ve ekibi tarafından oluşturulmuştur (Resim 3).⁽⁶⁾ Belirtilen cerrahi modeller, diyafram defektinin in utero olarak onarımı ve akciğer gelişimini sağlayan trakeal oklüzyon gibi girişimsel tedavi yöntemleri için oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.^(5,7-10)

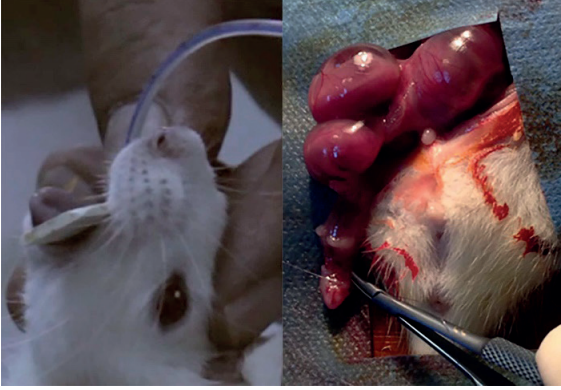


Resim 2: Koyunda cerrahi teknikle konjenital diyafragma hernisi oluşturma ve klip ile trakeal oklüzyon. (Resim Dr. Jose Luis Peiró'nun izni ile kullanılmıştır.)



Resim 3: Tavşanda cerrahi teknikle konjenital diyafragma hernisi oluşturma. (Resim Dr. Jose Luis Peiró'nun izni ile kullanılmıştır.)

Bir herbisit türü olan nitrofen (2,4-diklorofenil-p-nitrofenil eter) adlı kimyasalın karsinojen özelliğinin fark edilmesine müteakip yetişkin sıçanlarda toksikoloji çalışmaları için kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalar esnasında nitrofenin gebe sıçanlarda teratojenik etkiye sahip olduğu görülmüştür. Gebe sıçana oral yoldan verilmesinin ardından fetusların akciğer, diyafram, kalp ve iskeleti sisteminde doğumsal anomaliler meydana geldiği gösterilmiştir (Resim 2).^(11,12) Bu modelde gebeliğin 10. gününde anneye oral yoldan 1mg yağ içinde çözünmüş olarak verilen 100mg nitrofen ile gebeliğin 11. gününde gelişimi başlayan akciğerin ve 13. günde başlayan diyaframın gelişim sürecini etkilediği gösterilmiştir. Fetusların yaklaşık %70'inde KDH meydana gelirken tüm fetuslarda pulmoner hipertansiyon saptanmıştır.⁽¹³⁾ Aynı modelde gebeliğin 18. gününde 2,5x binocular loop ile trakeaya 6/0 polipropilen dikiş veya titanyum mikro klip yerleştirilerek trakeanın tıkanması sağlanır. Yapılan bu işlem geri dönüşümsüz olmak ile beraber tavşan ve koyun modellerine göre maliyeti oldukça düşüktür.



Resim 4: Gebe sıçana oral yoldan gavaj ile nitrofenin verilmesi ve konjenital diyafragma hernisi olan sıçan fetüslerinde trakeal oklüzyon işleminin gerçekleştirilmesi. (Resim Dr. Jose Luis Peiró'nun izni ile kullanılmıştır.)

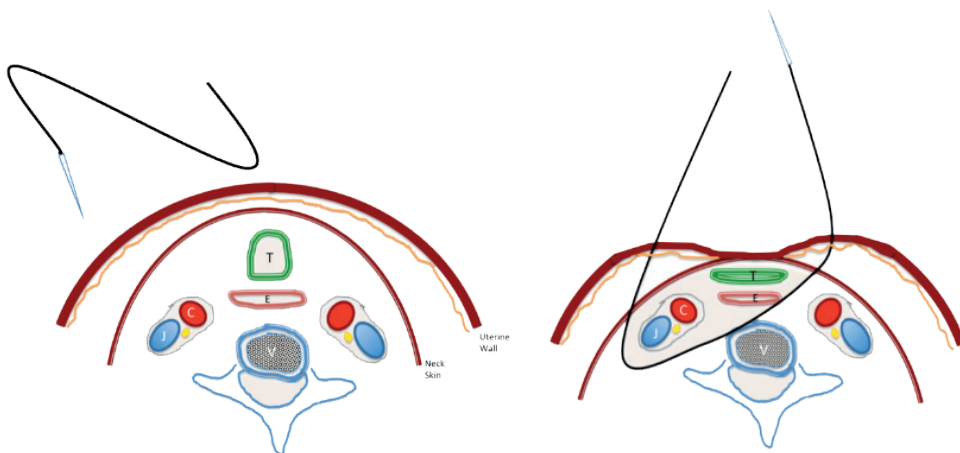
Koyun modelinin maliyeti, gebelik başına fetüs sayısının az olması ve gebelik süresinin uzun olması en önemli handikaplarındandır. Ancak insanda uygulanan trakeal oklüzyonu birebir taklit edebilen tek modeldir. Tavşan modelinde ise her ne kadar gebelik süresi kısa ve fetüs sayısı koyuna kıyasla daha fazla ise de modelin cerrahi olması konjenital hastalık modeli ile örtüşmediği eleştirilerini beraberinde getirmekte, ayrıca yaratılan defektin boyutu cerrahın tercihine bağlı olmaktadır. Sıçan modelinde ise gebelik süresi ve fetüs sayısı koyun ve tavşana göre oldukça avantajlıdır. Ancak nitrofenin kimyasal

etkisi, tüm fetüslerde pulmoner hipertansiyon gözlenirken yaklaşık %60-70'inde KDH saptanması modelin sorgulanmasına sebep olmaktadır.

Aydın ve arkadaşlarının geliştirmiş olduğu fare modelinde ise farklı tekniklerin avantajlarını bir araya getiren yeni bir model tanımlanmıştır. (14) Bu modelde rahim duvarı açılmadan geçilen bir dikiş ile fetüsün trakeası oklüde edilmektedir. Tekniğin en önemli avantajlarından biri de geri dönüşümlü olması ve fetüslerin spontan vajinal yolla doğumuna izin vermesidir.

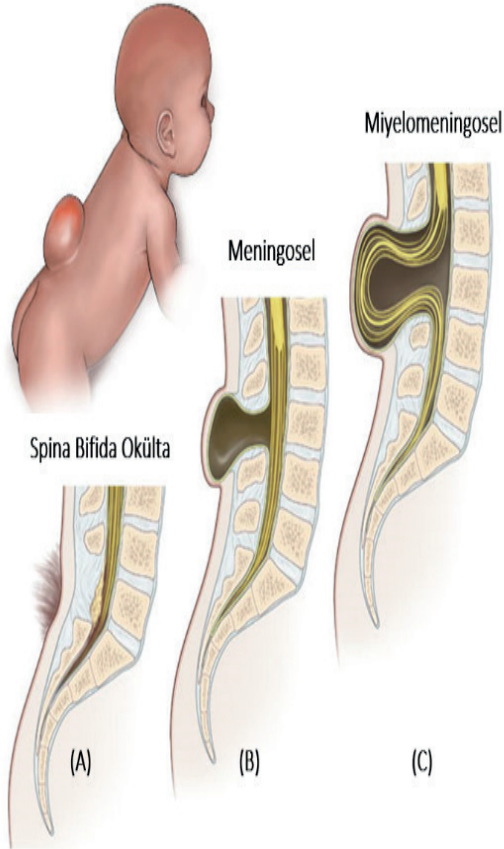
SPİNA BİFİDA

Spina bifida merkezi sinir sisteminin en yaygın konjenital anomalisidir. Spinal kordun herhangi bir yerinde meydana gelebilse de çoğunlukla lumbal ve sakral bölgelerde gerçekleşmektedir. En sık karşılaşılan tipleri spina bifida okült, meningoel ve miyelomeningoel'dir (Resim 6). Spina bifida okültada spinal kord üzerinde cilt bulunmakta böylece doğrudan amnion sıvısı ile teması bulunamamaktadır. (15) Meningoel de ise lezyon bölgesinde bulunan defektten sıvı dolu bir kese fıtıklaşmıştır. Miyelomeningoel'de ise var olan açıklıktan spinal kord fıtıklaşmıştır. Defektin üzeri ince bir zar ile kaplı olabileceği gibi spinal kord tamamen açıkta da bulunabilmektedir. (16) Aminotik sıvının inflamatuvar etkisine maruz kalan sinirlerde gliosis meydana



Resim 5: Farede transuterin trakeal oklüzyonun şematik görünümü

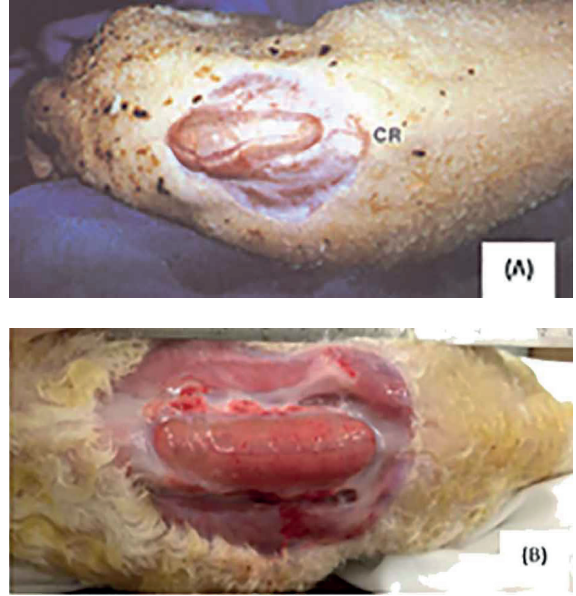
gelmekte ve prenatal dönemde tedavi edilmediği takdirde bebekte kalıcı sakatlık görülmektedir. Spinal kord hasarının dışında beyin kökünün aşağıya doğru yer değiştirmesi nedeni ile hidro-sefali meydana gelmektedir.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾



Resim 6: Spina bifida formları. (A) Spina Bifida Okültta. (B) Meningosel. (C) Miyelomeningosel.⁽⁵⁹⁾

Hastalığın oluşum mekanizmasının anlaşılması ve farklı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için sıçan, tavşan ve koyun modelleri kullanılmaktadır. Bu modellerde defektin yaratılması cerrahi, kimyasal ya da teratojen yollar ile gerçekleştirilmektedir. Teratojen ajanla spina bifida oluşturulması sıçanlarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Sprague Dawley türü sıçanlarda gebeliğin 10. gününde oral yolla verilen retinoik asit fetüslerde farklı seviyelerde defekte yol açmaktadır. Cerrahi model ise her üç hayvan türünde de uygulanabilmektedir. Koyun modelinde gebeliğin 75. gününde cilt ve cilt altı yapı-

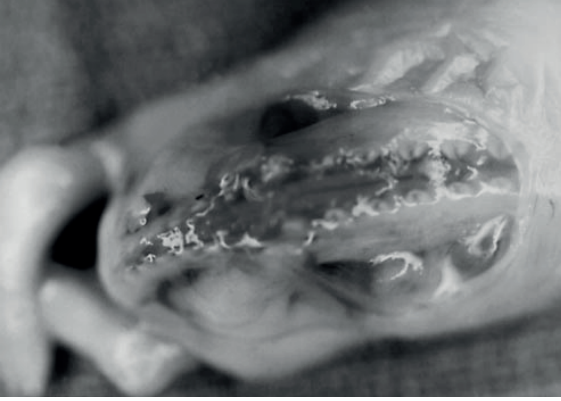
lar çıkarıldıktan sonra bilateral paraspinal kaslar rezeke edilmektedir (Resim 7).^(20,21)



Resim 7: Cerrahi teknikle gebeliğin 75. gününde oluşturulan miyelomeningoselin postnatal dönemde görüntüsü.^(20,21)

Tavşanda uygulanan cerrahi teknik koyun modeli ile benzerdir. Gebeliğin 22. gününde cilt, cilt altı yapılar ve kas tabakasının kesilmesini takiben pelvik krest seviyesinden başlayarak üç seviyede laminektomi yapılmaktadır (Resim 8).⁽²²⁾

Retinoik asit fetüsün gelişiminde önemli roller oynarken aynı zamanda nöral tüp üzerine etki gösteren teratojenik bir ajandır.⁽²³⁾ Flake ve arkadaşları geliştirmiş oldukları modelde gebe sıçana gebeliğin 10. gününde 10mg/ml oral yoldan verdikleri retinoik asitle meningomiyelosel yaratmayı başarmışlardır.⁽²⁴⁻²⁶⁾



Resim 8: Miyelomeningosel oluşturulan fetüsün görüntüsü.⁽²²⁾

HİDRONEFROZ

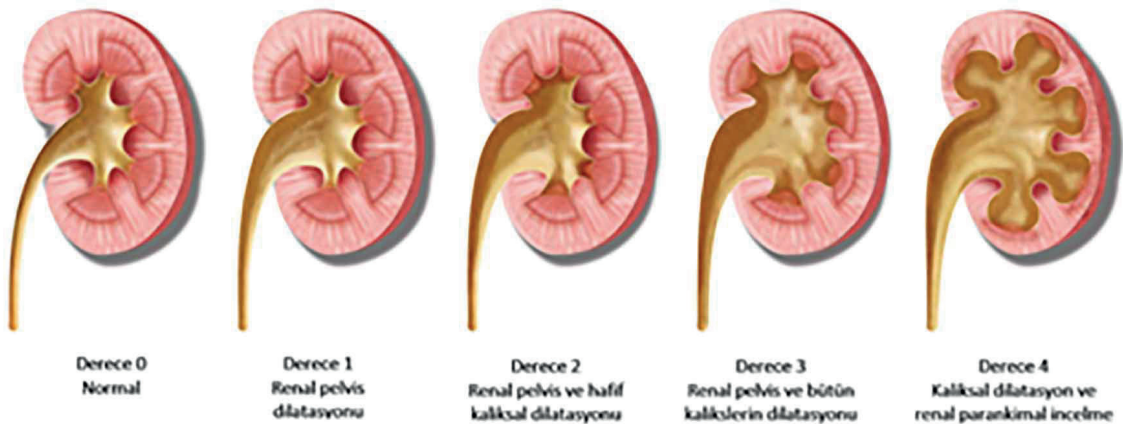
Böbreklerde idrarın birikmesi ile tanımlanan hidronefroz ya üreteropelvik bileşke (UPB), üreterovezikal bileşke (UVB) veya üretra düzeyinde idrar akışının engellenmesine bağlı olarak ya da mesaneden idrarın reflü olması ile meydana gelmektedir.⁽²⁷⁾ Fetal Üroloji Birliği tarafından oluşturulan derecelendirme sistemi olguların takibinde ve yönetiminde güncelliğini korumaktadır (Resim 9).^(28,29)

Literatürde hidronefrozu ve ona bağlı meydana gelen patolojileri test etmek, mekanizmalarını öğrenmek için en sık kullanılan model koyunlarda gerçekleştirilmiş olan cerrahi mo-

deldir. Bu teknikte prenatal dönemde fetüse açık cerrahi gerçekleştirilmekte ve istenilen seviyede (üreter, UPV, UVB) darlık gerçekleştirilerek farklı derecelerde hidronefroz veya hidroüretonefroz meydana getirilmektedir.⁽³⁰⁻³²⁾ Ancak bu modelde cerrahi tekniğin kullanılması hidronefroz kaynaklı hasarı ölçmede bias yaratması sebebi ile eleştiri almaktadır. Tauchi ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu modelde ise Wistar türü sıçanların tür içi çiftleştirilmesi ile erkek sıçanların %80-90'ında ve dişilerin %60'ında renal parankim incelmesinin eşlik ettiği tek taraflı ağır konjenital hidronefroz meydana gelmektedir.⁽³³⁻³⁶⁾ Teratojen olarak etki gösteren 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) kimyasalının gebeliğin 12, 13 ya da 16. günlerinde gebe dişiye verilmesi ile fetüslerde hidronefroz gelişmektedir.^(37,38) Bu modelde TCDD kimyasalına maruz kalan fetüslerin tamamında hidronefroz meydana gelmiştir ve bunların da %86.2'sinde 3. derece kalanında da 4. derece hidronefroz saptanmıştır.⁽³⁸⁾

AMNİYOTİK BANT SENDROMU

Amniyotik bant sendromu, amniyondan oluşan fibröz şeritlerin fetal organlara dolanması sonucu o organlarda oluşan deformasyon, malformasyon ve parçalanmayı içeren birçok konjenital anomaliyi içerisine almaktadır (Resim 10).

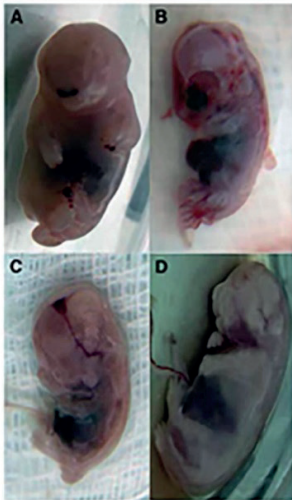


Resim 9: Fetal Üroloji Birliği tarafından oluşturulan konjenital hidronefroz derecelendirme sistemi.⁽²⁹⁾

(39,40) Etiyolojisi henüz ortaya konulamamakla beraber gebeliğin erken döneminde amniyon zarında meydana gelen yırtılmaların fetüse yapışan ya da dolanan amniyotik bantlara sebep olduğu düşünülmektedir.^(40,42,43) Fetüsün hareketlerinin devam etmesi sonucunda bu bağlanma daha sıkı hale gelmekte ve dokularda konstriksiyona sebep olarak kan akışını bozmaktadır. Fetal dönemde lazer, soğuk bıçak veya makas ile bu bantlara müdahale edilerek doku ve organların kanlanmasının devamı sağlanmaktadır.^(44,45) Bununla beraber, amniyotik bant sendromunun insan vakaları üzerine literatürde bir çok çalışma bulunsada mekanizması hakkında bilinenler çok azdır.



Resim 10: Amniyotik bant sendromuna sahip bir vakada amniyotik bantın ayak bileği çevresine yerleşimi⁽⁴¹⁾



Resim 11: Amniyotik kesenin delinmesinden 48 saat sonra fetüslerde görülen defektler. (A) Ön ekstremitelerde sindaktili, arka ekstremitelerde ve burunda kanama. (B) Oküler kanama, arka ekstremitelerde fibröz bant ve eviserasyon. (C) Kranyal kanama. (D) Amniyotik kesesi delinmeyen normal fetüs.⁽⁴⁶⁾

Amniyotik bant sendromunun literatürdeki hayvan modelleri, sadece cerrahi olmakla birlikte sıçan, tavşan ve koyunda bulunmaktadır. Romero-Valdovinos ve ekibi tarafından sıçanda gerçekleştirilen ve epitel homeostazının bozulduğuna dair hipotezleri üzerine olan çalışmalarında amniyotik bant sendromu modeli bir insülin iğnesiyle amniyotik kesenin delinmesi ile oluşturulmuştur (Resim 11).⁽⁴⁶⁾ Benzer bir cerrahi model fetal koyunda gerçekleştirilmiştir. Gebeliğin 100. gününde fetüsün ekstremiteleri umbilikal bant ile ilgili ekleme kan akışını engellemeyecek kadar sıkılıkta sıkıştırılmıştır ve çalışmanın bir sonraki aşamasında fetoskopik müdahale ile iki bacadaki sendrom geri çevrilmiştir. Ayrıca koyun fetüsünde gebeliğin 60. gününde sağ üst ve alt ekstremiteleri ipek sütür ile bağlanarak amniyotik bant sendromu oluşturulmuştur (Resim 12).^(47,48)



Resim 12: Fetal koyun çalışmalarında amniyotik bant sendromu modelleri. (A) Gebeliğin 100. gününde her bacağın kan akışının engellenmeyeceği kadar bağlanması ve ok ile gösterilen bacaklara fetoskopik müdahale yapılması⁽⁴⁷⁾. (B) Gebeliğin 60. gününde ipek sütür ile sağ alt ve üst bacakların bağlanması.⁽⁴⁸⁾

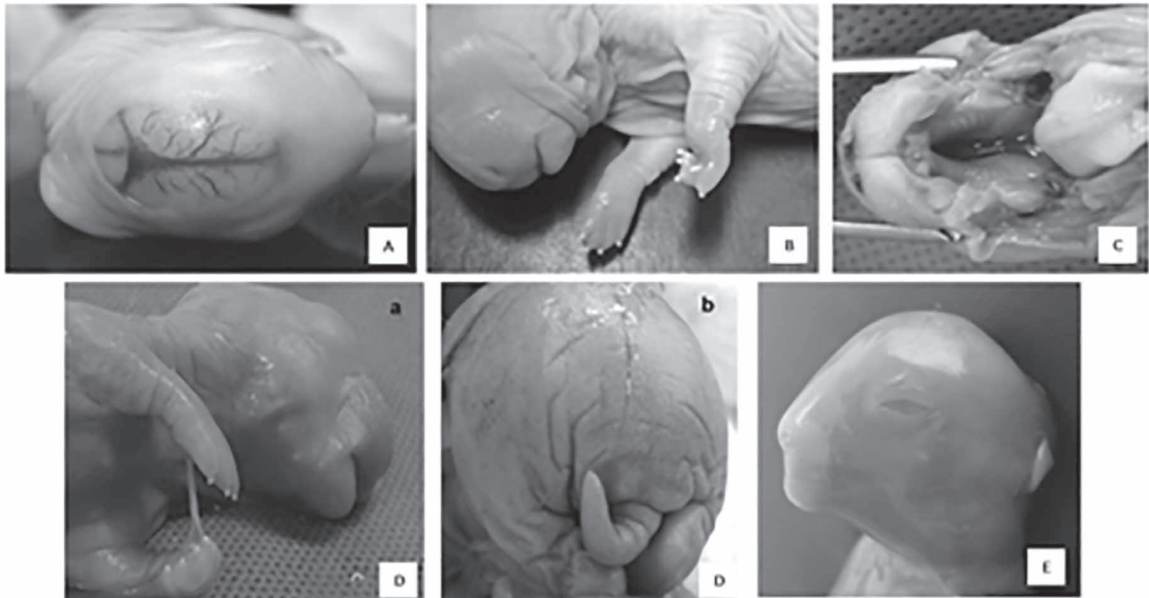
Tavşanda da koyuna benzer şekilde cerrahi yöntemle gebeliğin 15, 16, 17 ve 18. günlerinde amnion kesesinin delinmesi ile gerçekleştirilmiştir.⁽⁴⁹⁾ Bu modelde 15. gün grubunda sindaktili; 16. gün grubunda eksansefali ve sindaktili; 17. günde damak yarığı, ön ekstremitte kompresyonu ve amniyotik bant basısına bağlı kuyruk deformitesi ve son grup olan 18. günde ön ekstremitte basısı, eksansefali, damak yarığı ve açık göz kapakları ile kafa deformitesi görülmüştür (Resim 13).⁽⁴⁹⁾

OLİGOHİDROAMNİYOS

Oligohidroamniyos, hipotiroidizm, genitoüriner anomaliler, amniyotik bant sendromu ve pulmoner hipoplazi gibi birçok konjenital anomali ile bağlantılı olabilen fetal büyüme ve gelişimi için önem arz eden amniyotik sıvı miktarındaki gebeliğin haftasına göre yetersizliğidir.⁽⁵⁰⁾ Konjenital anomaliler ile birlikte pre-eklampsi, kronik hipertansiyon gibi maternal ve ikizden ikize transfüzyon, abrupsiyon gibi plasental

anomaliler ile de ilişkili olabilmektedir.⁽⁵⁰⁾ Oligohidroamniyosta amniyotik sıvı hacmi genellikle ultrason incelemesi ile sonografik ölçümler olmadan görüntülerin yorumlanmasıyla kalitatif olarak ya da en derin sıvı cebi, amniyotik sıvı indeksi gibi tekniklerle kantitatif olarak değerlendirilmektedir.⁽⁵¹⁾

Oligohidroamniyos hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak bağlantılı olduğu pulmoner hipoplazinin patofizyolojisine yönelik moleküler altyapısını anlamaya odaklıdır.⁽⁵²⁾ Bu çalışmalarda benzer cerrahi yöntemler ile koyun, tavşan, sıçan ve faredede oligohidroamniyos oluşturulmuştur. Koyunda gerçekleştirilen bir çalışmada gebeliğin 101. gününde amniyotik ve alantoyik keselere drenaj kateterleri yerleştirilmiş, 107'den 135. güne kadar amniyotik sıvı aralıklı dışarı boşaltılmıştır.⁽⁵³⁾ Asabe ve ekibi tarafından tavşanda yapılan çalışmada ise fetal membranların delinmesinin ardından bir drenaj kateteri yerleştirilerek 23 ile 30. gebelik günleri arasında amniyotik sıvının sürekli olarak mater-



Resim 13: (A) 15. Günde amniyotik kesesi delinmiş fetüste eksansefali. (B) 16. günde amniyotik kesesi delinen fetüste sindaktili. (C) 17. Gün grubundaki fetüste görülen damak yarığı. (D) a. 17. Gün grubundaki fetüste amniyotik bant oluşumu; b. Kuyruk deformitesi oluşumu. (E) 18. Günde amniyotik kesesi delinen fetüste açık göz kapakları⁽⁴⁹⁾

nal periton boşluğuna akması ile oligohidroamniyos oluşturulmuştur.⁽⁵⁴⁾ Sıçandaki çalışmada gebeliğin 16. gününde bir çalışmada 22G iğne ile amniyotik kese delinirken diğer iki çalışmada 19G iğne kullanılarak bu işlem gerçekleştirilmiş, amniyotik sıvının akışı ile kesenin küçülüşünden sonra fetüsler abdominal boşluğa tekrar yerleştirilmiştir.⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ Farede ise sıçana benzer bir şekilde amniyotik kesenin iğneyle delinmesi ile gebeliğin 14,5. gününde oligohidroamniyos modeli kullanılmıştır.⁽⁵⁸⁾

Sonuç

Fetal ve neonatal döneme ait cerrahi patolojilerin sebeplerinin ve oluşum mekanizmalarının anlaşılması; farklı ve etkin tedavi yöntemlerinin tanımlanması için öncelikle doku ve organların normal gelişim süreçleri açığa çıkarılmalı ve özümsemelidir. Farklı hayvan modelleri bu anlamda geleceğimize ışık tutmakta ve bu alanda önemli mesafeler katetmemizi sağlamaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: konjenital diyafragma hernisi, spina bifida, hidronefroz, amniyotik bant sendromu, oligohidroamniyos

KAYNAKLAR

- Kabagambe SK, Lee CJ, Goodman LF, Chen YJ, Vanner MA, Farmer DL. Lessons from the Barn to the Operating Suite: A Comprehensive Review of Animal Models for Fetal Surgery. *Annu Rev Anim Biosci.* 2018;6(1):99-119. doi:10.1146/annurev-animal-030117-014637
- Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). Children's Hospital of Philadelphia.
- Keijzer R, Liu J, Deimling J, Tibboel D, Post M. Dual-hit hypothesis explains pulmonary hypoplasia in the nitrofen model of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1299-1306. doi:10.1016/S0002-9440(10)65000-6
- de Lorimier A, Tierney D, Parker H. Hypoplastic lungs in fetal lambs with surgically produced congenital diaphragmatic hernia. *Surgery.* 1967;62:12-17.
- Fauza DO, Tannuri U, Ayoub AAR, Capolozzi VL, Saldiva PHN, Maksoud JG. Surgically produced congenital diaphragmatic hernia in fetal rabbits. *J Pediatr Surg.* 1994;29(7):882-886. doi:10.1016/0022-3468(94)90008-6
- Costlow RD, Manson JM. The heart and the diaphragm: Target organs in herbicide-induced neonatal death. *Teratology.* 1981;23(2).
- AYDIN E. Current Approach for Prenatally Diagnosed Congenital Anomalies That Requires Surgery. *Türkiye Klin J Gynecol Obstet.* 2016;27(4):193-199. doi:10.5336/gynobstet.2016-53316
- Varisco BM, Marotta M, Oria M, et al. Proteomic profiling of tracheal fluid in an ovine model of congenital diaphragmatic hernia and fetal tracheal occlusion. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2018;315(6):L1028-L1041. doi:10.1152/ajplung.00148.2018
- Aydin E, Levy B, Oria M, Nachabe H, Lim F-Y, Peiro JL. Optimization of Pulmonary Vasculature Tridimensional Phenotyping in The Rat Fetus. *Sci Rep.* 2019. doi:10.1038/s41598-018-37906-8
- Aydin E, Joshi R, Oria M, Varisco BM, Lim FY, Peiro JL. Fetal tracheal occlusion in mice: a novel transuterine method. *J Surg Res.* 2018. doi:10.1016/j.jss.2018.04.028
- Tenbrinck R, Tibboel D, Gallard JL, et al. Experimentally induced congenital diaphragmatic hernia in rats. *J Pediatr Surg.* 1990;25(4):426-429. doi:10.1016/0022-3468(90)90386-N
- Aydın E, Yener E, Üstündağ N. Nitrofen kullanılarak oluşturulmuş konjenital diyafragma hernisi modelinde trakeal oklüzyonun akciğerlerin gelişimine etkisinin incelenmesi. *Haseki Tıp Bul.* 2016. doi:10.4274/haseki.2966
- Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS. Spina bifida. *Lancet.* 2017;6736(March):1885-1895. doi:10.1016/S0140-6736(04)17445-X
- Aydin E, Joshi R, Oria M, Varisco BM, Lim F-Y, Peiro JL. Fetal tracheal occlusion in mice: a novel transuterine method. *J Surg Res.* 2018;229. doi:10.1016/j.jss.2018.04.028
- Northrup H, Volcik KA. Spina bifida and other neural tube defects. *Curr Probl Pediatr.* 2000;30(10):317-332. doi:10.1067/mpp.2000.112052
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1014379
- Fetal Spina Bifida. Stanford Children's Health.
- Gil Guevara E, Diaz R, Oria M, Aydin E, Duru S, Peiro J. EP02.13: Neurosonography and Doppler analysis of the brain and cerebellum in fetal rats with spina bifida: a novel marker for Arnold-Chiari type II malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. doi:10.1002/uog.18335
- Gil Guevara E, Diaz R, Oria M, Aydin E, Duru S, Peiro J. OP30.01: Photoacoustics as a new imaging technique for in utero assessment of fetal cerebellar tissue oxygenation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017. doi:10.1002/uog.17978
- Meuli M, Meuli-Simmen C, Yingling CD, et al. Creation of myelomeningocele in utero: A model of functional damage from spinal cord exposure in fetal sheep. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):1028-1033. doi:10.1016/0022-3468(95)90335-6
- Joyeux L, Engels AC, Van Der Merwe J, et al. Validation of the Fetal Lamb Model of Spina Bifida. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-15. doi:10.1038/s41598-019-45819-3
- Housley HT, Graf JL, Lipshultz GS, et al. Creation of myelomeningocele in the fetal rabbit. *Fetal Diagn Ther.*

- 2000;15(5):275-279. doi:10.1159/000021021
23. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med.* 1985;313(14):837-841. doi:10.1056/NEJM198510033131401
24. Danzer E, Schwarz U, Wehrli S, Radu A, Adzick NS, Flake AW. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: Characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Exp Neurol.* 2005;194(2):467-475. doi:10.1016/j.expneurol.2005.03.011
25. Dionigi B, Brazzo JA, Ahmed A, et al. Trans-amniotic stem cell therapy (TRASCET) minimizes Chiari-II malformation in experimental spina bifida. *J Pediatr Surg.* 2015;50(6):1037-1041. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.03.034
26. Dionigi B, Ahmed A, Iii JB, Connors JP, Zurakowski D, Fauza DO. Partial or complete coverage of experimental spina bifida by simple intra-amniotic injection of concentrated amniotic mesenchymal stem cells. *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):69-73. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.004
27. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):15-22. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.11.002
28. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the society for fetal urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478-480. doi:10.1007/BF02012459
29. Cooper JA. Fetal Genitourinary Tract.
30. Beck AD. The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. *J Urol.* 1971. doi:10.1016/S0022-5347(17)61629-X
31. Harrison MR, Ross N, Noall R, de Lorimier AA. Correction of congenital hydronephrosis in utero I. The model: Fetal urethral obstruction produces hydronephrosis and pulmonary hypoplasia in fetal lambs. *J Pediatr Surg.* 1983;18(3):247-256. doi:10.1016/S0022-3468(83)80094-3
32. Glick PL, Harrison MR, Noall RA, Villa RL. Correction of congenital hydronephrosis in utero III. Early mid-trimester ureteral obstruction produces renal dysplasia. *J Pediatr Surg.* 1983;18(6):681-687. doi:10.1016/S0022-3468(83)80003-7
33. Tauchi K, Suzuki K, Imamichi T. Establishment of a strain of a rat having extremely high incidence of congenital hydronephrosis and its morphological characteristics. *Cong Anom.* 1980;20:1.
34. Seseke F, Thelen P, Hemmerlein B, Kliese D, Zöller G, Ringert RH. Histologic and molecular evidence of obstructive uropathy in rats with hereditary congenital hydronephrosis. *Urol Res.* 2000;28(2):104-109. doi:10.1007/s002400050146
35. Fichtner J, Boineau FG, Lewy JE, Sibley RK, Vari RC, Shortliffe LMD. Congenital Unilateral Hydronephrosis in a Rat Model: Continuous Renal Pelvic and Bladder Pressures. *J Urol.* 1994;152(2 Part 2):652-657. doi:10.1016/S0022-5347(17)32674-5
36. Friedman J, Hoyer JR, McCormick B, Lewy JE. Congenital unilateral hydronephrosis in the rat. *Kidney Int.* 1979;15(5):567-571. doi:10.1038/ki.1979.72
37. Choi SSH, Miller MA, Harper PA. In utero exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induces amphiregulin gene expression in the developing mouse ureter. *Toxicol Sci.* 2006;94(1):163-174. doi:10.1093/toxsci/kfl090
38. Liu X, Liu M, Liu J, Wei G. Peroxiredoxin i protein, a potential biomarker of hydronephrosis in fetal mice exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J Pediatr Urol.* 2014;10(3):474-481. doi:10.1016/j.jpuro.2013.10.005
39. Singh AP, Gorla SR. *Amniotic Band Syndrome.*; 2020.
40. Seeds JW, Cefalo RC, Herbert WNP. Amniotic band syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(3):243-248. doi:10.1016/0002-9378(82)90574-9
41. Amniotic band syndrome. UC Davis Children's Hospital.
42. Daya M, Makakole M. Congenital vascular anomalies in amniotic band syndrome of the limbs. *J Pediatr Surg.* 2011;46(3):507-513. doi:10.1016/j.jpedsurg.2010.09.006
43. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. Associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;91(1):65-75. doi:10.1016/0002-9378(65)90588-0
44. Gueneuc A, Chalouhi GE, Borali D, Mediouni I, Stirnemann J, Ville Y. Fetoscopic Release of Amniotic Bands Causing Limb Constriction: Case Series and Review of the Literature. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(4):246-256. doi:10.1159/000495505
45. Javadian P, Shamshirsaz AA, Haeri S, et al. Perinatal outcome after fetoscopic release of amniotic bands: A single-center experience and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):449-455. doi:10.1002/uog.12510
46. Romero-Valdovinos M, Galván-Montaña A, Olivo-Díaz A, et al. The Amniotic Band Syndrome in the Rat Is Associated with the Activation of Transforming Growth Factor- β . *Am J Pathol.* 2015;185(8):2076-2082. doi:10.1016/j.ajpath.2015.04.006
47. Crombleholme TM, Dirkes K, Whitney TM, Alman B, Garmel S, Connelly RJ. Amniotic band syndrome in fetal lambs I: Fetoscopic release and morphometric outcome. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):974-978. doi:10.1016/0022-3468(95)90324-0
48. Soldado F, Peiró JL, Aguirre M, et al. Extremity amniotic band syndrome in fetal lamb. I: An experimental model of limb amputation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1607-1610. doi:10.1016/j.ajog.2006.03.056
49. Galvan A, Alvarez E, Parraguirre S, Suarez ML, Perez A. Development of a fetal rabbit model to study amniotic band syndrome. *Fetal Pediatr Pathol.* 2012;31(5):300-308. doi:10.3109/15513815.2012.659387
50. Peipert JF, Donnenfeld AE. Oligohydramnios: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(6):325-339. doi:10.1097/00006254-199106000-00002
51. Madendag Y, Madendag IC, Sahin E, Aydin E, Sahin ME, Acmaz G. How Well Do the Popular Ultrasonic Techniques Estimate Amniotic Fluid Volume and Diagnose Oligohydramnios, in Fact. *Ultrasound Q.* 2019;35(1):35-38. doi:10.1097/RUQ.0000000000000408

52. Wu CS, Chen CM, Chou HC. Pulmonary Hypoplasia Induced by Oligohydramnios: Findings from Animal Models and a Population-Based Study. *Pediatr Neonatol.* 2017;58(1):3-7. doi:10.1016/j.pedneo.2016.04.001
53. Dickson KA, Harding R. Fetal breathing and pressures in the trachea and amniotic sac during oligohydramnios in sheep. *J Appl Physiol.* 1991;70(1):293-299. doi:10.1152/jappl.1991.70.1.293
54. Asabe K, Toki N, Hashimoto S, Suita S, Sueishi K. An immunohistochemical study of the expression of surfactant apoprotein in the hypoplastic lung of rabbit fetuses induced by oligohydramnios. *Am J Pathol.* 1994;145(3):631-639.
55. Kitterman JA, Chapin CJ, Vanderbilt JN, et al. Effects of oligohydramnios on lung growth and maturation in the fetal rat. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2002;282(3):L431-L439. doi:10.1152/ajplung.00161.2001
56. Chen CM, Chou HC, Wang LF, Lang YD. Experimental oligohydramnios decreases collagen in hypoplastic fetal rat lungs. *Exp Biol Med.* 2008;233(11):1334-1340. doi:10.3181/0803-RM-99
57. Chen CM, Chou HC, Wang LF, Yeh TF. Effects of maternal retinoic acid administration on lung angiogenesis in oligohydramnios-exposed fetal rats. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(2):88-94. doi:10.1016/j.pedneo.2012.11.009
58. Najrana T, Ramos LM, Abu Eid R, Sanchez-Esteban J. Oligohydramnios compromises lung cells size and interferes with epithelial–endothelial development. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(6):746-756. doi:10.1002/ppul.23662
59. Spina Bifida. Columbia University Department of Neurology.

30/11/2019

Konu: Kitap bölümü yazarlığı daveti.

Sayın **Emrah Aydın;**

Mart 2020 tarihinde yayınlanacak olan "**Klinik Bilimlerde Deney Hayvanı Modelleri**" isimli kitapta yer almak üzere; "**Fetal Ve Pediatrik Cerrahide Hayvan Modelleri**" başlıklı bir bölümü yazmanız uygun görülmüştür.

Kitap bölümü çalışmanızı yazım kurallarımıza uygun olarak hazırlayıp, en geç 15 Şubat 2020 tarihine kadar yayınevimize göndermenizi rica ederiz. Çalışmanız editör incelemesinden geçtikten sonra, yayınlanma süreci başlatılacaktır.

Bilginize sunar, iyi çalışmalar dileriz.

Yasin DİLMEN
Genel Yayın Koordinatörü

AKADEMİSYEN YAYINEVİ KİTABEVİ DAĞITIM
BİLGİSAYAR TERCÜMANLIK İTH.İHR. TİC. A.Ş.
Merkez:Halk Sok. No:5/A Sıhhiye Çankaya/ANKARA
ÇANKAYA V.D. 011 055 7740
Merkez Ticaret Sicil No: 293004

Akademisyen Yayınevi Kitabevi Dağıtım Bilgisayar Tercümanlık İthalat İhracat Ticaret A.Ş

Adres: Halk Sokak 5 / A Çankaya, Ankara, Türkiye

Telefon: 312 431 16 33

Web: www.akademisyen.com

01/03/2020

Konu: Kitap bölümü yayın kabulü

Sayın **Emrah Aydın;**

Mart 2020 tarihinde yayınlanacak olan "**Klinik Bilimlerde Deney Hayvanı Modelleri**" isimli kitapta, kitap bölümü olarak yayınlanmak üzere göndermiş olduğunuz; "**Fetal Ve Pediatrik Cerrahide Hayvan Modelleri**" başlıklı çalışmanız editör incelemesi neticesinde kabul edilmiştir.

Söz konusu kitap, grafik/dizgi aşaması tamamlandıktan sonra, kontrol için size gönderilecek; onayınız alındıktan sonra yayınlanacaktır.

Bilginize sunar, iyi çalışmalar dileriz.

Yasin DİLMEN
Genel Yayın Koordinatörü

AKADEMİSYEN YAYINEVİ KİTABEVİ DAĞITIM
BİLGİSAYAR TERCÜMANLIK İTH İHR. TİC. A.Ş.
Merkez: Halk Sok. No: 5/A Çankaya/ANKARA
ÇANKAYA V.D. 011 055 7740
Merkez Ticaret Sicil No: 293004

Akademisyen Yayınevi Kitabevi Dağıtım Bilgisayar Tercümanlık İthalat İhracat Ticaret A.Ş.

Adres: Halk Sokak 5 / A Çankaya, Ankara, Türkiye

Telefon: 312 431 16 33

Web: www.akademisyen.com