



Gebelikte Erdosteine Kullanımının Sıçan Fetus Akciğer Matürasyonu Üzerine Olan Etkileri

Önder Koç*, Bülent Duran*, Ata Topçuoğlu*, Tülin Fırat**,
Aysel Kükner**, Melahat Dönmez*

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bolu
** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Bolu

Amaç: Bu çalışma 2 ve 4 mg erdosteine kullanımının fetusların akciğer olgunlaşması üzerine olası etkilerinin araştırılması için planlandı.

Gereç ve Yöntem: Wistar albino cinsi gebe sıçanlar: grup I (n=10): SHAM; grup II (n=10): 2 mg erdosteine, grup III (n=10): 4 mg erdosteine olarak 3 gruba ayrıldı. Gebe sıçanlara gebeliğin birinci haftası sonunda ilaç uygulaması başlandı ve sıçan fetuslarının 13. ve 18. günlerde laparotomi ile alındığı günün öncesine kadar devam edildi. Laparotomiyi takiben batin dışına alınan fetusların fetal doğum ağırlıkları, baş-makat uzunlukları, tüm akciğer ağırlıkları ölçüldü. Histopatolojik olarak akciğer matürasyonu değerlendirildi. Fetuslar akciğer gelişim evrelerine göre gruplandırıldı.

Bulgular: Grup I, II ve III arasında 13 günlük fetuslarda doğum kilosu, baş-makat uzunluğu açısından anlamlı fark yoktu. Sadece akciğer ağırlığı açısından grup III değerleri grup I'e göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.05). 18 günlük sıçanlarda ise fetal akciğer ağırlıkları ve baş-makat uzunluğu açısından grup III ve II değerleri grup I'e göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05). 18 günlük fetal sıçan akciğerinde grup III de kanaliküler+sakküler evre oranı (%50), grup I (%10) ve grup II (%15) ye göre anlamlı olarak fazlaydı (p<0.05).

Sonuç: Gebe sıçanlarda uzun süreli ve yüksek doz erdosteine kullanımı preterm olarak alınan fetusların akciğer matürasyonunda anlamlı artış yaratmıştır.

Anahtar Kelimeler: Erdosteine; Akciğer Matürasyonu; Sıçan; Fetus.

Effects of Erdosteine Use in Pregnancy on Fetal Rat Lung Maturation

Objective: This study was planned for investigating the probable effects of 2 and 4 mg erdosteine use on fetal lung maturation

Materials and Methods: Wistar-Albino pregnant rats were divided into 3 groups as group I (n=10): SHAM; group II (n=10): Erdosteine 2mg, group III (n=10):Erdosteine 4 mg. The medication were given orally to pregnant rats at the end of first week and continued until the day of fetus excision by laparotomy at day 13 or day 18. Following the delivery, birth weight, crown-rump length, weight of whole lung were measured. The maturation of lungs were evaluated histopathologically. Fetuses were grouped according to the developmental stages of lungs.

Results : There were no significant differences in birth weight and crown-rump length between the group I, II and III for the fetuses of day 13. Only whole lung weights of group III was significantly higher compared to group I (p<0.05). Whole lung weights and crown-rump length of group III and group II at day 18 were statistically higher than group I. On gestation day 18, canalicular+saccular stage in fetal rat lung in group III (%50) was significantly higher than the Group I (%10) and Group II (%15).

Conclusion: High doses and long-term use of erdosteine in pregnant rats has created a significant increase in the lung maturation of preterm excised fetus.

Key Words: Erdosteine; Lung Maturation; Rat; Fetus.

Giriş

Erken doğum, yenidoğanlarda %10 oranında görülmekte olup, pulmoner maturasyon yetersizliği ile intraventriküler hemorajilere bağlı neonatal ölümlerin ve morbiditenin en önemli sebebidir.¹ Sıklıkla erken doğumlarda gözlenen yenidoğanın respiratuar distress sendromu (RDS) olgunlaşmamış fetal akciğerde hasar

verici inflamatuvar olayların kompleks ve çok faktörlü bir patogeneze süreci sonucunda ortaya çıkmasıyla karakterizedir. RDS, serum proteinlerinin hava yollarına sızması ve surfaktanın inaktivasyonunun indüklenmesine, ve alveoler-kapiller ünitelerdeki inflamasyon sürecinin şiddetine bağlıdır.²

İnflamatuvar süreci erken safhada kontrol etmek için erken doğumlarda antenatal kortikosteroid kullanımı

Başvuru Tarihi: 17.08.2011, Kabul Tarihi: 05.10.2011

Koç ve ark.

önerilmiş ve bu tedaviyle respiratuar distres sendromu, neonatal ölüm, intraventricüler hemoraji ve nekrotizan enterokolit oranlarında önemli bir azalma bildirilmiştir.³ Buna karşın glukoz tolerans bozukluğu, osteoporoz, renal baskılanma, gelişme bozukluğu ve miyelinizasyon bozukluğu kortikosteroid kullanımının potansiyel yan etkileridir.^{4,7} Bu nedenle erken doğumlarda RDS'yi önlemek için farklı ajanların antenatal kullanımı gündeme gelmiştir.⁸ Bu amaçla aminofilin, tiroid hormonları, surfaktan ve ambroksol alternatif tedavi seçenekleri olarak kullanılmıştır.⁹

Erdosteine (N-(carboxymethylthioacetyl)-homosysteine thiolactone) bir thiol türevidir. İki adet sülfidril grubu içerir. Bu gruplar sadece hepatik metabolizasyon sonrası aktif hale gelirler. Sülfidril gruplarının redüksiyon potansiyeli erdosteinin serbest radikalleri temizleme ve antioksidan etkisinden sorumludur. Deneysel ve klinik çalışmalarda erdosteinin serbest radikalleri temizleme özellikleri gösterilmiştir.^{10,11}

Erdosteine esas olarak akciğerlerde mukolitik etkisiyle antitusif fonksiyon gösterirken silier fonksiyonları da artırarak etki gösterir.¹² Bununla birlikte erdosteinin inflamasyon sürecinde yer alan bazı mediatörleri ve proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği öne sürülmüştür.¹³ Yenidoğanda RDS nin önlenmesinde fetal akciğerlerin erken maturasyonu ve surfaktan sentezi önemli rol oynar. Erdosteinin antiinflamatuvar etkinliğinin fetal akciğer maturasyonuna etkisi ise bildirilmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, gebe sıçanlara uygulanan erdosteinin fetal akciğer maturasyonu üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada denek olarak, 30 adet yetişkin dişi Wistar-Albino cinsi gebe sıçan (250-275 g) kullanıldı. Seçilen gebe sıçanlar solid, sarı vajinal plak oluşumuyla tespit edildi. Vajinal plak görülmesi gebeliğin ilk günü olarak kabul edildi. Sıçanlar Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Hayvan Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada kullanılan sıçanlar daha önce başka bir deneyde kullanılmadı. Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı.

Hayvanların bakımları çalışma boyunca havalandırması olan, yeterli ışık alan özel kafesler içinde yapıldı. Verilen ilaç dozlarında sorun yaşanmaması ve deney süresince gelişebilecek olası enfeksiyonların yayılmasını önlemek için her hayvan ayrı kafese konuldu. Bütün kafeslerdeki sıçanlar pellet yem ile beslendiler. Çalışma grupları sırasıyla grup I: kontrol, oral 0.5 mg/kg serum fizyolojik (n=10); grup II: 2mg/doz oral erdosteine (n=10) (İlsan İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul); grup III: 4mg/doz

oral erdosteine (n=10) şeklinde oluşturuldu. Erdosteine dozu sıçan fizyolojisine ve ağırlığına göre ortalama 10mg/kg insan dozuna¹⁴ eşdeğer doz hesaplandı. Serum fizyolojik ve erdosteine oral gavaj ile uygulandı. Bu dozlar gebeliğin tesbitinden bir hafta sonra başlanıp laparotomi öncesindeki güne kadar günde tek doz olarak uygulandı.

Gebe sıçanların gebelik süresinin 21 gün olduğu gözönüne alınarak gruplardaki gebe sıçanların yarısına gebeliklerinin 13. gününde, diğer yarısına ise 18. gününde ketamin-hidroklorid ve xylazine anestezisi uygulanarak laparotomi ile fetusları alındı ve %10 formaldehit içinde tespit edildi. Her sıçanın canlı yavru sayıları ve doğum ağırlıkları belirlendi. Opere edilen sıçanlara servikal dislokasyonla ötenazi uygulandı.

Tespit olmuş fetusların boyları (baş-makat uzunlukları) ve akciğer doku ağırlıkları ölçüldü. Daha sonra akciğer dokuları dereceli etil alkol serilerinden geçirildi ve parafine gömüldü. Parafin bloklardan hazırlanan 5-6µm kalınlığındaki kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Akciğer dokusundaki düz kasların gelişimini incelemek için α-SMA (α-smooth muscle actin) immün boyaması yapıldı. Kesitler BH2 Olympus marka foto mikroskop ile incelenerek görüntülendi. Değerlendirmeleri yapan histoloji uzmanının fetusun geldiği grubu bilmemesi sağlandı.

α-SMA Boyaması

Polilizinli lamlar üzerine alınan 3-4µm kalınlığındaki kesitler bir gece 37 derecede etüvde bekletildi. Alkolden geçirilen kesitler fosfat buffer solüsyonu ile yıkandı ve hidrojen peroksidad ile muamele edildi. Primer antikor, mouse anti-actin smooth muscle (Zymed,USA) ile 45 dakika inkübe edildi. Sekonder antikor, biyotinli keçi antikoruna ile 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

DAB kromojeni uygulandıktan sonra Mayer hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. %95 lik etil alkol ve ksilollerden geçirildikten sonra kapatıldı.

Sıçan fetuslarının akciğer maturasyonunda gebeliğin 18. gününde psödoglandüler evre, gebeliğin 19-20. günlerinde kanaliküler evre ve gebeliğin 21. gününde sakküler evre tamamlanmış olmaktadır.¹⁵⁻¹⁷

Histopatolojik değerlendirmede akciğer maturasyonun değerlendirilmesinde gelişim evreleri olarak gelişim sırasına göre glandüler evre, kanaliküler evre ve sakküler evre ve ara evreler olarak glandüler-kanaliküler evre ve kanaliküler-sakküler evre sırası değerlendirilmedi kullanıldı.¹⁵⁻¹⁷

Çalışma gruplarındaki sıçan fetuslarının akciğer gelişimi değerlendirilerek histolojik olarak gruplandırıldı.

Gebelikte Erdosteine Kullanımının Sıçan Fetus Akciğer Matürasyonu Üzerine Olan Etkileri

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS Windows 10.0 programı, istatistiksel analiz yöntemi olarak uygunluğuna göre post-hoc çoklu karşılaştırma, mann whitney-U ve kruskal wallis analizi kullanıldı. Sonuçlar istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Gebeliğin 13. gününde sezaryanla alınan I., II. ve III. gruplardaki sıçanlardan sırasıyla 27, 31 ve 35 adet fetus elde edildi. Fetusların ortalama ağırlıkları sırasıyla 1.29 ± 0.22 , 1.27 ± 0.45 ve 1.33 ± 0.34 gr olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gebeliğin 18. gününde laparotomi ile alınan I., II. ve III. gruplardaki sıçanlardan sırasıyla 18, 25 ve 25 adet fetus elde edildi. Gruplardaki fetusların ortalama ağırlıkları 4.41 ± 0.62 , 4.39 ± 0.72 ve 4.45 ± 0.39 gr olarak tespit edildi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Sezaryanla alınan fetus sayıları arasında da anlamlı farklılık yoktu.

Embryonik gelişimin 13. günündeki fetusların boy ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu fetuslarda akciğer ağırlığı grup II de I' e göre artmış olarak bulunmasına karşın bu değer istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Embryonik gelişimin 18. günündeki fetusların boy ve akciğer ağırlıkları ölçümünde grup III deki değerler diğer gruplara, grup II deki değerler ise grup I e göre anlamlı bir artış gösterdi ($p < 0.05$). 13 ve 18 günlük fetuslarda grup I, II ve III için boy ve akciğer ağırlık değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Histopatolojik Bulgular

Embryonik gelişimin 18. günündeki sıçan akciğerinde grup III de kanaliküler-sakküler evre oranı (%50), grup I (%10) ve grup II (%15) ye göre anlamlı olarak

fazlaydı. 13 günlük fetusta kanaliküler evre grup III için diğerlerinden yüksek bulunmuş olmakla beraber oluşan fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

13. gün

Grup I' de fetus akciğer dokuları incelendiğinde gelişimin glandüler evrede (13-18. embryonik gelişim günleri arası) olduğu, bronşiol tomurcukların dallandığı, tübüllerin prizmatik ve kübik epitel ile döşeli olduğu görüldü. Tübüller, yoğun mezenşimal doku içerisinde yerleşmişti ve çevrelerinde düz kas hücreleri bulunmaktaydı (Şekil 1a). Grup II sıçan fetuslarının akciğer dokuları kontrol grubuna benzemektedir.

Tübüller çevresindeki mezenşim dokuda mitotik figürler sıklıkla gözlemlendi (Şekil 1b). Grup III' de fetus akciğer dokuları diğer gruplar ile karşılaştırıldığında bronşiol dallanmanın ve kapillerlerin artmış olduğu tespit edildi. Dallanmış tübüllerin epitelileri kübik olup sitoplazmaları daha açık boyanmaktaydı (Şekil 1c). Bu grupta da mezenşim dokuda mitotik figürler izlendi.

Düz kasların gelişimini belirlemek için uygulanan α -SMA immün boyanması gruplarda birbirine benzemektedir. Damarların ve tübüllerin çevresindeki düz kaslarda α -SMA immün boyanması bulunmaktaydı. Grup I ve II de dallanmış, çapı küçük olan tübüllerin bir kısmında boyanma izlenmedi. Grup III de bronşiol dallanmanın daha fazla olması nedeniyle α -SMA immün boyanması belirgin ve yaygındı, çapları küçük olan tübüllerin çevrelerinde genellikle boyanma izlendi (Şekil 2a, 2b, 2c).

Tablo 1. 13 ve 18 günlük fetuslarda grup I, II ve III için boy ve akciğer ağırlık tablosu.

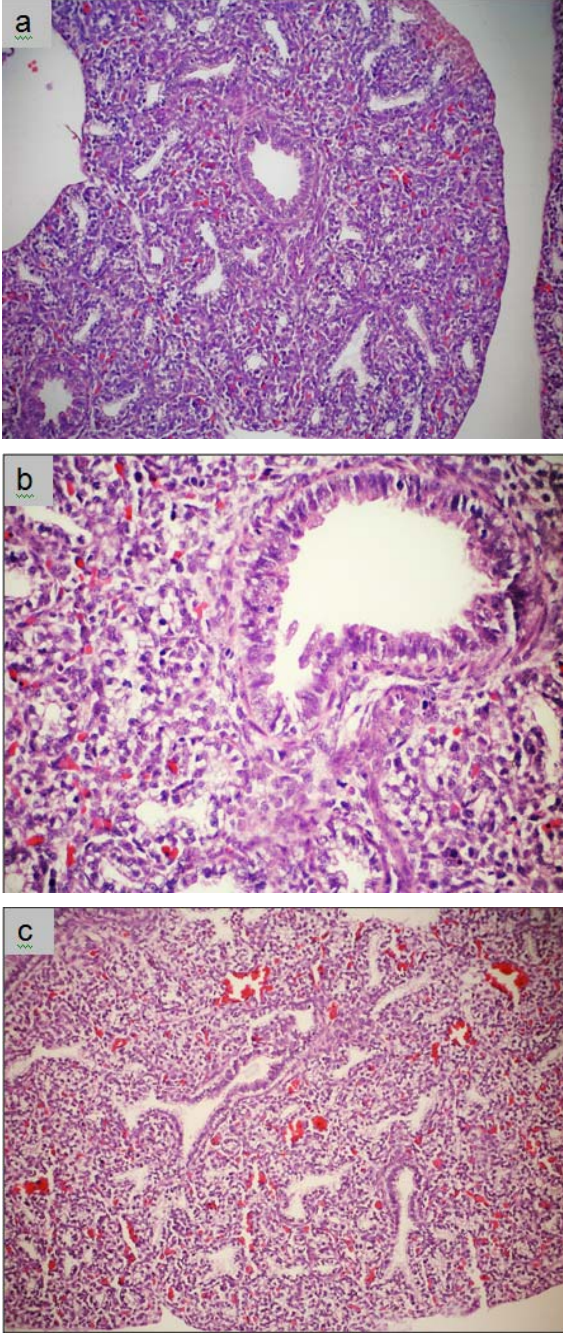
	13 günlük			p	18 günlük			p
	I	II	III		I	II	III	
Boy (cm)*	3.2 ± 0.1	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.1	ns	$4.0 \pm 0.1^{a,b}$	$4.4 \pm 0.2^{a,c}$	$4.9 \pm 0.1^{b,c}$	$a,b,c < 0.05$
Akciğer Ağırlık (mg)*	33.8 ± 3.6^d	40.4 ± 17.5	49.2 ± 6.8^d	$d < 0.05$	$116.9 \pm 24.6^{e,f}$	$102.5 \pm 9.8^{e,g}$	$138.5 \pm 15.0^{f,g}$	$e,f,g < 0.05$

*Ortalama \pm standard deviasyon,

I; Kontrol grubu,

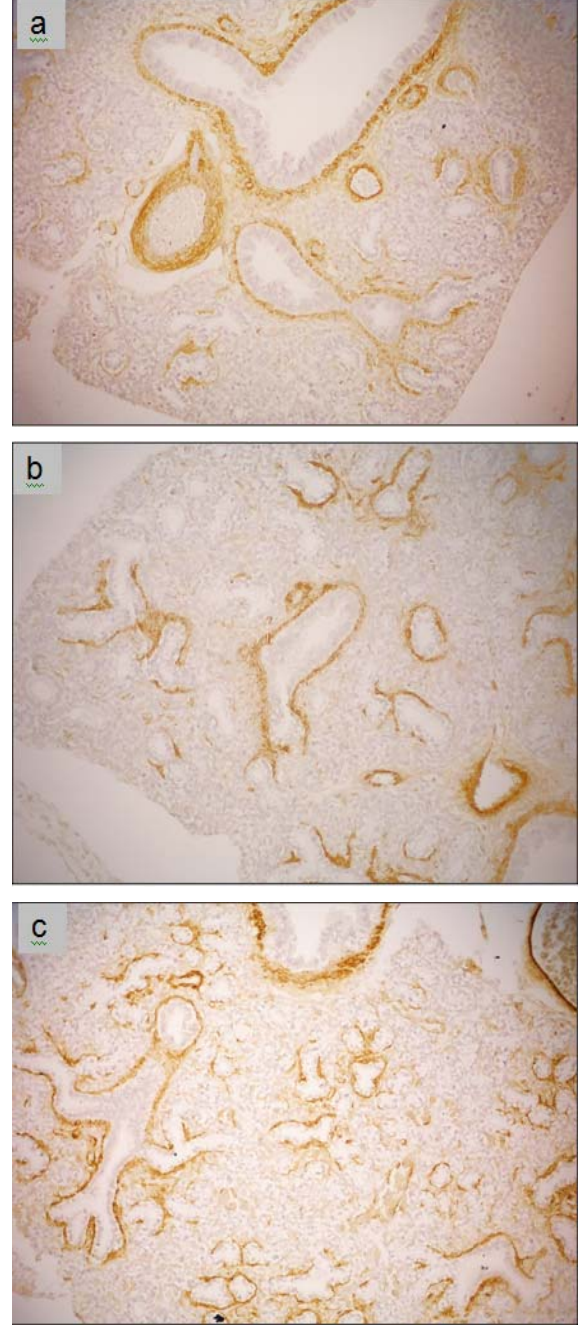
II; 2 mg Erdosteine grubu,

III; 4 mg Erdosteine grubu



Şekil 1. 13 günlük fetüs akciğer dokularının H.E. ışık mikroskopik görünümü.

- Kontrol grubunda bronşial dallanmalar ve mezenşimal doku görülmekte x20,
- 2 mg ilaç uygulanan grupta akciğer dokusu kontrol grubuna benzemekte x40,
- 4 mg ilaç uygulanan grupta dallanmanın ve kapillerlerin artmış olduğu görülmekte x20



Şekil 2. 13 günlük fetüs akciğer dokularının α -SMA immunohistokimyasal boyaması. Boyanma damarların ve tübüllerin çevresinde izlenmekte.

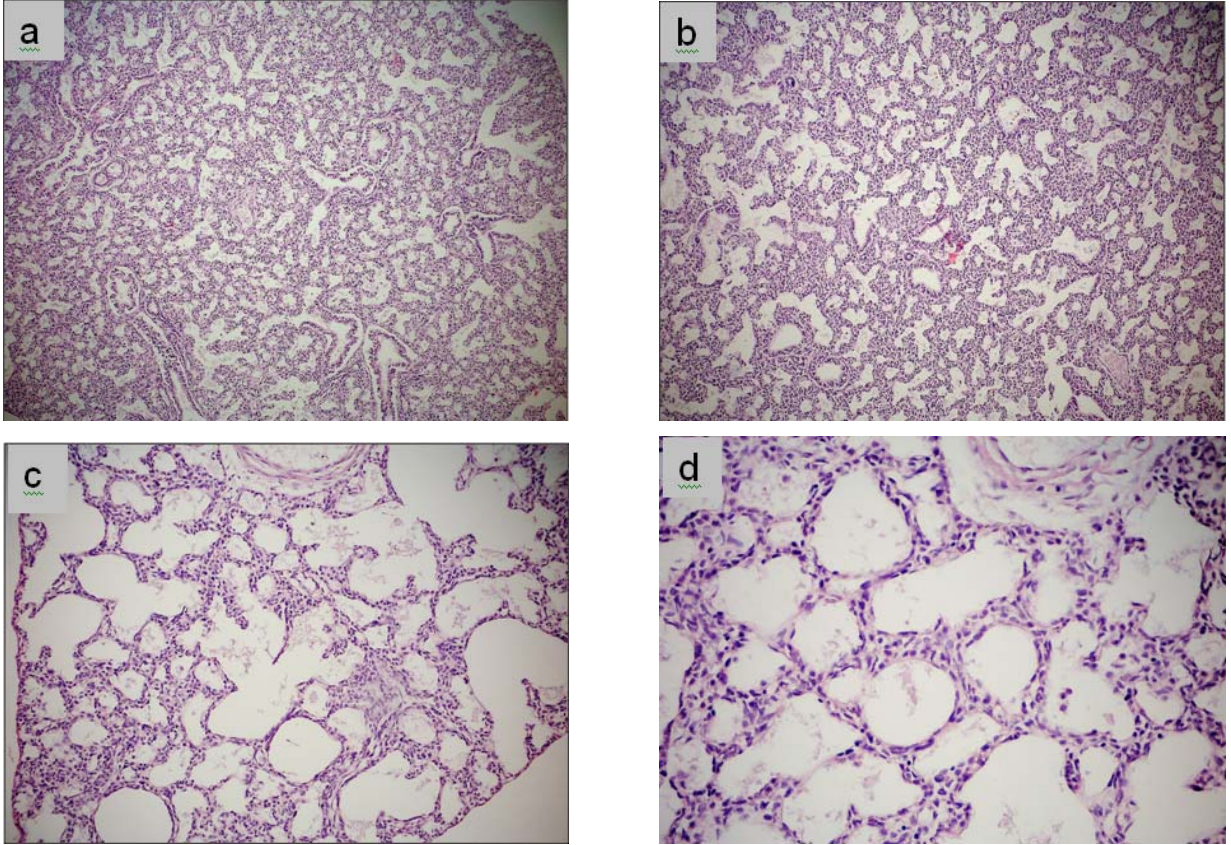
- Kontrol grubu x40
- 2 mg ilaç uygulanan gruptaki bazı küçük tübüllerin çevresinde boyanmanın olmadığı görülmekte x40,
- 4 mg ilaç uygulanan grupta boyanmanın yaygın olduğu görülmekte x20

Gebelikte Erdostein Kullanımının Sıçan Fetus Akciğer Matürasyonu Üzerine Olan Etkileri

18.gün

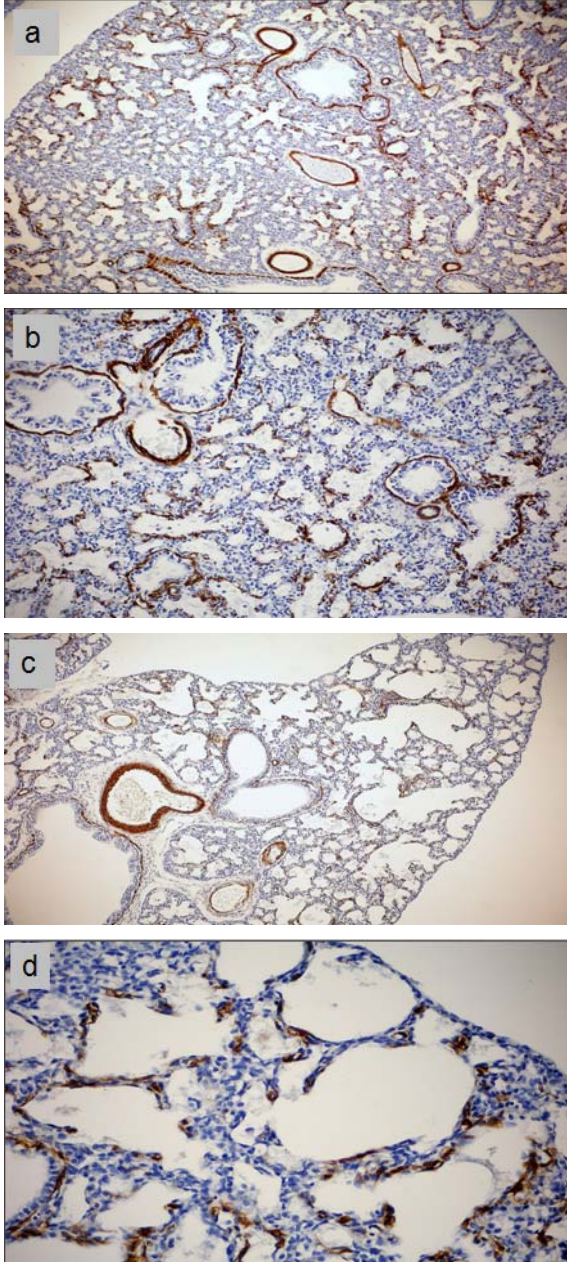
Grup I' de akciğer dokularının bronşiol dallanmalarının 13. güne göre oldukça artmış olduğu, terminal bronşiolerin alveoler kanalları ve asinusları biçimlendirmeye başladığı görüldü. Alveoller arası septumda çok sayıda mezenşimal hücreler ve kalın septumlar gözlemlendi (Şekil 3a). Grup II deki fetus akciğer yapıları genel olarak kontrol grubuna benzemektedir ancak alveolar kanallar daha belirgindi (Şekil 3b). Grup III fetus akciğerlerinde ise belirgin, genişlemiş ve yassı epitel hücreleriyle döşeli alveolar keseler arasında ince alveolar septum gözlemlendi. Bu görünüm gelişimin geç kanaliküler-sakküler evre geçişi (embryonik gelişimin 18. günü-term doğum arası) ile uyumluydu. Salgı granülü içeren Tip II hücreleri ayırt edilemedi (Şekil 3c, 3d).

α -SMA immün boyanmasının şiddeti gruplar arasında farklılık göstermedi. Damarların ve tübüllerin çevresinde çok belirgin olarak izlendi. Boyanma 13. güne göre daha şiddetliydi (Şekil 4a, 4b, 4c). Grup III de α -SMA immün boyanmasının alveolar asinusların gelişmesine bağlı olarak incelmış septumların uç kısımlarında ve septal intertisyumda yer aldığı görüldü (Şekil 4c). Çalışma gruplarında fetal akciğerlerin histopatolojik gelişim evrelerinin oranları şekil 5 ve 6' da verilmiştir.



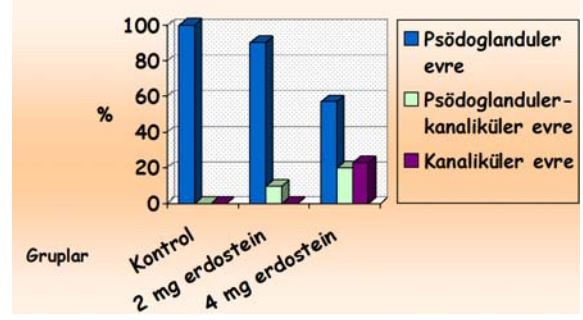
Şekil 3. 18 günlük fetus akciğer dokularının H.E. ışık mikroskopik görünümü.

- Kontrol grubunda bronşiol dallanma artmış x10,
- 2 mg ilaç uygulanan grupta bronşiol dallanma kontrole göre daha belirgin x10,
- 4 mg ilaç uygulanan grupta alveolar kanalların ve keselerin biçimlendiği, septumların incelendiği görülmekte x20,
- 4 mg ilaç uygulanan grupta geniş alveolar keseler yassı epitel ile döşeli. Tip II hücreler ayırt edilemiyor x40

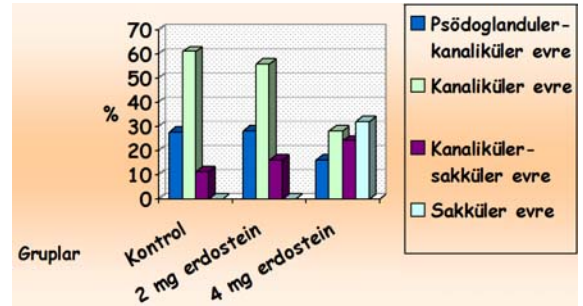


Şekil 4. 8 günlük fetüs akciğer dokularının α -SMA immunohistokimyasal boyaması.

- Kontrol grubu x10,
- 2 mg ilaç uygulanan grup x20,
- 4 mg ilaç uygulanan grup x10,
- 4 mg ilaç uygulanan grupta septumların uç kısımlarında ve intertisyel hücrelerde boyanma görülmekte x40



Şekil 5. 13 günlük fetuslarda gruplara göre akciğer matürasyonu dağılımı. Grup I: Kontrol, Grup II: 2 mg erdosteine, Grup III: 4 mg erdosteine Kanaliküler evre gelişimi için, Grup III vs I, Grup III vs II için p değeri anlamsız bulunmuştur.



Şekil 6. 18 günlük fetuslarda gruplara göre akciğer matürasyonu dağılımı. Grup I: Kontrol, Grup II: 2 mg erdosteine, Grup III: 4 mg erdosteine Kanaliküler-sakküler + Sakküler evre gelişimi için Grup III vs I, ve Grup III vs II için $p < 0.05$ dir

Tartışma

Bu çalışmada mukolitik bir ajan olan erdosteine 2 ve 4 mg dozlarında gebe sıçanlar üzerindeki kullanıldı. Preterm olarak alınan sıçan fetus akciğerleri üzerindeki değişiklikler, fetal ağırlık ve boy, akciğer ağırlıkları kaydedildi. Akciğer matürasyonu evreleme yöntemi¹⁵⁻¹⁷ kullanılarak ilacın uzun süreli ve yüksek dozda antenatal oral uygulamasının fetal akciğer matürasyonunu artırıcı etkisi gözlemlendi.

Çalışmamızda elde edilen sıçan fetus sayıları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu Gebeliğin 13. gününde elde edilen fetuslarda gruplar arasındaki tek farklılık grup III için akciğer ağırlıklarının grup I e göre anlamlı olarak yüksek olmasıydı. Kısa süreli ilaç kullanımı (7-13. günler arası) fetus ağırlığında, boyunda yada akciğer alveolar yapısının olgunlaşması yönünde anlamlı bir fark yaratmadı. Literatürde erdosteine fetal akciğerler ağırlığına etkisi konusunda bir bilgi mevcut değildir.

Gebelikte Erdosteine Kullanımının Sıçan Fetus Akciğer Matürasyonu Üzerine Olan Etkileri

Çalışmamızda erdosteine'in hem düşük, hemde yüksek dozlarda uzun süreli kullanımının 18. embryonal günde fetal akciğer doku ağırlığında anlamlı artış yarattığı gözlenmiştir. Bunun olası nedeni erdosteine'in artan dozlarda ya da uzun kullanım sürelerinde TNF-alfa düzeyi ve akciğer myeloperoksidaz aktivitesini düşürerek akciğer hücre membranlarının büyüme ve gelişme potansiyelini artırması olabilir.¹⁸ Aynı mekanizma¹⁸ 18 günlük fetusta grup II ve III'de grup I e göre anlamlı olarak yüksek bulunan fetal boy ölçümlerinin nedeni de olabilir. 18 günlük sıçan fetus akciğerinde grup III de kanaliküler-sakküler evre oranı, grup I ve grup II ye göre anlamlı olarak fazlaydı. Bu sonuçlar yüksek dozda uzun süreli antenatal erdosteine kullanımının fetal akciğerin maturasyonunu artırma potansiyelini göstermektedir. Fetal akciğer dokusunda gelişim uyarılmış, alveoller daha büyük, çapları artmış ve matür, alveolar arası septumlar incelmış olarak gözlenmiştir. Akciğer dokusu intertisyumundaki α -SMA immün boyanmasının akciğer olgunlaşmasının bir göstergesi olduğu bildirilmektedir.¹⁹ Çalışmamızda yüksek dozda uzun süreli erdosteine alan grupta α -SMA boyanmasının alveoller arasında yoğunlaşarak yer alması, alveolar maturasyonun artışı yönünde değerlendirilmiştir.¹⁹ Bu değişim betametazonun akciğer üzerinde yarattığı morfolojik değişikliklere benzerdir.²⁰ Preterm doğum öncesi antenatal kortikosteroid kullanımının fetal akciğer fonksiyonu gelişiminde rol oynayan akciğer enzimlerini indüklediği bildirilmiştir.^{21,22} Erdosteine'in etki mekanizmasında ise sürfaktan sisteminin fosfolipid ve sürfaktanlarının artmış ekspresyonu ve antioksidan enzim sistemlerinin indüklenmesi rol oynamaktadır.^{14, 23}

Çalışmamızda erdosteine'in düşük dozda kısa süreli kullanımının fetal akciğer kanaliküler yapısı oranlarında herhangi bir artış yaratmayışı, yüksek dozda kısa süreli kullanımında ise artan kanaliküler yapı oranının anlamlı farklılığa ulaşmayışı bu ilacın akciğer morfolojik yapısındaki maturasyon artırıcı etkisinin ancak uzun dönem ve yüksek dozlarda kullanımını destekler niteliktedir. Son dönemde kortikosteroidlerin tek doz kullanımı ile yeterli akciğer maturasyonunun sağlandığı, tekrarlanan dozlarında akciğer maturasyonuna katkısı artarken beyin ve diğer organ gelişimine olumsuz etkileri bildirilmiştir.²⁴ Bu nedenle kortikosteroid dışı ajanların fetal maturasyon etkilerinin incelenmesi önem taşımaktadır.

Erdosteine'in diğer fetal organlara etkisinin değerlendirilmemesi çalışmanın eksik noktası olarak görülebilir, ancak akciğer maturasyonuna katkı sağlayan süre ve dozun saptanmasından sonra bunun diğer fetal organlardaki yan etkileri ayrı bir çalışma olarak planlanmıştır. Erdosteine metabolitlerinde yer alan serbest sülfhidril gruplarının ilacın antioksidan ve

antiinflamatuar etkilerinin gerçekleştirilmesindeki rolü de yapılacak yeni çalışmalarda tanımlanmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda gebe sıçanlar üzerinde yüksek doz ve uzun süreli erdosteine kullanımı fetal ağırlık, akciğer ağırlığı ve baş-makat uzunluğunda anlamlı artış yaratırken, akciğer maturasyon sürecinde de olumlu gelişme sağlamış, alveollerin daha büyük, çapları artmış ve matür, alveolar arası septumların ise incelmış olarak gözlenmesine sebep olmuştur.

Kaynaklar

1. Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 425-35.
2. Speer CP. Neonatal respiratory distress syndrome: an inflammatory disease? *Neonatology* 2011; 99(4): 316-9.
3. Engin-Üstün Y, Kafkaslı A, Boz M, Karadağ N, Gebe rat fetüslerinde tek ve tekrarlanan doz kortikosteroid kullanımının organ maturasyonu ve beyin gelişimi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14(2): 59-62.
4. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 413-18.
5. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I: hippocampus. *Dev Brain Res* 1990; 53: 157-67.
6. Quinlivan JA, Archer MA, Dunlop SA, Evans SF, Beazley LD, Newnham JP. Fetal growth retardation, particularly within lymphoid organs, following repeated maternal injections of betamethasone in sheep. *J Obstet Gynecol Res* 1998; 24: 173-82.
7. French NP, Evans SF, Godfrey KF, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-121.
8. Laoag-Fernandez JB, Fernandez AM, Maruo T. Antenatal use of ambroxol for the prevention of infant respiratory distress syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2000; 26(4): 307-12.
9. Rayburn WF, Zuspan FP. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Third edition. Mosby Year book, Inc 1992. 90-102.
10. Dechant KL and Noble S. Erdosteine. *Drugs* 1996; 52: 875-881.
11. Braga PC, Dal Sasso M, Zuccotti T. Assessment of the antioxidant activity of the SH metabolite I of erdosteine on human neutrophil oxidative bursts. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 739-746.
12. Bolser DC. Evidence-based clinical practice guidelines:cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 238-249.
13. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008; 186 Suppl 1:S70-3.
14. Moretti M. Pharmacology and clinical efficacy of erdosteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2007 Dec 1(3):307-16.
15. Yamada T, Suzuki E, Gejyo F, Ushiki T. Developmental changes in the structure of the rat fetal lung with special reference to the airway smooth muscle and vasculature. *Arch Histol Cytol* 2002; 65: 55-69.
16. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. *Annu Rev Physiol* 1984; 46:617-628.
17. Weng T, Chen Z, Jin N, Gao L, Liu L. Gene expression profiling identifies regulatory pathways involved in the late stage of rat fetal lung development. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: L1027-37.

Koç ve ark.

18. Demiralay R, Gürsan N, Erdem H. The effects of erdoesteine, N-acetylcysteine, and vitamin E on nicotine-induced apoptosis of pulmonary cells. *Toxicology* 2006; 15: 219(1-3): 197-207.
19. Yamada M, Kurihara H, Kinoshita K, Sakai T. Temporal expression of alpha-smooth muscle actin and drebrin in septal interstitial cells during alveolar maturation. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 735-44.
20. Lohninger AK, Böck P, Salzer H, Sevelde P, Lohninger AF. Antenatal betamethasone-dose-effects on fetal rat lung morphology and surfactant. *J Perinat Med* 1994; 22(4): 319-28.
21. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, et al. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics* 1990; 86: 65.
22. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254.
23. Sledziewski A, Kinalski M, Kretowski A. Analysis of selected methods for intrauterine stimulation of fetal pulmonary maturation. *Przeegl Lek* 2000; 57(3): 171-7.
24. Newnham JP, Jobe AH. be prescribing repeated courses of antenatal corticosteroids? *Semin Fetal Neonatal Med*. Should we 2009; 14(3): 157-63.

İletişim Adresi: Dr. Önder KOÇ
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
BOLU
GSM: 0 532 3325045
e-mail: onderkoc1@hotmail.com