

19. BÖLÜM

KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI HAYVAN MODELLERİ

Vural POLAT¹

Doğumsal kalp hastalıkları canlı doğan bebeklerde % 0.8-1 arasında görülen, ölü doğumlarda % 10, spontan abortuslarda ise % 20'lere kadar çıkan ve halen ciddi bir sağlık sorunu olmayı sürdüren bir başlıktır.

Şiddetli KKH tanısı prevalansı ise çalışma popülasyonunun demografik özelliklerine, dahil edilme kriterlerine ve çalışma dönemine bağlı olarak 1000 canlı doğumda 0,8 ila 2,2 arasında bildirilmektedir. Kompleks konjenital kalp hastalıkları (KKH), KKH vakalarının % 25'inden azını oluştursa da, KKH'na atfedilen morbidite ve mortalitenin çoğunu oluşturur (1).

Doğumsal kalp hastalıklarının nedenini anlama ve önceden öngörebilme isteği tıbbın önemli ilgi alanlarından biri olmuştur. Bu maksatla birçok genetik, deneysel ve hayvan çalışmaları yapılmış ve yapılmaya da devam etmektedir. Fakat doğumsal kalp hastalıkları ile ilgili insan çalışmaları tahmin edileceği üzere hem planlama ve uygulaması açısından hem de etik kısıtlamalar sebebiyle birçok zorluklar içermektedir. Bu nedenle doğumsal hastalıkların gelişimini anlayabilmek için hayvan çalışmaları planlamak ve uygulamak pratikte daha mümkündür.

Bütün hayvan çalışmalarında olduğu gibi bu konuda da en önemli konu doğru modeli oluşturmaktır. İnsan kalbi ile benzer ya da gelişimi itibarıyla yakın aşamalar gösteren modeller belirlemek ve kıyaslanabilir veriler elde etmek önemlidir.

Doğumsal kalp hastalığının anlaşılmasında (KKH) **bilgisayar modelleri** de saydığımız etik zorluklar sebebiyle son 20 yılda giderek artan miktarda kulla-

¹ Dr. Öğr. Üyesi Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD

korunmuştur. Ek olarak, zebra balığı model sistemi nispeten ucuzdur ve kişiselleştirilmiş tıp için yeni terapötikleri tanımlamak için yüksek verimli bileşik taramalarda kullanılabilir. **Zebra balığı Danio rerio**, kalp gelişiminin moleküler temelini araştırmak ve küçük moleküllerin terapötik potansiyelini değerlendirmek için önde gelen omurgalı model sistemi olarak ortaya çıktı. Zebra balığı, biyolojisine özgü diğer omurgalı model sistemlerine göre birkaç önemli avantaja sahiptir. Kalp, omurgalıların embriyonik gelişimi sırasında oluşan ve işlev gören ilk organdır. Bu harici olarak dölleniş yumurtalar hızla gelişir ve döllenişmeden 24 saat sonra (hpf), embriyonik kalp kasılmasını başlatır.

Macayran ve arkadaşları optik sinir atrofi olan 46, XY bir bebek, çift çıkışlı sağ ventrikül dahil karmaşık konjenital kalp hastalığı, sağ pulmoner arter ve akciğer hipoplazisi, diyaframın yayılımı ve belirsiz genital bölge gözlemlediklerini ve bu durumun hayvan modellerinde tarif edildiği gibi, gelişimsel A vitamini veya retinoik asit eksikliği ile ilişkili malformasyon kompleksine benzediğini bildirmişler (29).

Marcela Burchtova ve arkadaşları insanlarda konjenital kalp kusurları, dismorfik yüz özellikleri ve entelektüel gelişimsel bozukluklar (CHDFIDD) sendromunun, son zamanlarda CDK13 genindeki mutasyonla ilişkili olduğunu ve farelerde bu geni bozarak izlemişler. Cdk13 eksikliği olan hayvanların mutasyona uğramış CDK13 hastalarında gözlenen kusurlara benzeyen, birden çok organın uygunsuz gelişimini gösterdiğini belgelemiştir. Özellikle, Cdk13 eksikliği olan hayvanlar arasında tam orta hat eksikliği, doğuştan kalp kusurlarının eşlik ettiği böbrek yetmezliği tespit edildi. Bu nedenle, Cdk13 daha ileri çalışmalar için çok yararlı bir model olabilir (30).

Farklı omurgalı model sistemlerindeki ek çabalar, hemodinamik ve elektriksel aktivite dahil olmak üzere genler ve genetik olmayan parametreler arasındaki etkileşimi daha iyi anlamayı amaçlamaktadır. Kalp gelişimi anlayışımızdaki ilerlemeler, insan hastalardaki doğuştan kalp kusurlarına mekanik bir bakış açısı sağlamanın yanı sıra, hasarlı kalbin onarımını da sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Egbe, A., Uppu, S., Lee, S., Ho, D., & Srivastava, S. (2014). Changing prevalence of severe congenital heart disease: A population-based study. *Pediatric Cardiology*, 35(7), 1232–1238. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-0921-7>
2. Biglino, G., Capelli, C., Bruse, J., Bosi, G. M., Taylor, A. M., & Schievano, S. (2017). Computational modelling for congenital heart disease: How far are we from clinical translation? *Heart (British Cardiac Society)*, 103(2), 98–103. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310423>
3. Hoffman JI, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004;147:425–439.

4. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2005;115:2305–2315.
5. Bruneau G, B. (2012). *Heart Development. Current topics in developmental biology*: v. 100. Burlington: Elsevier Science. Retrieved from <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10546061>
6. Ya, J., Schilham, M. W., Clevers, H., Moorman, A.F.M., & Lamers, W. H. 2449_24948y.
7. Claudio Nardiello, Ivana Mižíková, & Rory E. Morty. Looking ahead: where to next for animal models of bronchopulmonary dysplasia?
8. Estibaliz Valdeomillos MD, Zakaria Jalal MD PhD, Alexandre Metras MD, François Roubertie MD PhD, David Benoist PhD, Olivier Bernus PhD, . . . Jean-Benoit Thambo MD PhD. Animal Models of Repaired Tetralogy of Fallot: Current Applications and Future Perspectives.
9. Anthony Hawe M.B., Anastasios G. Tsakiris M.D., G. C. Rastelli M.D., Jack L. Titus M.D., & Dwight C. McGoon M.D. Experimental studies of the pathogenesis of pulmonary vascular obstructive disease.
10. Busseuil, D., Shi, Y., Mecteau, M., Brand, G., Kernaleguen, A.-E., Thorin, E., . . . Tardif, J.-C. (2008). Regression of aortic valve stenosis by ApoA-I mimetic peptide infusions in rabbits. *British Journal of Pharmacology*, 154(4), 765–773. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.122>
11. Drolet, M.-C., Arsenault, M., & Couet, J. (2003). Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(7), 1211–1217. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00090-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00090-1)
12. Fratz, S., Fineman, J. R., Görlach, A., Sharma, S., Oishi, P., Schreiber, C., . . . Black, S. M. (2011). Early determinants of pulmonary vascular remodeling in animal models of complex congenital heart disease. *Circulation*, 123(8), 916–923. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978528>
13. Friedli, B., Kent, G., & Kidd, B. S. (1975). The effect of increased pulmonary blood flow on the pulmonary vascular bed in pigs. *Pediatric Research*, 9(6), 547–553. <https://doi.org/10.1203/00006450-197506000-00007>
14. Stephanie M Ford, Matthew T McPheeters, Yves T Wang, Pei Ma, Shi Gu, James Strainic, . . . Michael W Jenkins. Increased Regurgitant Flow Causes Endocardial Cushion Defects in an Avian Embryonic Model of Congenital Heart Disease.
15. DeLaughter, D. M., Saint-Jean, L., Baldwin, H. S., & Barnett, J. V. (2011). What chick and mouse models have taught us about the role of the endocardium in congenital heart disease. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*, 91(6), 511–525. <https://doi.org/10.1002/bdra.20809>
16. Hirata, M., Ousaka, D., Arai, S., Okuyama, M., Tarui, S., Kobayashi, J., . . . Sano, S. (2015). Novel Model of Pulmonary Artery Banding Leading to Right Heart Failure in Rats. *BioMed Research International*, 2015, 753210. <https://doi.org/10.1155/2015/753210>
17. Rudolph, A. M., Neuhauser, E. B., Golinko, R. J., & Auld, P. A. (1961). Effects of pneumonectomy on pulmonary circulation in adult and young animals. *Circulation Research*, 9, 856–861. <https://doi.org/10.1161/01.res.9.4.856>
18. Rebecca Johnson Kameny, Sanjeev A. Datar, Jason B. Boehme, Catherine Morris, Terry Zhu, Brian D. Goudy, . . . and Jeffrey R. Fineman. Ovine Models of Congenital Heart Disease and the Consequences of Hemodynamic Alterations for Pulmonary Artery Remodeling.
19. Tsang HG, Rashdan NA, Whitelaw CB, Corcoran BM, Summers KM, MacRae VE. Large animal models of cardiovascular disease. *Cell Biochem Funct*. 2016 Apr;34(3):113-32. doi: 10.1002/cbf.3173. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26914991; PMCID: PMC4834612.
20. Li, H., Edie, S., Klinedinst, D., Jeong, J. S., Blackshaw, S., Maslen, C. L., & Reeves, R. H. (2016). Penetrance of Congenital Heart Disease in a Mouse Model of Down Syndrome Depends on a Trisomic Potentiator of a Disomic Modifier. *Genetics*, 203(2), 763–770. <https://doi.org/10.1534/genetics.116.188045>

21. Marcus Granegger, PhD, Anna Valencia, Daniel Quandt, MD, Hitendu Dave, . . . and Martin Schweiger. Approaches to Establish Extracardiac Total Cavopulmonary Connections in Animal Models—A Review
22. Mendelsohn, A. M., Dorostkar, P. C., Moorehead, C. P., Lupinetti, F. M., Reynolds, P. I., Ludomirsky, A., . . . Beekman, R. H. 3. (1996). Stent redilation in canine models of congenital heart disease: Pulmonary artery stenosis and coarctation of the aorta. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*, 38(4), 430–440. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0304\(199608\)38:4<430::AID-CCD24>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0304(199608)38:4<430::AID-CCD24>3.0.CO;2-H)
23. Chowdhury, R., Ashraf, H., Melanson, M., Tanada, Y., Nguyen, M., Silberbach, M., . . . Kasahara, H. (2015). Mouse Model of Human Congenital Heart Disease: Progressive Atrioventricular Block Induced by a Heterozygous Nkx2-5 Homeodomain Missense Mutation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 8(5), 1255–1264. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.002720>
24. Bodmer, R. (1993). The gene tinman is required for specification of the heart and visceral muscles in *Drosophila*. *Development (Cambridge, England)*, 118(3), 719–729.
25. Stephanie LaHaye^{1,2,3,*},§, Uddalak Majumdar^{1,2},§, Jun Yasuhara^{1,2}, Sara N. Koenig^{1,2,‡}, Adrianna Matos-Nieves^{1,2}, Rahul Kumar¹ and Vidu Garg^{1,2,3,4,¶}. Developmental origins for semilunar valve stenosis identified in mice harboring congenital heart disease-associated GATA4 mutation.
26. Despina Bournele, & Dimitris Beis. Zebrafish models of cardiovascular disease.
27. Tu, S., & Chi, N. C. (2012). Zebrafish models in cardiac development and congenital heart birth defects. *Differentiation; Research in Biological Diversity*, 84(1), 4–16. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2012.05.005>
28. Kirby, M. L., & Sahn, D. J. (2010). Mouse models of congenital heart defects: What's missing? *Circulation. Cardiovascular Imaging*, 3(3), 228–230. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.110.956979>
29. Macayran, J. F., Doroshov, R. W., Phillips, J., Sinow, R. M., Furst, B. A., Smith, L. M., & Lin, H. J. (2002). Pagod syndrome: Eighth case and comparison to animal models of congenital vitamin A deficiency. *American Journal of Medical Genetics*, 108(3), 229–234. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10262>
30. Marcela Buchtová and Jiří Kohoutek. Mouse Model of Congenital Heart Defects, Dysmorphic Facial Features and Intellectual Developmental Disorders as a Result of Non-functional CDK13.