

31. BÖLÜM

KARDİYOPULMONER BYPASS CİHAZININ HAYVAN MODELLERİNDE KULLANIMI

Nur DİKMEN YAMAN¹

Modern kalp cerrahisi döneminin büyük ölçüde hayvan araştırma laboratuvarlarında başladığı düşünülmektedir. Günümüzde hayvan modelleri, kardiyovasküler hastalıkların araştırılmasında kullanılmaya devam etmektedir ve farmasötiklerin, mekanik cihazların, terapötik prosedürlerin ve devam tedavilerinin prelinik değerlendirilmesi için oldukça gereklidir. Bu bölüm, okuyuculara ve potansiyel araştırmacılara, spesifik bir kardiyovasküler hastalığı incelemek veya belirli bir tıbbi cihazı test etmek için oluşturulmuş deneysel hipoteze uygun bir hayvan modelinde kardiyak cerrahi uygulanabilmesi için gerekli ve önemli alt yapı bilgilerini sağlamak için yazılmıştır. Kardiyak araştırmalarda kullanılan mevcut hayvan modellerinin bir derlemesi sunulmaktadır ve incelenecek hastalık grubuna göre düzenlenmiştir. Uygun bir hayvan modeli seçerken; maliyet, tekrarlanabilirlik ve cerrahi modelin insan hastalıklarında uygulanan cerrahi prosedürlere benzerlik derecesini de içeren dikkate alınması gereken kritik faktörler tartışılmaktadır. Bu nedenle, bu bölüm araştırma protokollerinde uygulanacak kardiyak cerrahi modeli planlanması için pratik bir rehber niteliğinde derlenmiştir.

Kardiyovasküler araştırmalarda hem büyük hem de küçük deney hayvanları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hayvan modeli seçimi öncelikle aşağıdakilere dayanmalıdır:

1. Bilimsel hipotezler,
2. Laboratuvarın seçilen modeli güvenli bir şekilde kullanma becerisi (seçilen prosedürdeki uzmanlık, uygun hayvan barınağı, bakımı, ekipman ve laboratuvar kaynakları)

¹ Uzm. Dr., Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

spektrumlu antibiyotiklerin dahil edilmesi uygun bakım ve uzun süreli kullanım için katkı sağlamamaktadır (30).

Sıcaklık

Normal sıcaklıkların köpeklerde ve koyunlarda 39,9°C kadar yüksek olmasına ve diğer türlerde en az 38,1°C olmasına rağmen, fareler hariç izole edilmiş kalp preparatları deneyleri rutin olarak 37°C'de yürütülmektedir. Özellikle deneysel paradigim iskemik hasar içeriyorsa, izole edilmiş sıçan kalbinin sıcaklıktaki küçük dalgalanmalara karşı çok hassas olduğu açıkça gösterilmiştir. Tampon ile perfüze edilmiş fare kalplerinde, sıcaklık 15°C'den 40°C'ye artırıldığında, kalp hızının %100'e yakın artış göstererek, sıcaklık artışına belirgin şekilde bağımlı olduğu gösterilmiştir. 37°C ve 40°C arasında maksimum kalp hızlarına ulaşılmıştır. Sol ventrikül basınçları 20°C ve 37°C arasında değişmezken, 40°C'de spontan olarak azalmıştır, pil ile sabit hızda çalıştırılan kalplerde ise 27°C ve 44°C arasında sol ventrikül basıncı çan şekilli bir eğri göstermiştir. Sonuç olarak, sıcaklığın önemli olduğu ve araştırmacıların kullanılan kalp türleri için deneylerini yapacakları ideal bir sıcaklık oluşturmaları gerektiği açıklıdır (39, 40).

Sonuç olarak klinikte yeni gelişmelere açık olmak için kararlı ve başarılı hayvan modellemeleri geliştirmek önem taşımaktadır. Bu bölümdeki bilgiler ışığında, uzun süreli çalıştırılabilen, başarılı bir kardiyopulmoner baypas modeli oluşturabilmek, değişen ve gelişen teknolojinin etkilerini incelemek ve kardiyovasküler alanda cerrahi teknikleri geliştirmek için gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gross DR (ed) (1994) *Animal models in cardiovascular research*, 2nd edn. Kluwer Academic Press, Dordrecht, 494.
2. Ettinger SJ (2000) Congenital heart diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds) *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat*. WB Saunders, Philadelphia, 737–787.
3. Turk JR, Root CR (1983) Necropsy of the canine heart: a simple technique for quantifying ventricular hypertrophy and valvular alterations. *Comp Cont Ed Pract Vet* 5:905–906.
4. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS (2012) Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol* 49:344–356.
5. Ahlberg SE, Bateman MG, Eggen MD. (2013) Animal models for cardiac valve research. In: Iaizzo PA, Bianco RW, Hill AJ, St.Louis JD (eds) *Heart valves: from design to clinical implantation*. Springer, New York.
6. Robinson N., Souslian L., Gallegos R., Rivard A., Dalmaso A., and Bianco R. (2015) *Animal Models for Cardiac Research*. P.A. Iaizzo (ed.), *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*, Springer International Publishing Switzerland.
7. Neely JR, Liebermeister H, Morgan HE (1967) Effect of pressure development on membrane transport of glucose in isolated rat heart. *Am J Physiol* 212:815–822.

8. Wicomb WN, Cooper DK, Barnard CN (1982) Twenty-four-hour preservation of the pig heart by a portable hypothermic perfusion system. *Transplantation* 34:246–250.
9. Dunphy G, Richter HW, Azodi M et al (1999) The effects of mannitol, albumin, and cardioplegia enhancers on 24-h rat heart preservation. *Am J Physiol* 276:1591–1598.
10. Menasche P, Hricak B, Pradier F et al (1993) Efficacy of lactobionate-enriched cardioplegic solution in preserving compliance of cold-stored heart transplants. *J Heart Lung Transplant* 12:1053–1061.
11. Zimmer HG. Who discovered the Frank-Starling mechanism? *News Physiol Sci.* 2002; 17:181–184.
12. Bowditch HP. (1871) Über die Eigenschaften der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft zu Leipzig. *Mathematisch-Physische Classe*; 23: 652–689.
13. Frank O. (1895) Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol.* 32: 370 – 437.
14. Frank O. (1898) Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Z Biol.* 37: 483 – 526.
15. Howell WH, Cooke E. (1893) Action of the inorganic salts of serum, milk, gastric juice, etc., upon the isolated working heart, with remarks upon the causation of the heart-beat. *J Physiol.* 14:198–220.
16. Howell WH, Duke WW. (1906) Experiments on the isolated mammalian heart to show the relation of the inorganic salts to the action of the accelerator and inhibitory nerves. *J Physiol.* 35:131–150.
17. Langendorff O. (1895) Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Pflügers Arch.* 61: 291–332.
18. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szlag A, Schulz R. (2007) Isolated heart perfusion according to Langendorff—still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 55: 113 – 126.
19. Knowlton FP, Starling EH. (1912) The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol.* 44 : 206 – 219.
20. Starling EH, Visscher MB. (1927) The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol.* 62 : 243–261.
21. Demmy TL, Magovern GJ, Kao RL. (1992) Isolated biventricular working rat heart preparation. *Ann Thorac Surg.* 54 : 915 – 920 .
22. Demmy TL, Curtis JJ, Kao R, Schmaltz RA, Walls JT. (1997) Load-insensitive measurements from an isolated perfused biventricular working rat heart. *J Biomed Sci.* 4 :111–119.
23. Segel LD. (1988) The development of alcohol-induced cardiac dysfunction in the rat. *Alcohol.* 23 : 391– 401.
24. Itoi T, Lopaschuk GD. (1993) The contribution of glycolysis, glucose oxidation, lactate oxidation, and fatty acid oxidation to ATP production in isolated biventricular working hearts from 2-week-old rabbits. *Pediatr Res.* 34:735–741.
25. Briest W, Elsner C, Hemker J, Müller-Strahl G, Zimmer HG. (2003) Norepinephrine-induced expression of cytokines in isolated biventricular working rat hearts. *Mol Cell Biochem.* 245: 69 –76.
26. Sigg DC, Iazzo PA. (2006) In vivo versus in vitro comparison of swine cardiac performance: Induction of cardiodepression with halothane. *Eur J Pharmacol.* 543: 97–107.
27. Araki Y, Usui A, Kawaguchi O. (2005) Pressure-volume relationship in isolated working heart with crystalloid perfusate in swine and imaging the valve motion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 28: 435–442.
28. Yokoyama H, Imagawa JI, Satoh K, Taira N, Tamahashi N. (1988) Isolated dog hearts prepared in cold tyrode solution and reperfused with arterial blood are functionally and ultrastructurally normal. *Tohoku J Exp Med.* 156 : 121–134.
29. Krebs HA, Henseleit K. (1932) Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie.* 210:33 – 36.

30. Sutherland FJ, Hearse DJ. (2000) The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. *Pharmacol Res.* 41: 613 – 627.
31. Martin SM, Laks H, Drinkwater DC. (1992) Perfluorochemical reperfusion limits myocardial reperfusion injury after prolonged hypothermic global ischemia. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol.* 20: 985 – 989.
32. Cornelissen AJ, Spaan JA, Dankelman J, Chan CC, Yin FC. (2001) Evidence for stretch-induced resistance increase of proximal coronary microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 281: 2687– 2696.
33. Kawabata H, Sugiyama K, Katori R. (1996) Effect of acetylsalicylic acid on metabolism and contractility in the ischemic reperfused heart. *Jpn Circ J.* 60: 961 – 971.
34. Snyder DS, Harasawa Y, Sagawa K, Hunter WC. (1993) Effects of pentobarbital on inotropic state of isolated canine left ventricle. *Heart Vessels.* 8: 128 –135.
35. Segel LD, Ensunsa JL. (1988) Albumin improves stability and longevity of perfluorochemical-perfused hearts. *Am J Physiol.* 254: 1105 – 1112.
36. Chinchoy E, Soule CL, Houlton AJ. (2000) Isolated four-chamber working swine heart model. *Ann Thorac Surg.* 70 : 1607 – 1614.
37. Weng ZC, Nicolosi AC , Detwiler PW. (1992) Effects of crystalloid, blood, and university of Wisconsin perfusates on weight, water content, and left ventricular compliance in an edema-prone, isolated porcine heart model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 103: 504 – 513.
38. Walters HL , III , Digerness SB , Naftel DC , Waggoner JR , III , Blackstone EH , Kirklin JW. (1992) The response to ischemia in blood perfused vs. crystalloid perfused isolated rat heart preparations. *J Mol Cell Cardiol.* 24 : 1063 – 1077.
39. Fukunami M, Hearse DJ. (1989) The inotropic consequences of cooling: Studies in the isolated rat heart. *Heart Vessels.* 5: 1–9.
40. Cave AC, Hearse DJ. (1992) Ischaemic preconditioning and contractile function: Studies with normothermic and hypothermic global ischaemia. *J Mol Cell Cardiol.* 24 : 1113–1123.