

PREEKLAMPSİ HAYVAN MODELLERİ

74 BÖLÜM

Hasan EROĞLU

GENEL BİLGİLER

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, dünya genelinde gebeliklerin %10 kadarını komplike eder. Maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Bu komplikasyonların önlenmesi için zamanında tanı konulması ve uygun tedavi şarttır. Bu bozuklukları ayırt edebilmek için, kapsamlı bir fizik muayene ve uygun laboratuvar testi ile hastanın geçmişinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, hipertansif bozukluklar gebeliğe bağlı anne ölümlerinin % 7 -12'sinin nedenidir(1).

Gebeliğin hipertansif bozuklukları, "Natio-

nal High Blood Pressure Education Program Working Group" ve Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) tarafından 4 kategoriye ayrılmıştır(2):

- 1) Gestasyonel Hipertansiyon
- 2) Kronik Hipertansiyon (Herhangi bir nedenle)
- 3) Kronik Hipertansiyon zemininde gelişen Preeklampsia
- 4) Preeklampsia- Eklampsia

Preeklampsia ve eklampsia potansiyel olarak oldukça kaygı verici olduğu için diğer hipertansif hastalıklardan ayrılmıştır.

Gebeliğin hipertansif bozukluklarının alt tiplerinin tanısal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo1: Gebeliğin hipertansif bozukluklarının sınıflandırılması

	Tanı haftası	Teşhis Özellikleri
Kronik hipertansiyon	<20 hafta	Gebelikten önce veya gebelik mevcutsa <20 hafta da tanı konulan Hipertansiyon ($\geq 140 / 90$ mm Hg)
Gestasyonel hipertansiyon	> 20 hafta	Proteinüri olmadan yeni başlayan hipertansiyon
Preeklampsia	> 20 hafta	Yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri (≥ 300 mg / 24 saat) veya proteinüri yokluğunda son organ disfonksiyonu ile yeni başlangıçlı hipertansiyon
Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsia	> 20 hafta	Yeni proteinüri başlangıcı veya mevcut proteinürisi olan hipertansif bir gebede ,proteinürinin veya hipertansiyonun kötüleşmesi. End organ disfonksiyonunun özelliklerinin ortaya çıkması

Uzun kodlanmayan RNA uc.187'in aşırı ekspresyonu gebe ratlarda Preeklampsi benzeri semptomları uyarır(14)

Uzun Kodlanmayan RNA uc.187, anormal trofoblast invazyonundan sorumludur. PE hastalarının plasental dokusunda aşırı eksprese edilir. Bu nedenle, invitro deneysel çalışmalarla RNA uc.187 ve PE arasındaki ilişkiyi saptamaya çalışılmış.

MATERYAL METODU: Yetişkin dişi ve erkek Sprague-Dawley türü sıçanlar; spesifik patojen içermeyen, $22 \pm 2^\circ \text{C}$ sıcaklık, $50 \pm 5\%$ nem ve 7: 00-19: 00 arası aydınlatma süresi olacak şekilde ışık kontrollü bir ortam sağlanarak araştırmaya alınmışlar. Bir haftalık adaptif beslenmeden sonra, 1: 1 oranında dişi sıçanlar, sağlıklı erkeklerle çiftleştirilmiş. Vajinada spermatozoan görülmesi başarılı döllenme için bir belirteç olarak kabul edildi (GG0=0. gebelik günü).

GG5'de farelerin kuyruk venine lipopolisakkarit (LPS, Sigma, $0.5 \mu\text{g} / \text{kg}$, $N = 7$) enjekte ederek klasik bir pre-eklampsi sıçan modeli oluşturulurken, kontrol grubuna salin enjekte edilmiş. ($N = 7$). Her sıçanın sistolik kan basıncı (08: 00-10: 00) kuyruk-manşet pletismografisi (BP-2000, Visitech, Amerika) kullanılarak ölçülmüş. Örneklem hatası ve çevre sıcaklığı etkisini azaltmak için, idrar albümin / kreatinin oranı, proteinüri seviyesi yerine, 24 saat içinde böbrek hasarını yansıtmak için kullanmışlar. İdrar yemeksiz metabolik kafeslerde ayrı ayrı toplandı. Gebe sıçanlara ötenazi uygulanıp, plasenta, kalp, karaciğer, dalak, akciğer ve böbrekleri çıkarılmış. Normal veya PE gelişen hamile sıçanlarında GG6, GG13 ve GG20'de lncRNA uc.187 saptanması için test edilmiş.

LncRNA uc.187 ve PE arasındaki ilişkiyi araştırmak için HanBio Technology Co. Ltd (Şangay, Çin) ile bir lentivirüs HBLV-LncRNA uc oluşturulup, Hayvanların kuyruk venine 1×10^9 plak oluşturan ünite dozda HBLV-GFP-PURO kontrol grubuna ($n = 5$) enjekte edilirken, normal gruba salin enjekte edilmiş ($n = 6$). Her sıçanın

sistolik kab basıncı her üç günde bir acil PE benzeri semptomlar açısından monitörize edilmiş. İdrar, yiyeksiz metabolik kafeslerde toplanmış. Gebe sıçanlara GG13 veya GG20 üzerinde plasenta veya serum örneklerinin toplanması için ötenazi uygulanmış. Gebelik sonuçları fetal sayı, fetal rezorpsiyon, fetal ağırlık ve hamilelik sırasında plasenta ağırlığı ile belirlenmiş.

VEGF reseptörü-1'in (sFLT1) ve plasental büyüme faktörünün (PLGF) çözünür formları sıçan serumunda PE için klasik biyobelirteçlerdir ve Meilian Biological Technology Co tarafından sağlanan enzime bağlı immünosorban analiz (ELISA) kitleri ile tespit edilmiş.

In vitro deneyler yüksek uc.187 seviyelerinin trofoblast invazyonunun azalmasına yol açtığını göstermiş. Gebe sıçanlara ncRNA uc.187 içeren bir lentivirüs enjekte ederek, annede başarılı bir şekilde insanlardaki PE semptomlarına benzer şekilde maternal HT oluşturmuşlar. Ek olarak, sonuçlarımızda uc.187'nin PE ve fetal büyümeye kısıtlayıcı hücrelerin yüksek ekspresyonuna neden olduğu, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman plasental bölge trofoblastik tümörlerinde düşük ekspresyon görüldüğü saptanmış.

KAYNAKLAR

1. Creanga A.A., Syverson C., Seed K., et al: Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017; 130: pp. 366-373
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy. 2013.
3. Mammara A., Carrara S., Cavaliere A., et al: Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenatal Med* 2009; 3: pp. 1-5
4. Folk D.M.: Hypertensive disorders of pregnancy: overview and current recommendations. *J Midwifery Womens Health* 2018; 63: pp. 289-300
5. Bramham K., Parnell B., Nelson-Piercy C., et al: Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: pp. g2301
6. Ananth C.V., Keyes K.M., and Wapner R.J.: Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013; 347: pp. f6564
7. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33
8. Hakimeh Moghaddas Sani, Sepideh Zununi Vahed and Mohammadreza Ardalani Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019-01-01, Volume 109, Pages 408-

416, Copyright © 2018

9. P. McCarthy a, J.C. Kingdom , L.C. Kenny et al . Animal models of preeclampsia; uses and limitations. *Placenta* 2011. 32(6):413-419.
10. Makris A, Thornton C, Thompson J, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int* 2007;71(10):977e84.
11. Zencius AC, Fest S, Joachim R, et al . Introducing a mouse model for pre-eclampsia: adoptive transfer of activated Th1 cells leads to preeclampsia-like symptoms exclusively in pregnant mice. *Eur J Immunol* 2004; 34(2):377e87.
12. Zekeriya Soydan, N-Nitro-L-Arjinin Metil Ester (L-NAME) ile Preeklampsia Modeli Oluşturulan Sıçanlarda Kurkuminin Etkisinin İncelenmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2015.
13. Shuangyan Yang, Lili Song, Xiaofeng Shi, et al. Ameliorative effects of preeclampsia by quercetin supplement to aspirin in a rat model induced by L-NAME. *Biomed Pharmacother*. 2019 Aug;116:108969. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108969. Epub 2019 May 16.
14. Jin Huang Yating Qian, Qing Cheng, et al. Over expression of long non-coding RNA uc.187 induces preeclampsia-like symptoms in pregnancy rats. *Am J Hypertens*. 2020 Jan 17. pii: hpaa011. doi: 10.1093/ajh/hpaa011.