

DENEY HAYVANLARINDA UTERO-PLASENTAL İSKEMİ MODELLERİ

77 BÖLÜM

Mehmet OBUT

GİRİŞ

Hayvanlarda uteroplasental iskemi modelleri klasik olarak preeklampsi etiyopatogenezinde rol oynayan yetersiz plasental dolaşımı taklit eder. Preeklampsi gebelikte meydana gelen hipertansiyon, proteinüri'nin yanında santral sinir sistemi, kardiyovasküler, solunum, hematolojik, renal, hepatic ve fetoplaseental sistemleri olumsuz yönde etkilemektedir(1). Geçmişten günümüze preeklampsi belirtilerini taklit eden çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir. Bunlar; endotelial nitric oksit sentezi, soluble fms-like tirozin kinaz, anjiotensin otoantikorları, uteroplasental iskemi oluşturulan preeklampsi modelleridir (2, 3).

İskemik plasenta maternal dolaşıma çok sayıda inflamatur ve anti-anjiyogenik mediatörleri salgılar. Bu medatörler hipertansiyon ve preeklampsi gelişiminden sorumludurlar. Preeklampsi patofizyolojisini anlamaya yönelik en umut vaat eden hayvan deneyleridir. Çünkü çeşitli hayvanlarda yapılan uteroplasental iskemi insanlardaki preeklampsiye benzeyen farklı düzeylerde hipertansiyonla seyreden bir duruma yolaçmaktadır (4). Ratlarda gebeliğin 19. gününde yapılan uteroplasental perfüzyon bozukluğu; 20-30 mm Hg lik kanbasıncı artışına yol açtığı görülmüştür. Bu uteroplasental bozukluk gebe olmayan ratlarda

yapıldığında aynı durum gösterilememiştir (5). Köpeklerde yapılan bir çalışmada bilateral utero-overyan arterligasyonun (uteroplasental iske-minin) gebelikten hemen sonra hipertansiyonla sonuçlandığı gösterilmiştir (6). Bu uterin iskemi oluşturulan tüm köpeklerde uniform bir şekilde hipertansiyonla sonuçlanmıştır. Bu durum renal arter altında yapılan aorta ligasyonu ile konfirme edilmiştir (7, 8). Yapılan çalışmalar aynı zamanda azalmış uterin perfüzyonun proteinüri, azalmış glomerüller filtrasyon hızı, ve endotel disfonksiyonuna yol açtığı göstermiştir (9). Rhesus maymunlarında yapılan aortik kontraksiyon modellerinde, aortik kontraksiyon düzeyi kontrollü bir şekilde değiştirilerek yapılan çalışmada proteinüri, hipertansiyon ve glomerüller endoteliozis geliştiği gösterilmiştir (10). Uteroplasental perfüzyonu azaltılmış ratlar diğer ratlarla karşılaştırıldığında asetilkoline olan endotel aracılı vazodilatasyon azalmış olarak bulunmuştur (9). Buna ek olarak vasküler dokulardan salgılanan nitrik oksit azalmış olup, tromboksan, endotelin ve 8-isoprostanın 19 günlük gebe ratlarda normal ratlara oranla arttığı gösterilmiştir (11). Preeklampsi benzer tabloya ek olarak olarak uteroplasental iskemi oluşturulan ratların gebeliklerinde gelişme geriliği olduğu gösterilmiştir (12).

8. İşlem sırasında aortanın arkasındaki küçük perforan dalların farkında olmak gerekir. Bu dallar çoğunlukla ligasyonun yapılacağı yerde seyrederek. Damar izolasyonu sırasında bu damarlara çok dikkat etmek gerekir. Eğer bu damarlar hasarlanırsa rat bundan dolayı ölebilir yada en azından gebelik kaybı ile sonuçlanır. Bu kanamaları durdurmak için küçük jelatin, absorbe olabilen sünger kullanılabilir.
9. Forseps sağ ele alınır. Aortanın ile vena kava inferiorun arasında aortanın altından soldan sağa doğru geçilir. Bu sırada oldukça dikkat etmek lazım çünkü hem vena kava inferiorun kenarları siliktir, hemde gebelikten dolayı damarlar oldukça frajildir.
10. Damarlar arasında girilen forceps açılıp-kapatılarak ilereletilir, konnektif doku disseksiyonu yapılır.
11. Aorta izole edildikten sonra forsepsin ağzı açılır sutur tuturulur, forceps sola doğru çekilerek sutur aortanın altından geçirilir.
12. Aortadan olan kanlanmayı azaltmak için sutur nazikçe düğümlemlenir.
13. Aorta bağlanma yeri ovaryan arterlerin çıkış yerinin altında kaldığı için uterusun kanlanması ovaryan arter yoluyla adaptif artış olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden bilateral ovaryan arter overyan dalı verdikten sonra ovaryan arter ligasyonu da yapılması önerilmektedir.
14. Bu amaçla nemli, pamuklu bez ovaryan arterleri bulmak için kullanılabilir. Bu damarların etrafında olan yağ dokusu hassas damarlarla dolu olduğundan bu damarları izole etmek dakikaları alabilmektedir.
15. Ovaryan arterin bağlanacak yerini bulduktan ve bağlamak yerine karar verildikten sonra forceps damarın altından geçilir, suture materyali ucuna tuturulur, çekilerek bağlanır.
16. Ligasyondan sonra uterus nazikçe abdominal kaviteye geri indirilir.
17. Abdominal kaslar matres sütürleri ile veya tek sütürler ile kapatılır. Basit kontinyu sütürler ile cilt kapatılır.
18. Batın kapatıldıktan sonra hidrojen peroksitle insiyon kenarındaki kanlar temizlenir.

19. Ratlar 4-5 gün iyileşmeye bırakılır ve fizyolojik ölçümler işlemiden 4-5 gün sonra yapılır

KAYNAKLAR

1. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2014;36:575–576. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30533-8
2. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;303:H1–8. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2012.
3. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv. Pharmacol.* 2016;77:361–431. doi: 10.1016/bs.apha.2016.04.008.
4. Conrad, K. P. (1990) Animal models of pre-eclampsia: do they exist? *Fetal Medicine Rev.* 2, 67–88.
5. Alexander, B. T., Kassab, S. E., Miller, M. T., et al. (2001) Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension* 37, 1191–1195.
6. Hodari, A. A. (1967) Chronic uterine ischemia and reversible experimental "toxemia of pregnancy". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 97, 597–607.
7. Abitbol, M. M., Gallo, G. R., Pirani, C. L., and Ober, W. B. (1976) Production of experimental toxemia in the pregnant rabbit. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124, 460–470.
8. Abitbol, M. M., Pirani, C. L., Ober, W. B., Driscoll, S. G., and Cohen, M. W. (1976) Production of experimental toxemia in the pregnant dog. *Obstet. Gynecol.* 48, 537–548.
9. Crews, J. K., Herrington, J. N., Granger, J. P., and Khalil, R. A. (2000) Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rats. *Hypertension* 35, 367–372.
10. Combs, C. A., Katz, M. A., Kitzmiller, J. L., and Brescia, R. J. (1993) Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: Validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 215–223.
11. Alexander, B. T., Llinas, M. T., Kruckeberg, W. C., and Granger, J. P. (2004) Larginine attenuates hypertension in pregnant rats with reduced uterine perfusion pressure. *Hypertension* 43, 832–836.
12. Alexander, B. T., Kassab, S. E., Miller, M. T., et al. (2001) Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension* 37, 1191–1195.
13. Nienartowicz, A., Link, S., and Moll, W. (1989) Adaptation of the uterine arcade in rats during pregnancy. *J. Develop. Physiol.* 21, 101–108.
14. Granger JP, LaMarca BB, Cockrell K, et al. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. *Methods Mol Med.* 2006;122:383–392. doi:10.1385/1-59259-989-3:381