

Gebe Ratlarda Tek Taraflı Arteria Uterina Bağlanması'nın Fetus Gelişimi Üzerindeki Etkileri

Murat YAYLA, Gül ARSLAN, Serap İNALÖZ, Orhan DENLİ, A.UİVİ HAKVERDİ, Arif GÜNGÖREN, Aydın KETANİ, Fahriye A.SEZER, Mustafa DENİZ, Fatime ALPER, Habibe ÇOLAK
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

ÖZET

GEBE RATLARDA TEK TARAFLI ARTERIA UTERINA BAĞLANMASININ FETUS GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Amaç: Ratlarda gebelik sırasında tek taraflı arteria uterine ligasyonunun fetuslar üzerindeki etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Sprague Dawley tipi 9 gebe rat, gebeliğin 18. gününde laparotomiye takiben unilateral arteria uterine ligasyonunatabi tutuldu. Gebeliğin 20-21. gününde, histerektomi sonrası her gebelik ürününün toplamağırlığı, fetusların boyu, vücut, beyin, karaciğer ve böbreklerin ağırlığı ölçüldü. Ligasyon yapılan ve yapılmayan taraf değerleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Operatif komplikasyongelişen ratlar seri dışında tutulduğunda, ligasyon yapılan tarafta ligasyon yapılmayan tarafta göre canlı yavru oranı daha az (% 78- % 100), ebelik ürünü daha hafif (2.90 ± 0.936 g - 3.381 ± 1.068 g), boy uzunluğu daha kısa (2.28 ± 0.42 cm - 2.88 ± 0.44 cm), vücut ağırlığı (2.187 ± 0.809 g - 2.474 ± 0.882 g), karaciğer ağırlığı (0.130 ± 0.073 g - 0.147 ± 0.077 g), böbrek ağırlığı (0.020 ± 0.010 g - 0.024 ± 0.012 g) daha hafif bulundu. Beyin ise ligasyon tarafında daha ağır (0.134 ± 0.028 g - 0.128 ± 0.028 g) bulundu.

Sonuç: Gebe rat uteruslarında yapay kanlanma bozukluğu yaratıldığı takdirde, canlı fetus sayısı azalmakta, gebelik ürünleri ile karaciğer ve böbrek gibi organlarda olumsuz yönde etkilenme ortaya çıkmakta, beyin ise gelişimini diğer organlara göre arttırarak sürdürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebe rat, Arteria uterina ligasyonu.

SUMMARY

THE EFFECTS OF UNILATERAL UTERINE ARTERY LIGATION ON FETAL DEVELOPMENT

Objective: To investigate the effects of unilateral uterine artery ligation on fetuses in pregnant rats. **Methods:** Unilateral uterine artery ligation was done on the 18th day of the pregnancy in 9 pregnant rats (Sprague Dawley) after laparotomy. Total weights of the each pregnancy product, fetal height, weights of the body, brain, liver and kidneys were measured. Results of the ligated and unligated sides were compared.

Results: When operational complications were excluded, the ratios of liveborn fetuses were less (78% vs. 100%), weights of the total pregnancy product were light (2.901 ± 0.936 g vs. 3.381 ± 1.068 g), heights of the fetus were short (2.28 ± 0.42 cm vs. 2.88 ± 0.44 cm), weight of the fetal body (2.187 ± 0.809 g vs. 2.474 ± 0.882 g), weight of the liver (0.130 ± 0.073 g vs. 0.147 ± 0.077 g), weight of the kidneys (0.020 ± 0.010 g vs. 0.024 ± 0.012 g) were light on the fetuses of the ligated side. Brain is weighty (0.134 ± 0.028 g vs. 0.128 ± 0.028 g) on the ligated side.

Conclusion: In artificially defective uteroplacental circulations, fetal life is compromised, weights of the pregnancy products and some organs as liver and kidneys are affected negatively, but brain is developed well against these organs in pregnant rat model.

Key Words: Pregnant rat, Uterine artery ligation.

Perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan intrauterin gelişme geriliği, hayvan deneyleri aracılığı ile laboratuvar şartlarında da incelenmeye çalışılmıştır. Wigglesworth'ın (1) yaptığı ilk deneysel modelden beri ratlar üzerinde birçok değişik çalışma yapılmıştır (2-13). Genelde, ar-

teria uterinalarda kısmi veya total oklüzyon yapılarak fetoplasental gelişme bozuklukları meydana getirilebilmektedir.

Bu çalışmadaki amacımız öncelikle gebe ratlarda deneysel bir intrauterin gelişme geriliği yaratmak ve bu işlemin fetal organ gelişimi üzerindeki genel etkilerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 29.1.1995 - 21.2.1995 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma Merke-

Bu çalışma 24-28 Eylül 1995 tarihleri arasında Ankara'da yapılan Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 21. Ulusal Kongresi'nde tebliğ edilmiştir. Yazışma adresi Dr. Murat Yayla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tablo 1. Operasyonlar Sırasında Gebe Ratlarda Canlı ve Ölü Fetus Sayıları, Fetusların Bulunduğu Uterin Kornu

Rat no	LİGASYON		KONTROL		TOPLAM		AÇIKLAMA
	Fetus	Fetus ölümlü	Fetus	Fetus ölümlü	Fetus	Fetus ölümlü	
1	4	-	1	-	5	-	Erken Doğum
2	3	-	6	-	9	-	-
3	7	-	2	-	9	-	-
4	5	1	5	-	10	1	-
5	9	2	2	-	11	2	-
6	5	1	7	-	12	1	-
7	4	3	8	-	12	3	-
8	4	4	5	5	9	9	Peritonit
9	5	5	9	7	14	12	Peritonit
TOPLAM (n)	46	16	45	12	91	28	

Tablo 2. Ligasyon Yapılan ve Yapılmayan Kornulardan Doğun Canlı Fetuslarda Ortalama Boy, Vücut ve Çeşitli Organ Ağırlıkları (±SD)

	Gebelik ürünü ağırlığı (g)	Fetus ağırlığı (g)	Boy (cm)	Beyin ağırlığı (g)	Karaciğer ağırlığı (g)	Böbrek ağırlığı (g)
Ligasyon (n:26)	2.901 ± 0.936	2.187 ± 0.809	2.82 ± 0.42	0.134 ± 0.028	0.130 ± 0.073	0.020 ± 0.010
Kontrol (n:30)	3.381 ± 1.068	2.474 ± 0.882	2.88 ± 0.42	0.128 ± 0.028	0.147 ± 0.077	0.024 ± 0.012
t	-1.79	-1.27	-0.51	-0.79	-0.85	-0.85
p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

pılan (çalışma grubu) ve yapılmayan (kontrol grubu) taraftaki gebelik ürünleri ayrı ayrı gruplandırıldı. Bunlarda önce canlı ve ölü fetusların sayısı değerlendirildi, daha sonra gebelik ürünü total olarak (fetus + plasenta + amnion) hassas terazi ile tartıldı (± 0.001 g), daha sonra amnion dışına alınan fetusların boyları kumpas ile genel vücut ağırlığı hassas terazi ile ölçüldü. Eter anestezisi altında her fetusta dekapitasyonu takiben beyin enükleasyonu ve laparotomi yapıldı, karaciğer ve her iki böbrek gereğinde lup kullanılarak mikromanipülasyon ile zedelenmeden çıkarıldı, tartıldı. Bulgular Excel paket programına

yüklendi, istatistiklerde student testi kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İlk operasyon sırasında çalışma grubundaki 14

zinde (DÜSAM) yapılmıştır. Yaşları 60-70 gün arasında değişen, daha önce hiç doğum yapmamış Sprague Dawley tipi 14 dişi rat çiftleşme için gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra, 14 değişik erkek rat ile birlikte bırakıldı. Birlikteliğin 48. saatinde erkekler ayrıldı ve bu gün gebeliğin 1. günü olarak kabul edildi. Tüm dişi ratlar aynı ortamda tutuldu, aynı besinlerle aynı kafeslerde beslendi.

Gebeliğin onsekizinci gününde tüm ratlar teker teker operasyon salonuna alındı ve 10 mg/kg Xylazine (Rompun), 90 mg/kg Ketamin (Ketalar) kuadriseps femoris içine yapıldı. Genel anestezinin sağlandığının anlaşılması üzerine karın tüyleri kesildi, hayvan tespit edildi, operasyon bölgesi polivinilpyrrolidon-iyot kompleksi (Batticon) ile temizlendi, steril kompreslerle desteklendi ve karın derisine orta hatta 3 cm'lik keşi yapılarak abdominal boşluğa ulaşıldı. Abdomende öncelikle gebelik varlığı ve kornulardaki fetus sayıları not edildi. Gebe olan ratlarda (n:9), uterusun kornulara ayrıldığı hattın hemen iç yanında seyreden iki arteria uterinadan sağ tarafta bulunan serviks-kornu sınırının hemen üzerinden atravmatik no:4/0 katgüt ile sutüre edildi, arterde pulsasyonun kaybolmasını ve kanama kontrolünü takiben abdominal tabakalar iki kat halinde kapatıldı. Öpere ratlar kendi kafeslerine alındı ve anestezisi etkisinden çıkmaları beklendi, beslenmeleri benzer olarak devam ettirildi.

İlk operasyondan ortalama 72 saat sonra ratlara aynı yöntem ile genel anestezisi uygulandı, relaparotomi yapıldı, uterus her iki kornu ile birlikte tek parça halinde çıkartıldı, abdominal tabakalar kapatıldı ve opere ratlar kafeslerine alındı. Fetus ve ekleri uterus kornularından sıvazlanarak dışarı alındı. Ligasyon ya-

ratdan beşinde gebeliğin oluşmadığı görüldü ve bunlar çalışma dışında tutuldu. Diğer 9 rat incelendiğinde sağ uterin kornuda 46, sol uterin kornuda 45, toplam 91 intrauterin fetus saptandı (Tablo 1). Ortalama 72 saat sonra yapılan incelemede tüm anne ratların sağ olduğu, ancak birinin erken doğum yapmış olduğu görüldü. İlk girişim sırasında göre yapılan relaparotomi sırasında iki ratda peritonit gelişmiş olduğu ve fetusların tamamına yakınının ölmüş olduğu (21/23) saptandı. Fetusları karışan veya vücut ve organ bütünlüğü kaybolan bu denekler (n:3) çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil olan ratlarda (n:6), arteri bağlanan kornuda bulunan 33 fetustan 7'sinin intrauterin dönemde kaybedilmiş olduğu gözlenirken (%21.2), kontrol komundaki 30 fetustan hepsinin sağ olduğu saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($t:2.67$; $p < 0.01$). Ratlarda fetus sayısı, kornulara göre dağılımları, sağ kalım durumu Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ligasyon yapılan tarafta bulunan ve sağ kalan fetuslarda beyin dışına incelenen tüm organlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan gelişme geriliği olduğu, beyin ağırlığının ise olumlu yönde etkilendiği ancak aradaki farkın yine istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptanmıştır, bu tarafta ortalama fetal ağırlıkta % 11.6 oranında gerilik ortaya çıkmıştır. Sağ kalan fetuslarda gebelik ürünü toplam ağırlığı, fetus ağırlıkları ve boyu, beyin, karaciğer ve toplam böbrek ağırlığı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sağ kalan fetuslarda vücut ağırlığı ile beyin, karaciğer, toplam böbrek ağırlığı ve fetus boyu arasındaki oranlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre ligasyon yapılan kornulardaki fetuslarda beyin ağırlığının vücut ağırlığına oranı, ligasyon yapılmayan taraftaki ora-

Tablo 3. Ligasyon Yapılan ve Yapılmayan Kornulardan Doğan Canlı Fetuserde Ortalama Beyin, Karaciğer ve Böbrek Ağırlıkları ile Boy Uzunluğunun Fetus Ağırlığı ile İlişkisi (±SD)

	Fetus/Beyin ağırlığı	Fetus/Karaciğer ağırlığı	Fetus/Böbrek ağırlığı	Fetus ağırlığı/Fetus boyu
ligasyon (n=26)	15.79±3.34	19.37±7.08	123.97±35.68	75.03±18.15
Kontrol (n=30)	18.85±5.25	18.61±7.52	130.46±62.76	82.84±20.53
t	-2.63	0.39	-0.48	-1.51
p	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

na göre daha düşük bulunmuştur. Diğer bir deyişle ligasyon tarafındaki fetuserde beyin, vücuda göre daha ağır bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel yönden anlamlıdır (t02.63; p<0.01). Karaciğer ve böbrek ağırlıkları ile fetus boyunun fetus ağırlığına oranlanmasında ise istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Özetlenecek olursa, çalışmamızda gebeliğin 18. gününde ratlarda arteria uterinanın tek taraflı bağlanması ve muhtemel doğum tarihinden hemen önce fetuserin incelenmesi sonucunda:

1- Ligasyon yapılan kornu tarafından elde edilen canlı fetus sayısı az olmaktadır,

2- Ligasyon tarafından elde edilen canlı fetuserde, istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte gebelik ürünlerinin (plasenta+amnion sıvısı+fetus) toplam ağırlığında, ayrıca fetal ağırlık ve boyda gerilik görülmektedir,

3- Ligasyon tarafındaki canlı fetuserde ağırlık açısından karaciğer ve böbrekte gelişme geriliği ortaya çıkmakta ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamsız bulunmaktadır,

4- Beyin, ligasyon girişiminden etkilenmemekte, hatta genel vücut ağırlığı ile karşılaştırıldığında gelişimi arttırarak sürdürmektedir.

TARTIŞMA

Wigglesworth'un (1) yaptığı ilk deneysel modelden beri ratlar üzerinde intrauterin gelişme geriliği ortaya çıkarmak amacı ile değişik çalışmalar yapılmıştır (2-13). Bu metodların içinde arteria uterinada kısmi veya lokal oklüzyon yapılması temel prensibi oluşturmaktadır.

Bruce (5) arter ligasyonu yapılan tarafta % 59, yapılmayan tarafta ise % 2 oranında fetus ölümü bulunmuştur. Hayashi ve ark. (10), ligasyon yapılan kornu tarafında % 60-85 oranında fetal ölüm ve rezorpsiyon olduğunu bildirmişlerdir. Arteri bağlanan taraftaki fetuserde % 17-42 arasında fetus ağırlığında azalma beklenmektedir (5,7,11).

Brown ve ark. (6), bu gibi deneklerde hem vücut, hem de beyin ağırlığında azalma saptarken, Nitzen ve ark. (7), Vileisis ve ark. (9) beyin gelişiminin ligasyon işleminden etkilenmediğini ileri sürmüşlerdir. Nitzen ve ark. (7) ayrıca karaciğer gelişiminin de ligasyon işleminden etkilendiğini ileri sürmüşlerdir.

Hayashi ve ark. (10), arter ligasyonunu komünün uzun ekseninin orta kısımlarında yaparak yeni bir model geliştirmişlerdir. Bu yeni modelde plasenta ve karaciğer gibi organlarda ancak istatistiksel olarak anlamsız bir gelişme geriliği saptarken, beyinde ise her-

hangi bir gelişme geriliğine rastlanmamışlardır. Vileisis ve ark. (9), bu durumu vücutta lipogenezin olumsuz yönde etkilenmesine, ancak beyinde ise yağ asitlerinin azalmamasına bağlamışlardır.

Bruce (5) ligasyon işleminin arteria uterina akı-

mında geçici bir azalma yaptığını, bu azalmanın fetusta gelişme geriliğine neden olduğunu, daha sonra kanlanmanın normale döndüğünü belirtmiştir.

Bizim çalışmamızda, ligasyon tarafında % 21.2 oranında fetus ölümü meydana gelmiştir. Bu ölümleri akut dolaşım bozukluğunun bazı fetuseri daha fazla etkilemesine bağlamaktayız. Daha üst seviyede bir anastomozun bulunduğu over arterinden yeterli kanlanmanın olması diğer fetuserin yaşamlarını sürdürmesini sağlamaktadır. Ligasyon grubundaki fetuserin ortalama ağırlığı % 11.6 oranında azalmıştır. Organ düzeyindeki gelişme geriliği ise anlamsız gibi görünmektedir. Çalışmamızda gelişme geriliğinin istatistiksel olarak gösterilememesini, ligasyon tarafındaki fetus ölümlerine ve iç organların tartılamayacak şekilde bozulmuş olmalarına bağlamaktayız. Sağ kalan fetuserde beyin, ağırlık olarak gelişme geriliğine uğramamakta, hatta gelişimini artırarak sürdürmekte, beyin ağırlığının genel vücut ağırlığına oranı da artmaktadır. Bu olay bize stres durumlarında dolaşımın santralizasyonun gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Genel gözlemlerimiz, fetal gelişimin o taraf korundaki fetus sayısına bağlı olduğunu göstermektedir. Fetus sayısı az olan tarafta fetal gelişim daha iyi olmaktadır. Çalışmamızda denekler arasında sayısal açıdan taraf farklılığı olmamakla birlikte, her deneğin içindeki fetus dağılımında geniş oynamalar olması, sonuçlarımızın anlamlılığını etkilemiş olabilir. Ligasyon ve kontrol gruplarındaki fetus sayısının her rat için eşit olması, çalışmanın bu durumdan en az düzeyde etkilenmesini sağlayabilecektir. Ayrıca 48 saatlik çiftleşme periodunun da fetal yaşı ve fetal gelişimi etkilemiş olduğunu, bu sürenin daha kısa tutulması halinde elde edilen fetuserin ağırlığında geniş oynamalar olmayacağını düşünmekteyiz. Ancak bu işlemler daha fazla sayıda denek ile çalışmayı gerektirecektir.

SONUÇ

Ratlarda gebeliğin 18. gününde arteria uterinanın tek taraflı bağlanması, bağlanan tarafın kornunda dolaşım bozukluğuna ve elde edilen canlı fetus sayısında belirgin azalmaya yol açmaktadır. Sağ kalan fetuserin organ gelişimlerini devam ettirdikleri, fetus boyu ve ağırlığında, karaciğer, böbrek gibi bazı iç organlarda ve fetus eklerinde kısmen gelişme geriliği ortaya çıktığı ancak beyin gelişiminin bu olaydan etkilenmediği gözlenmiştir. İntrauterin dönemde uteroplasenter dolaşımının engellenmesi, fetal dolaşımında "beyin koruyucu etki"nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu bulgularımızı daha iyi değerlendirebilmek amacı

ile aynı çalışmayı histopatolojik düzeyde de sürdürmeyi planlamaktayız.

KAYNAKLAR

1. Wigglesworth JS. experimental growth retardation in the fetal rat. J Pathol 88: 1, 1964.
2. Oh W, D'Amodio MD, Yap LL, Hohenauer L. Carbonhydrate metabolism in experimental intrauterine growth retardation in rats. Am J Obstet Gynecol 108: 415-21, 1970.
3. Bernal A, Morales M, Fera-Velasco A, Chew S, Rosado A. Effect of intrauterine growth retardation on the biochemical maturation of brain synaptosomes in the rat. J Nutr 104: 1157-64, 1974.
4. Roux JM, Jahchan T, Fulchignoni MC. Desoxyribonucleic acid and pyrimidine synthesis in the rat during intrauterine growth retardation: responsiveness of several organs. Biol Neonate 27:129-40, 1975.
5. Bruce NW. The effect on fetal development and utero-placental blood flow of ligating a uterine artery in the rat near term. Teratology 16: 327-31, 1977.
6. Brown JD, Vannucci RC. Cerebral oxidative metabolism during intrauterine growth retardation. Biol Neonate 34: 170-3, 1978.
7. Nitzan M, Orloff S, Schulman JD. Placental transfer of analogs of glucose and amino acids in experimental intrauterine growth retardation. Pediatr Res 13: 100-3, 1979.
8. Mrand O, Chanez C, Masson M, Dumont O, Flexor MA et al. Intrauterine growth retardation (malnutrition by vascular ligation) induces modifications in fatty acid composition of neurons and oligodendrocytes. J Neurochem 37: 1057-60, 1981.
9. Vileisis RA, Fain J, Oh W. Fatty acid synthesis in rat fetuses with intrauterine growth retardation. Metabolism 31: 217-22, 1982.
10. Hayashi TT, Dorko MM. A rat model for the study of intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 158:1203-7, 1988.
11. Mughal MZ, Ross R, Tsang RC. Clearance of calcium across in situ perfused placentas of intrauterine growth-retarded rat fetuses. Pediatr Res 5: 420-2, 1989.
12. Antebi E, Lehmann JM, Gingold A, Nobel M. The effect of impairment of blood supply to the rat uterus. Int J Fertil 36: 376-8, 1991.
13. Thordstein M, Hedner T. Cerebral and adrenal monoamine metabolism in the growth-retarded rat fetus under normoxia and hypoxia. Pediatr Res 31: 131-7, 1992.