

## Sıçanlarda, Uterus Arterinin Kısmi Obstrüksiyonu Sonucu Şekillenen Fetal Gelişme Geriliği

Mehpare TÜFEKÇİ\*  
E. Fatih ÜNAL\*\*

### ÖZET

*Uteroplazental kan akımının azalmasının fetusun intrauterin gelişmesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla gebe sıçanların a. uterina'ları, gebeliklerinin 16. gününde kısmi olarak ligatüre edildi. Gebeliklerinin 21. gününde laparotomi yapılarak çıkartılan fetuslar ve plasentaları tartıldı. İstatistiki analizler kısmi arter oklüzyonunun üstünde kalan fetusların, gerek total vücut ve gerekse plasenta ağırlıklarının, ligatüre edilmeyenlere göre bariz olarak düşük olduğunu ortaya koydu.*

### SUMMARY

#### Fetal Growth Retardation Occuring After Partial Obstruction of Uterine Artery in Rats

*Uterine arteries of pregnant rats, partially ligated at the 16<sup>th</sup> day of pregnancy, in order to determine the effect of uteroplacental blood flow reduction on intrauterin development of fetus. At the 21<sup>st</sup> day of pregnancy laparotomy was performed and retrieved fetus and placenta weighted. Statistical analysis revealed signifi-*

\* Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğr. Üyesi

\*\* Yrd. Doç. Dr.; U.Ü. Veteriner Fak. Doğum ve Reprodüksiyon Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*cant weight reduction' of both total body and placental weights of fetus those remained in the distal part of partial artery occlusion, when compared with fetus those did not have artery ligations.*

## GİRİŞ

Asimetrik intra uterin gelişme geriliği (IUGG), insanlarda perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir. Bu önemli obstetrik problemi araştırmak için, hayvanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Wigglesworth, gebe laboratuvar hayvanlarında bir cornu uteri'nin a. uterina'sını tamamen bağlayarak gelişme geriliği ortaya çıktığını, hatta bazı fetusların öldüğünü ve kısmen rezorbe olduğunu göstermiştir<sup>1</sup>. Diğer bir araştırmacı ise Wigglesworth'un tekniğine benzeyen çalışmalarında uterus arteri ligatüre edilen cornu uteri'deki fetusların % 60-80'inin ölümü ile karşılaştıklarını bildirmişlerdir<sup>2</sup>.

Biz çalışmamızda plasentasyonun insandakine çok benzerlik göstermesi nedeniyle gebeliklerinin son trimestrinin başında 16. gününde, a. uterina'yı kısmen bağlayıp alternatif bir yol izleyerek insanlardaki IUGG'ne benzeyen bir tablonun ortaya çıkıp çıkmayacağını araştırmak istedik.

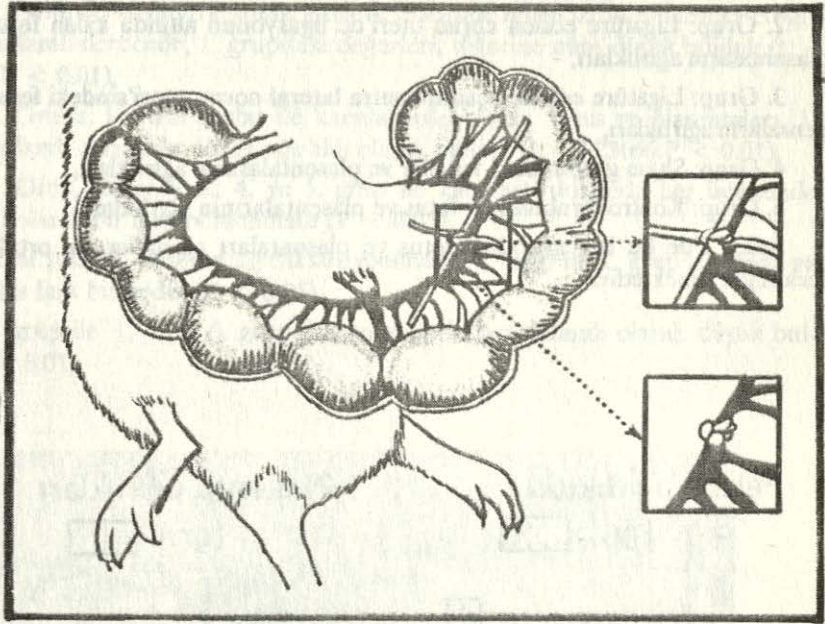
## MATERYAL VE METOD

U.Ü. Deneysel Hayvanları Laboratuvarında 1988 Temmuz-Ağustos aylarındaki çalışmamızda, Rat *ratus norvegicus* Albino-B türü sıçanlar kullanılarak yapıldı. Ağırlıkları 200-225 gr. arasında değişen sıçanlar aynı bakım ve beslenme şartları altında tutuldular<sup>3</sup>. Kopulasyon için bir gece önceden bir araya konulan sıçanların, sabah yapılan muayenelerinde, vaginal tıpanın görülmesi ve vaginadan alınan smear'de spermatozoitlere rastlanması sonucu gebe olarak kabul edilip, gebeliklerinin "0." günü olarak kayıt edildiler<sup>4,5,6</sup>. Gebeliklerinin 16. gününde pentothal, 30 mg/kg dozunda intra peritoneal enjeksiyon tarzında verilerek anestezi sağlandı. Operasyon bölgesinin traş ve dezenfeksiyonunun sağlanmasını takiben linea alba'ya paralel, memeler arasında yapılan bir ensizyon ile laparotomi gerçekleştirilerek kompres üzerine çıkarılan gebe cornu uteri'lerin a. uterina'ları expoze edildi. Bir cornu uterinin a. uterina'sına paralel olarak konulan steril 3/0 çelik tel ile birlikte arter, 3/0 ipek iplik yardımı ile uygun bir basınçta sıkılarak ligatüre edildi. Sonra çelik tel dikkatlice çekilerek alındı (Şekil: 1).

Böylece tüm çalışmalarda 3/0 çelik telin yardımı ile hemen hemen aynı oranda kısmi arteriyel daralma ve daralmanın üstündeki fetuslara daha az kan gitmesi sağlanmış oldu. Daha sonra gebe cornu uteriler serum fizyolojik ile yıkanarak yerlerine yerleştirildiler. Operasyon hattı 3/0 katgut ve sürekli dikişle kapatıldı. Operasyon sırasında azami asepsi ve antisepsiyeye uyulmasına rağmen intra muskular olarak 100.000 I.Ü. procaine penicilline enjekte edildi<sup>7</sup>.

Aynı sıçanlar gebeliklerinin 21. gününde servikal dislokasyon ile öldürülerek laparotomi uygulandı<sup>8,9</sup>. Gebe cornu uteri'leri çıkarıldı. İçerisindeki fetus ve plasentaları, buldukları cornu uteri ve ligatüre edilip edilmemelerine göre

gruplandırıldılar. Amnion sıvısı ve kanın direne olması sağlandıktan sonra her fetus ve plasentası hassas terazi ile tartıldı.



Şekil: 1

*Uterus arterinin 3/0 çelik tel ile ligatüre edilmiş ve çelik telin çıkarılmış durumu*

Araştırmamızda 5 dişi sıçan ligasyon grubunu, 5 dişi sıçan kontrol grubunu ve 3 dişi sıçan da Sham grubunu teşkil etti.

Ligatüre edilen grubda 16 fetus, ligatüre edilmeyen grubda 28 fetus, sham grubunda 24 fetus ve kontrol grubunda 45 olmak üzere toplam 113 fetus çalışmamıza alındı.

Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmaksızın gebeliklerinin 21. gününde laparotomi ile fetuslar çıkarıldı. Ligatüre edilen ve ligatüre edilmeyen grubdaki esaslar dahilinde fetus ve plasenta ağırlıkları ölçüldü.

Sham gruba ise, gebeliklerinin 16. gününde ligasyon ve nonligasyon grubunun geçirdikleri tüm işlemler, ligasyon hariç uygulandı. Anestezi verildi, median ensizyon yapıldı. Kas ve deri tabakası katgut ile kapatıldı. Gebeliklerinin 21. gününde laparotomi ile fetuslar ve plasentalar çıkartılarak tartıldı.

İstatistik analizler "Student t test"ine göre U.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim dalında yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmalarımızın sonuçlarını beş grup halinde değerlendirdik:

1. Grup: Ligatüre edilen cornu uteri'de, ligasyonun üstünde kalan fetusların ve plasentalarının ağırlıkları,

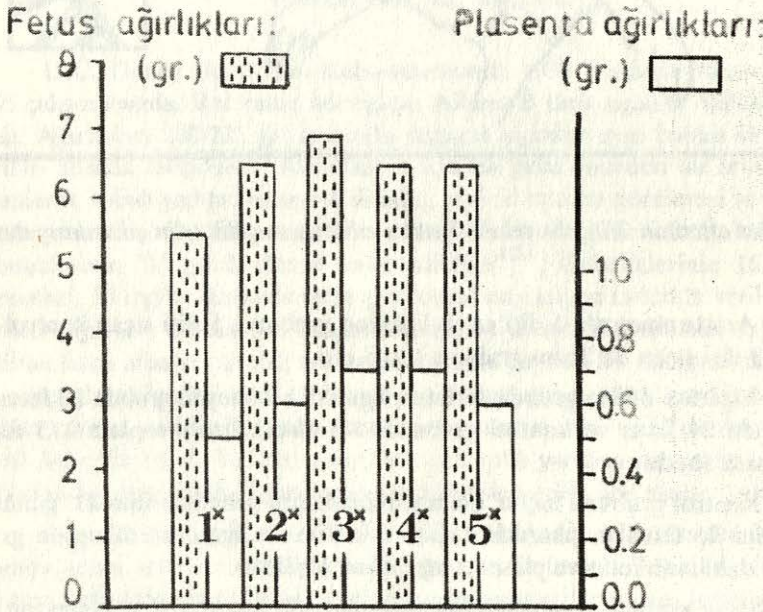
2. Grup: Ligatüre edilen cornu uteri'de ligasyonun altında kalan fetuslar ve plasentaların ağırlıkları,

3. Grup: Ligatüre edilen sıçanın kontra lateral cornu uteri'sindeki fetus ve plasentaların ağırlıkları,

4. Grup: Sham grubundaki fetuslar ve plasentalarının ağırlıkları,

5. Grup: Kontrol grubundaki fetus ve plasentalarının ağırlıkları.

Şekil: 2'de bu beş gruptaki fetus ve plasentaları ağırlıklarının ortalama değerleri görülmektedir.



Şekil: 2

Fetus ve plasenta ağırlıklarının ortalama değerleri

1\*: Ligatüre edilen cornu uteri grubu; 2\*: Ligatürün altındaki cornu uteri grubu;

3\*: Kontra lateral cornu uteri grubu; 4\*: Sham grubu, 5\*: Kontrol grubu.

1. Grupdaki fetusların ağırlıklarını, 2. gruptaki fetus ağırlıkları ile karşılaştırdığımızda, 1. gruptaki fetusların ağırlıklarının anlamlı derecede, 2. gruptaki fetusların ağırlıklarından düşük olduğu bulundu (t: - 8.05770, P < 0.01)

1. Grup ile 3. grup karşılaştırıldığı zaman, yine istatistiki olarak anlamlı derecede, 1. gruptaki fetusların ağırlıklarının düşük olduğunu gördük (t: - 10.14347 P < 0.01). (Resim: 1).

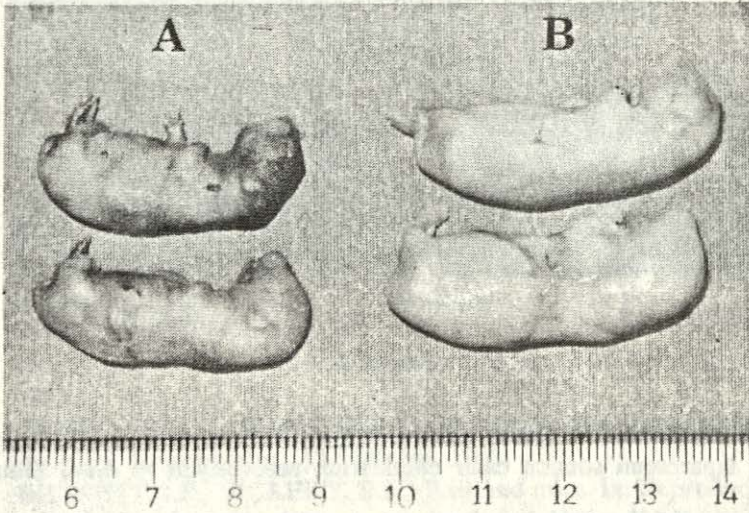
1. Grup ile sham grubunun fetus ve plasenta ağırlıklarını mukayese ettiğimizde, anlamlı derecede, 1. gruptaki değerleri, diğerine göre düşük bulduk (t: - 7.53741 P < 0.01).

1. Grubu, kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, fetus ve plasentaları, 1. grupta anlamlı derecede düşük ağırlıklı olarak bulduk (t: - 9.23666 P < 0.01).

2. Grup, sırasıyla 3., 4. ve 5. grup ile karşılaştırıldığında her üçünde istatistiki olarak bir fark bulunamadı (P < 0.05).

Aynı şekilde plasenta ağırlıkları yönünden 1. grup ile 2. grup arasında az anlamlı bir fark bulundu. (P < 0.05).

1. grup ile 3., 4. ve 5. grup plasenta ağırlıkları anlamlı olarak düşük bulduk (P < 0.01).



Resim: 1

A. uterina'sı ligatüre edilen (A), ligatüre edilmeyen (B) sıçan fetusları

## TARTIŞMA

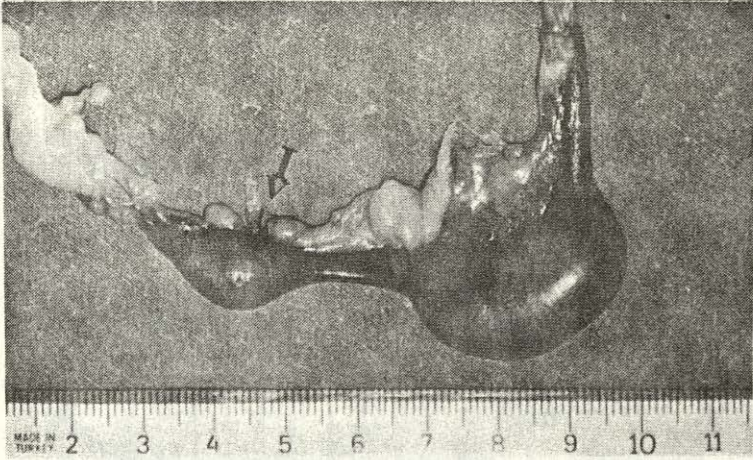
Utero-plasental ischémie'nin fetal büyüme üzerine etkisi uzun yıllardan beri araştırılmaktadır<sup>10.11</sup>. Gelişme geriliği gösteren bebeklerin bir çoğunun anesinde hipertansiyon, ciddi preeklampsi görülmektedir<sup>12.13</sup>. Bir araştırmacı,

iliac arter hipoplasisi olan bir kadında gebeliğin 3. trimestrinin başlarında ciddi hipertansiyon ve proteinüri geliştiğini ve müteakiben fetusun intrauterin öldüğünü bildirmiştir<sup>1</sup>.

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, arterial oklüzyon gebeliğin erken devrelerinde, 13., 14. günde oluşturulursa fetal ölüm oranının çok yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>1,2</sup>.

Daha önce yapılan denemelerde gebeliklerinin 17. gününden sonra yapılan a. uterina ligasyonunun, fetusun gelişmesini pek etkilemediği ortaya konmuştur. Bu nedenle biz çalışmamızda, özellikle 16. günde kısmi ligasyon uygulamasının fetal gelişme üzerine etkisini araştırmak istedik.

Ön çalışmalarımızda, gebeliğin 12. gününde iki fetuslu cornu uteri'nin a. uterina'sını ortasından parsiyel olarak bağladık. 21. günde laparotomi sonucunda iyi beslenemeyen fetusun (arteri ligatüre edilen) ölüp rezorbe olmaya başladığını gördük (Resim: 2).



Resim: 2

Gebeliklerinin 16. günü ligatüre ettiğimiz tüm sıçanların fetuslarının, 21. gündeki laparotomi sonucu canlı olduklarını, rezorbsiyon ve ölüm olmadığını gözledik.

Çalışmamızda, a. uterina'yı ortasından her iki tarafında fetuslar olacak şekilde bağladık. Böylece, aynı cornu uteri'nin ligasyonun altında ve üstünde kalan fetusların gelişmesini karşılaştırırken; diğer taraftan kontra lateral cornu uteri'de kendi kontrol grubu olarak çalışma imkanı bulmuş olduk.

Araştırmamızda, aynı cornu uteri'de kısmi arter ligasyonun üstünde kalan fetusların ağırlıklarının, beslenmesi kısıtlanmayan aşağıda ve kontra lateral cornu uteri'deki fetus ağırlıklarının istatistiki olarak ileri derecede anlamlı olarak düşük olduğunu gördük ( $P < 0.01$ ).

Keza, aynı durum plasenta ağırlıkları içinde benzer derecede farklı olduğu görüldü ( $P < 0.05$ ).

Bu sonuçlarımızı 17. gün ligasyon yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir<sup>2</sup>.

Wigglesworth ise, 17. günden itibaren yapılan ligasyonun, fetusun gelişmesini etkilemediğini bildirmiştir<sup>1</sup>.

Bu bilgilerin ışığı altında diyebiliriz ki, gebeliğin 3. trimestrinin erken döneminde utero-plasental kan akımının azalmasının sıçanlarda, fetal gelişmeyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Gerek sham grup, gerekse kontrol grubu fetus ve plasentalarının ağırlıkları; ligasyon grubundakiler ile karşılaştırıldığında, önemli derecede farklı bulunmuştur ( $P < 0.01$ ).

Sham grubu ile kontrol grubu fetus ve plasenta ağırlıkları karşılaştırıldığı zaman pek fark bulamadık. Buradan da, sıçanlarda gebelik sırasında anestezi ve operasyonun fetusun gelişmesini etkilememektedir diyebiliriz.

Ayrıca, kontrol grubu ile kontra lateral cornu uteri fetuslarının ağırlıkları arasında şekil: 2'de de görüldüğü gibi, kontra lateral grup lehine, fetal ağırlıklarında bir artış gözlenmiştir. Bu sonuç acaba kan akımındaki yavaşlama, kontra lateral cornu uteri'de nisbi bir artışı sağlamaktadır düşüncesini getirmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. WIGGLESWORTH, J.S.: Experimental growth retardation in the foetal rat. *Jour. Path. Bac.*, 88 : 1, 1-13, 1964.
2. HAYASHI, T.T., DORKO, M.E.: A rat model for the study of intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158 : 5, 1203-1207, 1988.
3. HOAG, W.G., DICKIE, M.M.: Nutrition. In: *Biology of the laboratory mouse* (ed. Snell, G.D.), Blakiston, Philadelphia, 1956, p. 39.
4. WAGNER, J.W., GRANT, K.B.: Studies on the time of luteinizing hormone release in gonadotrophin-treated immature rats. *Endocrinology*, 76 : 958-965 1965.
5. OSHINAGE, K., ADAMS, C.E.: Endocrine aspects of egg implantation in the rat. *J. Reprod. Fert.*, 12 : 583-586, 1966.
6. BENNETT, J.P., VICKERY, B.H.: Rats and mice. In: *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals* (ed. Hafez, E.S.E.) Philadelphia, Lea-Febiger, 1970, p. 299.
7. NOYES, R.W. and et all.: Ovular maturation and fetal development. *Fert. Ster.*, 12 : 5, 1961.
8. HAFEZ, E.S.E.: Laboratory animals. In: *Reproduction in farm animals* (ed. Hafez, E.S.E.), Lea-Febiger, Philadelphia, 1980, p. 409.
9. BRADEN, A.W.H., AUSTIN, C.R.: The fertile life of mouse and rat eggs. *Science*, 150 : 413-416, 1954.
10. MAIN, K.E.: Intrauterine growth retardation. In: *High-Risk pregnancy* (ed.

Arias, F.), The C.V. Mosby Comp., St. Louis, Toronto- Princeton, 1984, p. 148.

11. PRITCHARD, A.J., McDONALD, C.P.: Williams obstetrics. 5<sup>th</sup> ed. Appleton-Century-Crofts, New York, 1971, p. 784.
12. PAPE, W.E.: The placenta and fetus: Trophoblastic disease. In: Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment (ed. Benson, C.R.), Lange Medical Publications. Los Altos, California, 1976, p. 505.
13. DAVIS, O.R.: Intrauterine growth retardation. In: Manual of clinical problems in obstetrics and gynecology (ed. Rivelin, E.M., Morrison, C.J., Bates, W.G.), 2<sup>nd</sup> ed., Little Brown and Com., Boston-Toronto, 1987, p. 118.

Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ

U.Ü. Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı

BURSA