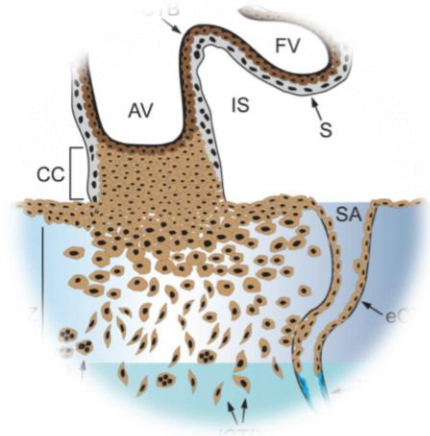
Perinatal Medicine

APRIL 28-29, 2017
SWISSOTEL, İZMİR 2017



İntrauterin Hipoksi ve Maternal Risk Faktörleri; Plasental/Fetal Mikroçevresel Değişim

Doç.Dr.Aykan Yücel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Perinatoloji Kliniği

Plasentanın fetal gelişim açısından vital işlevleri:

- Döllenme ürününün maternal deciduaya tutunması
- Besin ve gaz değişimi için bir arayüz oluşturmak
- Anne ile bebek arasında bir immün bariyer oluşturmak

Bebeğin in utero oksijenasyonu maternal kan, plasental doku, fetal kan ve fetal dokudaki parsiyel basınç gradyentlerine dayanır

- Plasental oksijen seviyeleri aralıkları gebeliğin 3 döneminde de farklıdır
- Erken birinci trimesterde plasentada intervillöz boçlukta PO_2 ortalama değerleri 20 mmHg

- Erken gebelikte düşük oksijen konsantrasyonu fizyolojik
- Embryo moleküler oksijene çok duyarlı
- Oksidatif strese karşı döllenme ürününün korunması için düşük oksijen konsantrasyonu gerekli

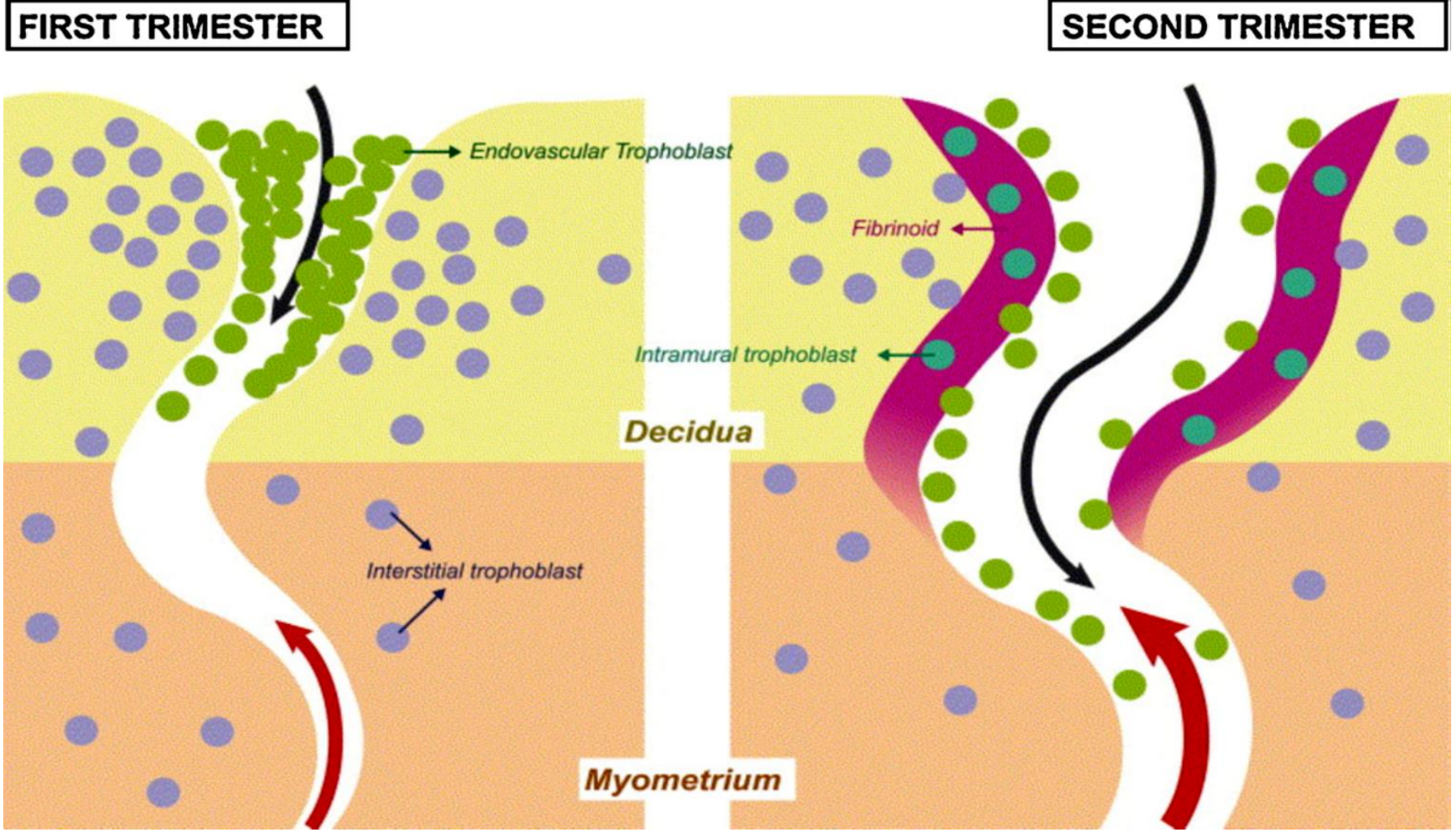
Spiral arterlerin fizyolojik konversiyonu

- Ekstravillöz trofoblastlar endovasküler ve interstisyel hücre gruplarına farklılaşırlar
- Endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin lümenine girer ve arterin terminal kısmını geçici olarak kapatan bir tıkaç oluştururlar

Hustin ve Schaaps, 1987

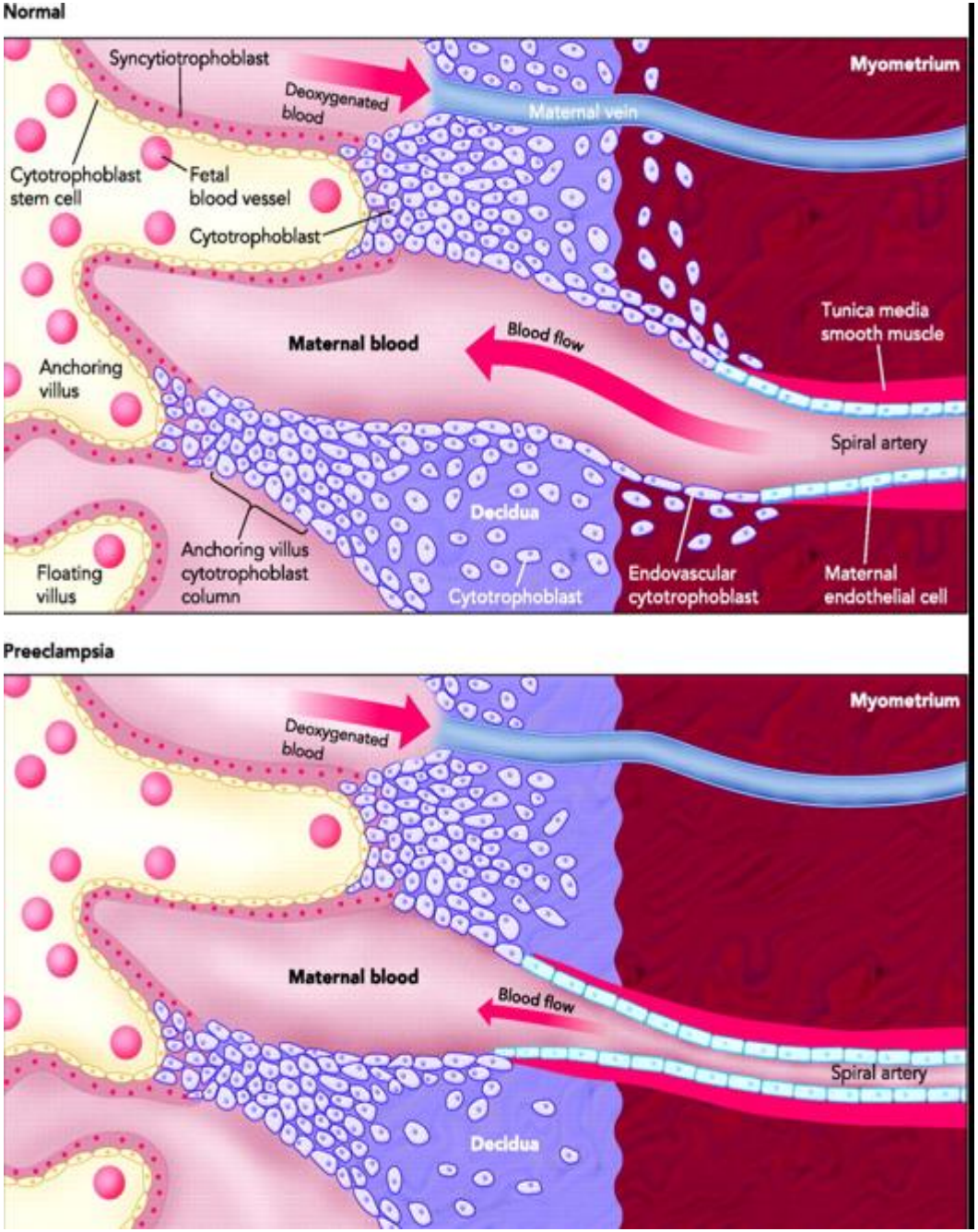
Bu aşamada beslenme histiotrofiktir; endometriyal gland sekresyonları ve maternal plazmadan

Burton 2002



Two wave endovascular trophoblast migration in the decidua in the human. Endovascular migration into the decidual segments of spiral arteries in the first trimester (left) and into the myometrial segments in the early second trimester (right). Red arrow: direction of blood flow; black arrow: direction of endovascular trophoblast migration. Endovascular trophoblast: green; interstitial trophoblast: blue.

Pijnenborg et al. (2006)



- 12. Haftada endovasküler trofoblastlar desiduada bulunan spiral arter duvarlarını invaze eder
- 15. haftada desidua miyometrium sınırına gelirler

- 14-24. haftada endovasküler trofoblastlar 1/3 miyometrium içindeki spiral arterlere invazyon yapar
- Muskuler ve elastik duvar yapısı fibrinoid doku ile yer değiştirir
- Küçük muskuler spiral arterler genişler
- Uteroplasental dolaşım yüksek dirençten düşük dirençli vasküler sisteme dönüşür

- İkinci trimesterin başında endovasküler trofoblastlar endotelyal hücrelerin yerine geçerek ilerler
- İnterstisyel varyantlar ise endometriyal stromaya ilerler ve spiral arterlerin duvarlarını penetre eder
- Düz kas hücrelerinin ve elastik laminanın sindirimi sonucu damarda dilatasyon oluşur

Harris, 2010

Proksimalden terminale doğru çapın ani olarak artması spiral arterlerin huni şeklinde intervillöz boşluğa açılmasına yolaçar

Hustin ve Schaaps, 1987

11.Haftada spiral arter tıkacı ortadan kalkar ve maternal kan intervillöz boşluğa girer

Hustin ve Schaaps, 1987

Beslenme «histiotrofikten» «hemotrofik» e dönüşür

Burton, 2002

- İntervillöz PO_2 20 mmHg(8.hafta) dan 60 mmHg a (12.hafta) yükselir
- Bu yükseliş fetal kan ve plasental dokudaki respiratuvar gaz ve asit-baz değerlerine yansır

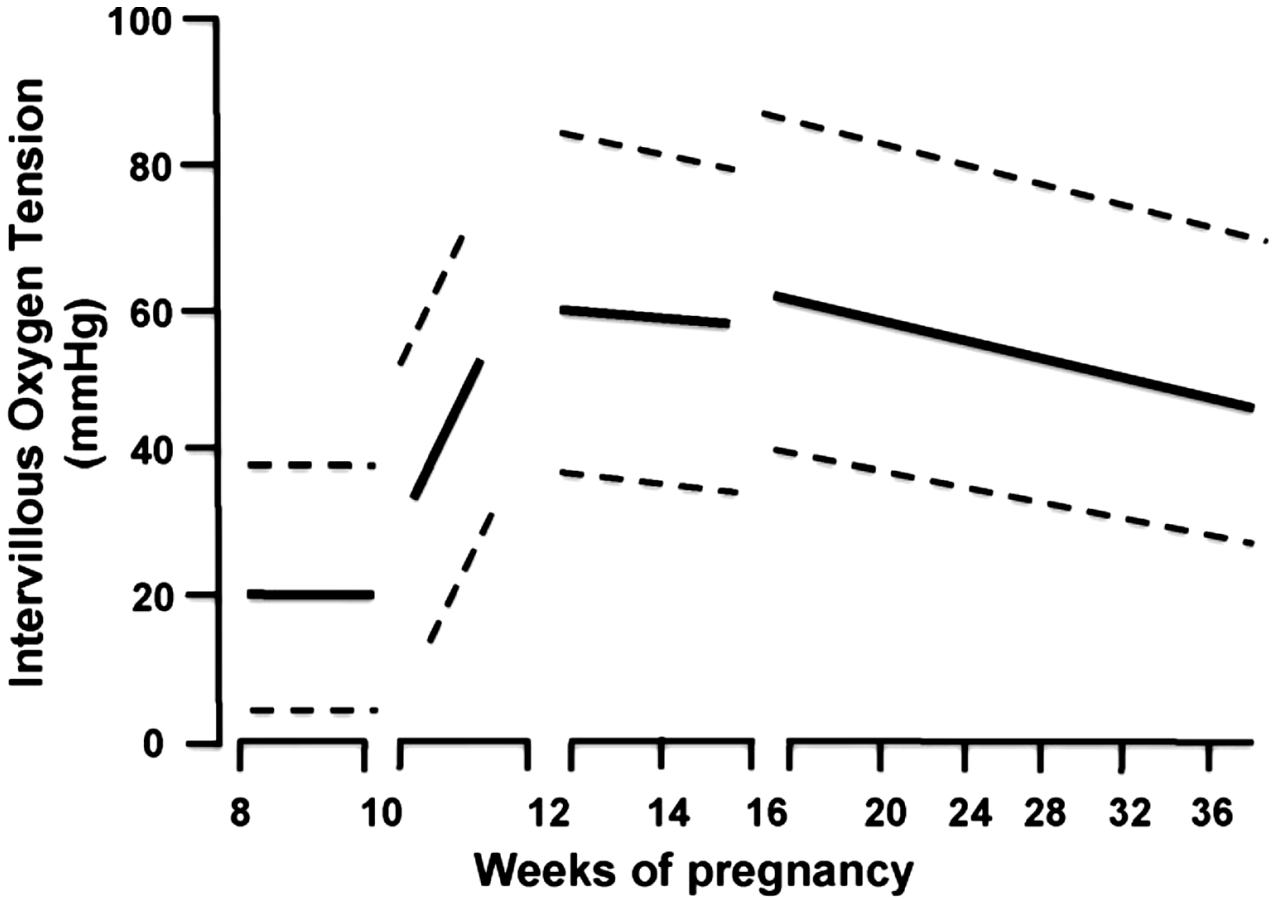
Jauniaux et al., 2001

- Erken trimesterde antioksidatif mekanizmalar yeterince olgun değil
- Sinsityotrofoblastlar ve embriyonik doku reaktif oksijen türevlerine çok duyarlı

Watson et al., 1997

Bu dönem düşük oksijen basıncı oksidatif strese karşı koruyucu

Burton et al, 2003



The means and 95% confidence intervals of oxygen partial pressure – dashed lines – throughout gestation in the intervillous space in the human.

Rodesch et al. 1992. Obstet. Gynecol. 80, 283–285

Spiral arterler konversiyonunun hemodinamik etkileri

- Transformasyon sonrası spiral arterlerin ağızlarının huni şekline dönüşmesi, maternal kan akımının intervillöz boşluğa yavaşlayarak girmesini sağlar
- Uygun O_2 değişimi için yeterli süre sağlanır

Kliman et al., 2000

Erken gebelik kayıplarında yüzeysel endovasküler trofoblastik invazyona bağlı maternal kan akımının erken başlaması önemli rol oynar

Jauniaux et al., 2003

İkinci trimester

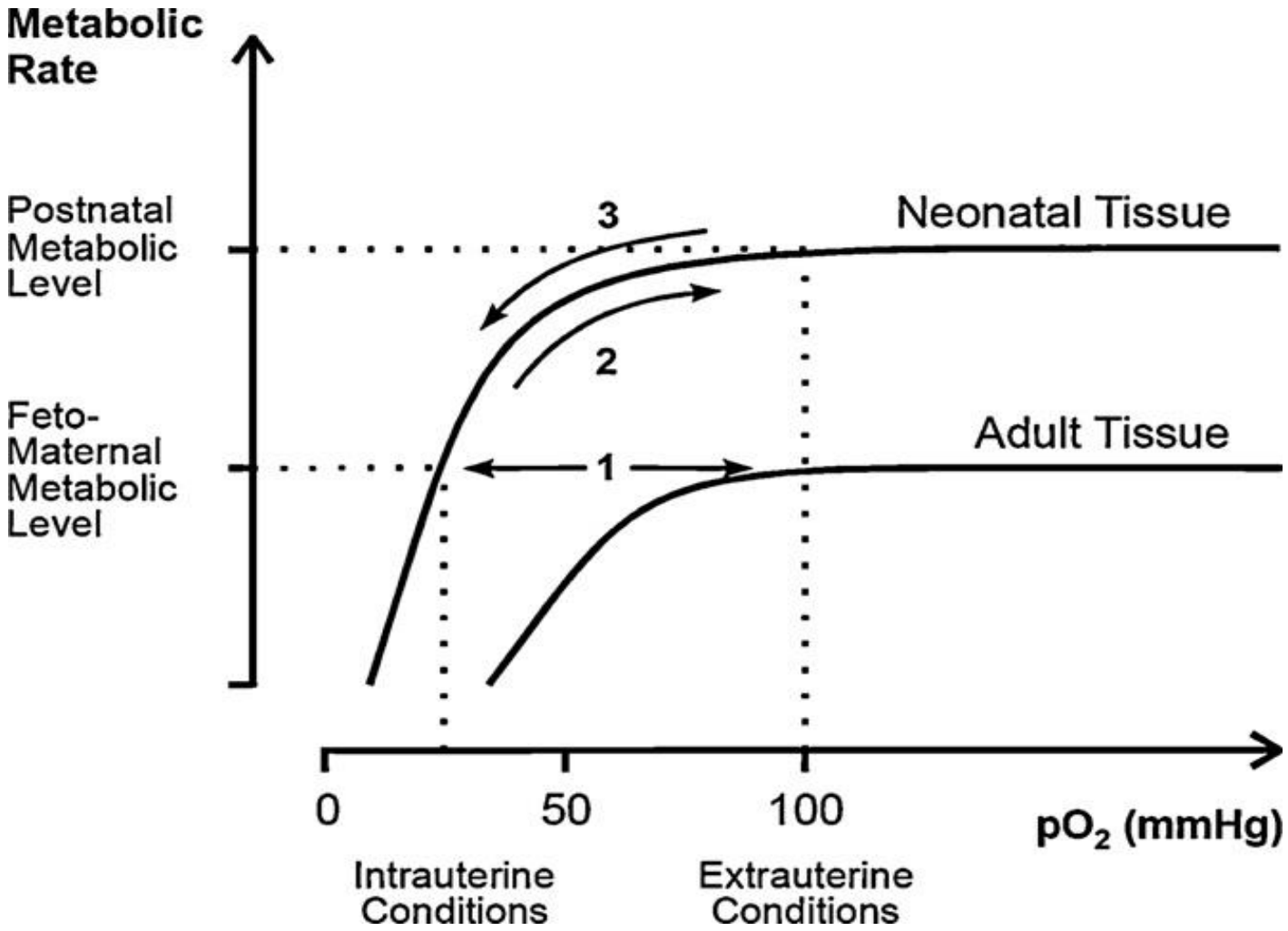
- İkinci trimester başında intervillöz PO_2 20 mmHg dan 60 mmHg a yükselir
- Postnatal hayatta normal arteryel PO_2 80-100 mmHg
- O_2 ihtiyacı / desteği sengesi için plasental yapıda adaptif değişiklikler

- Kleiber kuralı: Memelilerde ağırlığa özgü bazal metabolik hız vücut yapısı ile ters orantılı
- Fetus bu kurala uymaz
- Plasentanın sınırlı O_2 taşıma kapasitesine uyum için fetüs «göreceli hipometabolik»

Rahn et al., 1982

- Doğum sonrası; fetusun düşük bazal metabolizma hızı yükselir (Kleiber kuralı)
- Perinatal dönemde ise fetusun O_2 değişikliklerine adaptasyon yeteneği şiddetli hipoksiye karşı koruyucu

Singer et al., 1999



Left-shift of PO2 /metabolic rate-relationship in neonatal mice as compared to adult tissue. Microcalorimetric data were recorded on mouse heart tissue slices under various oxygenation conditions. The same metabolic adaptation that enables the fetus to maintain at low PO2 a similar metabolic rate to the adult at high PO2 (arrow 1) may lead to the metabolic increase with increasing PO2 at birth (arrow 2) as well as to the “hypometabolism” to be observed under hypoxic conditions (arrow 3).

Singer (2004

Plasental-fetal ünitenin kronik hipoksiye cevabı

Dokunun fizyolojik ihtiyaçlarını karşılayamayan O_2 düzeylerine «hipoksi» denir
Hipokside reaktif oksijen türevleri (ROS) artar

Birinci trimesterde yüksek O_2 ye maruziyet tehlikesi

Gebeliğin İkinci yarısında oksijenesyonun bozulması

- Preplasental (maternal siyanotik kalp hastalığı, maternal anemi, yüksek irtifada yaşamak)
- Uteroplasental (spiral arter konversiyonunun uygun olmaması; IUGR, IUGR+preeklampsi)
- Postplasental (plasental membran ve plasental perfüzyon bozuklukları; postplasental O_2 transferi azalır…….IUGR?

Plasental-fetal ünitenin kronik hipoksiye cevabı

Plasentada:
- Angiojenezin stimülasyonu
- Hematopoez
- Villide kapiller densite artışı
- VEGF ↑
- Eritropoetin ↑

Plasentada oksidatiften anaerobik glikolize geçiş
Glikoz tüketimi↑
Laktat ↑
Schneider H., 2011

- Enerji talebini azaltmak: Fetal hareketlerin azalması
- Hücre düzeyinde protein sentezinde transkripsiyon ve translasyon O_2 tüketir
- O_2 düşük dokularda hücresel proliferasyon ve büyüme ↓

  Hochachka et al., 2001
- IUGR gebeliklerinde endoplasmik retikulumda stress bulguları

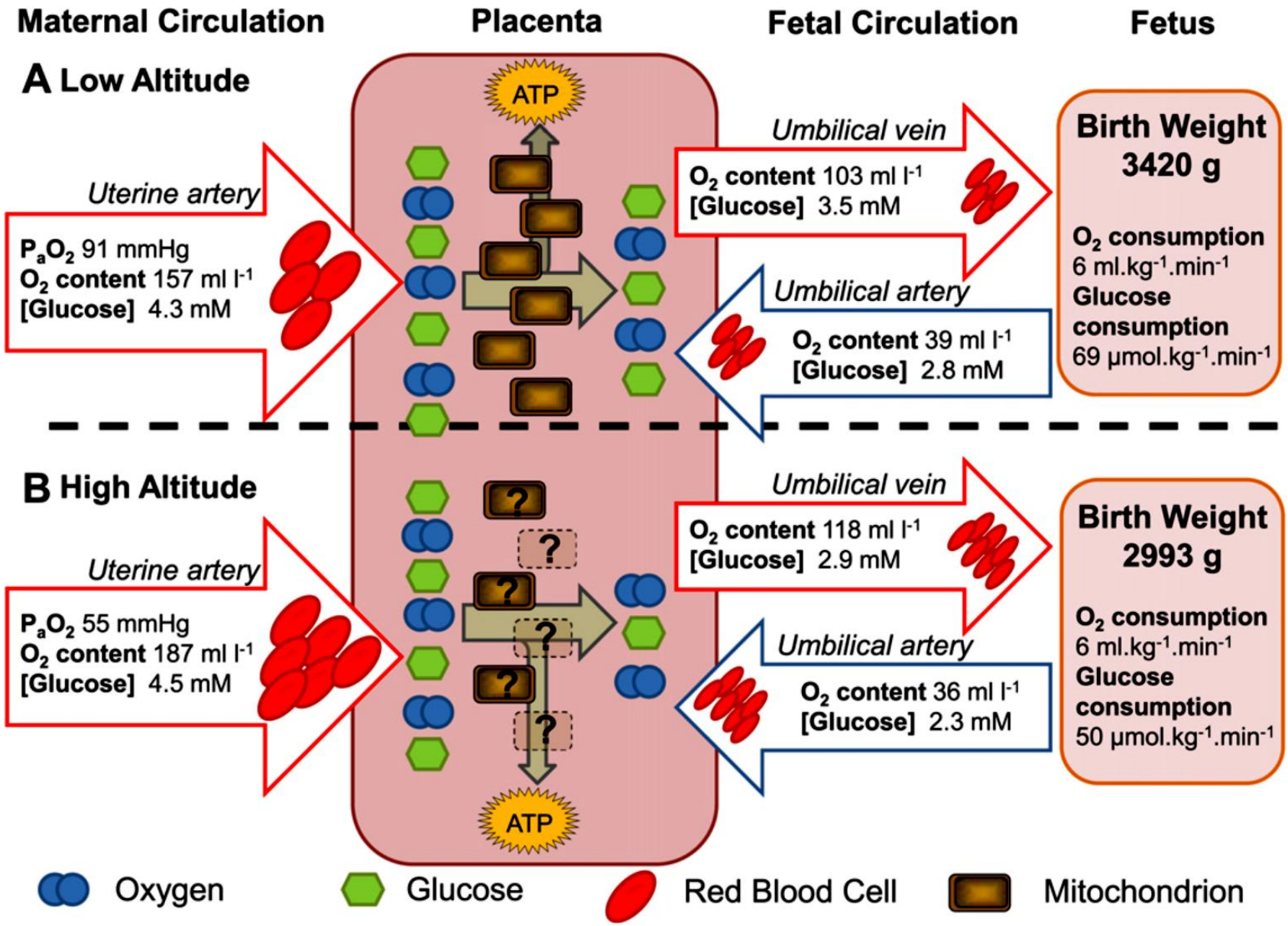
  Burton et al., 2010

Yüksek İrtifa Gebeliği

- Kronik hipoksi için uygun model
- Ortalama doğum ağırlığı ↓
- Plasental ağırlıkta fark yok
- Maternal arteryel PO_2 ↓ (%33)
- Plasentaya giden O_2 değişmez
- Kontrol grubuna göre O_2 tüketiminde fark yok

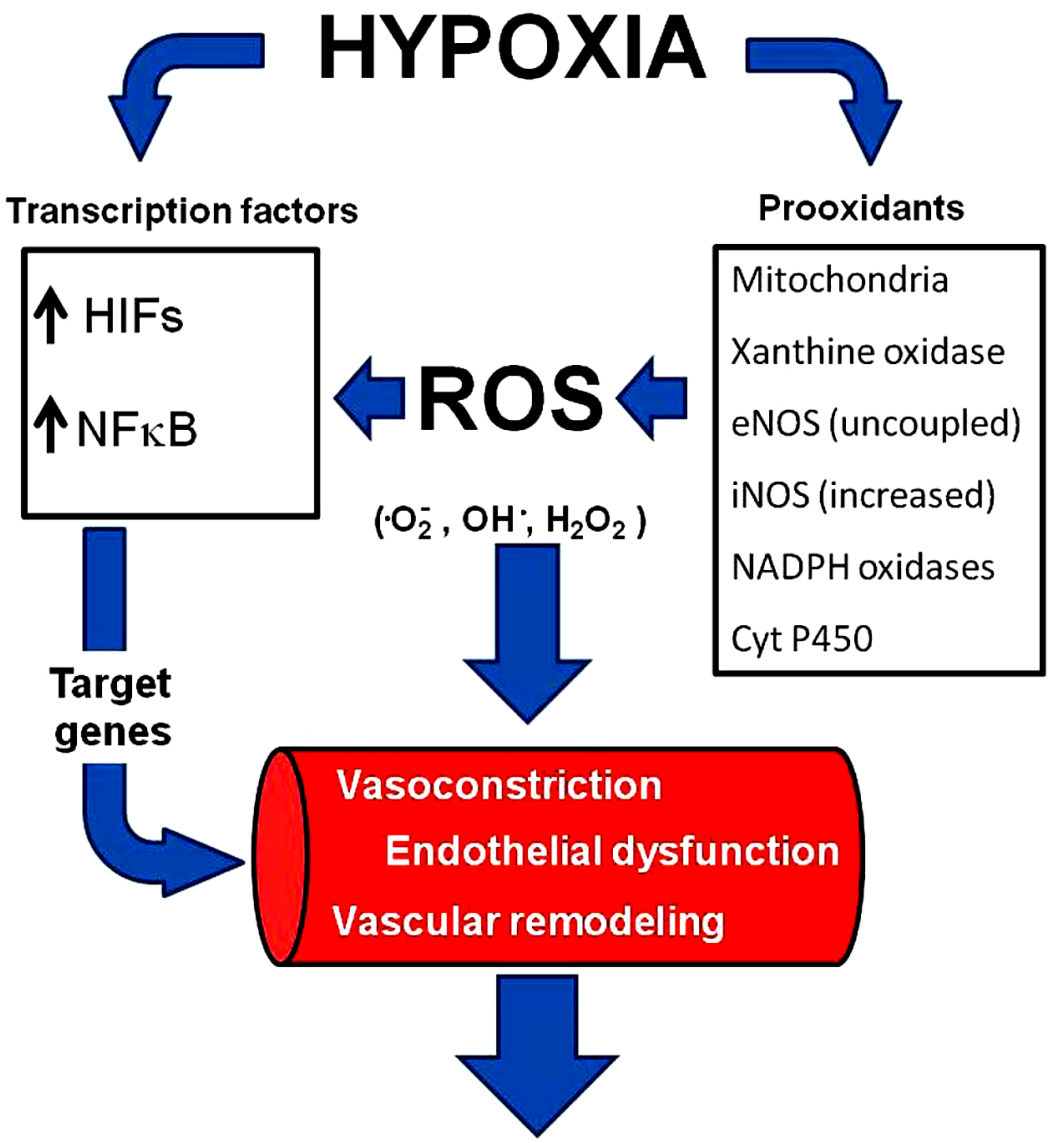
- Maternal kanda glükoz ekstraksiyonu ↑
- Fetal glükoz tüketimi ↓

- Hipoglisemi fetal büyüme baskılanmasının ilk işareti
- Plasental büyümeye etkisi yok


Maternal Circulation
Placenta
Fetal Circulation
Fetus
A Low Altitude
Uterine artery
P_aO_2 91 mmHg
O_2 content 157 ml l^{-1}
[Glucose] 4.3 mM
ATP
Umbilical vein
O_2 content 103 ml l^{-1}
[Glucose] 3.5 mM
Umbilical artery
O_2 content 39 ml l^{-1}
[Glucose] 2.8 mM
Birth Weight
3420 g
O_2 consumption
6 ml.kg^{-1}.min^{-1}
Glucose consumption
69 µmol.kg^{-1}.min^{-1}
B High Altitude
Uterine artery
P_aO_2 55 mmHg
O_2 content 187 ml l^{-1}
[Glucose] 4.5 mM
?
ATP
Umbilical vein
O_2 content 118 ml l^{-1}
[Glucose] 2.9 mM
Umbilical artery
O_2 content 36 ml l^{-1}
[Glucose] 2.3 mM
Birth Weight
2993 g
O_2 consumption
6 ml.kg^{-1}.min^{-1}
Glucose consumption
50 µmol.kg^{-1}.min^{-1}
Oxygen
Glucose
Red Blood Cell
Mitochondrion

Moleküler düzeyde:

- Oksidatif metabolizma→→anaerobik glikoliz
- Mitokondriyal O2 tüketimi ↓
- Metabolik yeniden programlanma:
  - Plasentada HIF-1 α (hipoxia inducible factor) düzeyi ve hedef genleri↑
  - Plasental büyüme ancak şiddetli kronik hipokside etkilenir

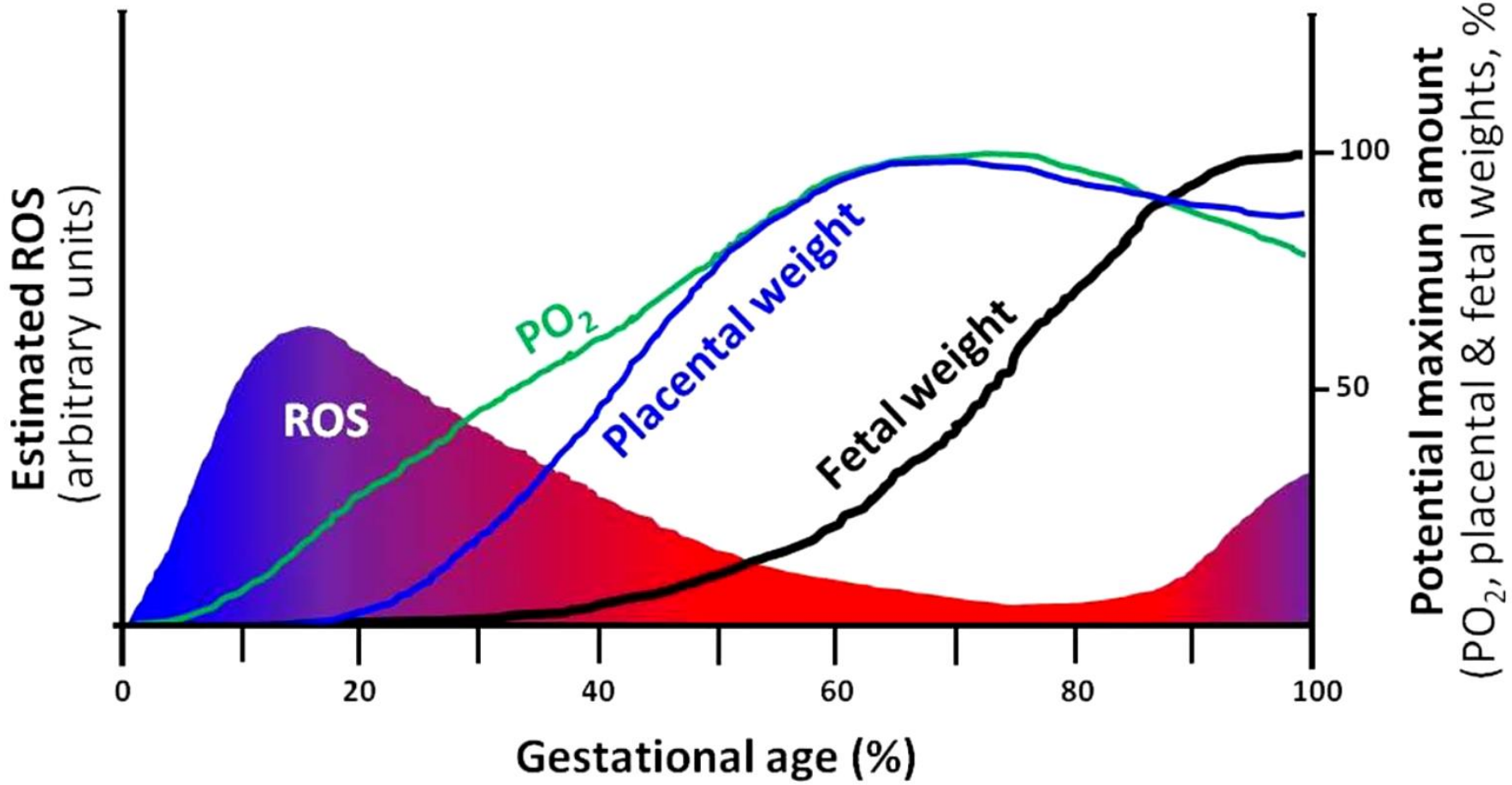

HYPOXIA
Transcription factors
Prooxidants
↑ HIFs
↑ NFκB
ROS
Mitochondria
Xanthine oxidase
eNOS (uncoupled)
iNOS (increased)
NADPH oxidases
Cyt P450
($\cdot O_2^-$, $OH^\cdot$, H_2O_2)
Target genes
Vasoconstriction
Endothelial dysfunction
Vascular remodeling
Umbilico-placental dysfunction
IUGR - Miscarriage

Hipokside:
HIF-1 α artar

- Angiyogenez
- Vasküler remodelling genlerinin transkripsiyonunu regüle eder
- Vasküler tonus artar, sertleşme

Hipokside:
Nuclear factor kappa B (NF-KB) artar
Transkripsiyon faktörü uyarısı

- Plasentada angiyogenez
- Vasküler remodelling
- Vasküler inflamasyon



- Termde plasental büyüme sınırlarına yaklaşır
- Terminal villiler yaygın olarak bulunur
- İntervillöz perfüzyon azalabilir
- Hipoksi ve oksidatif stres tetikliyebilir
-
- Doğuma yakın hipoksi ve oksidatif stress riski artar

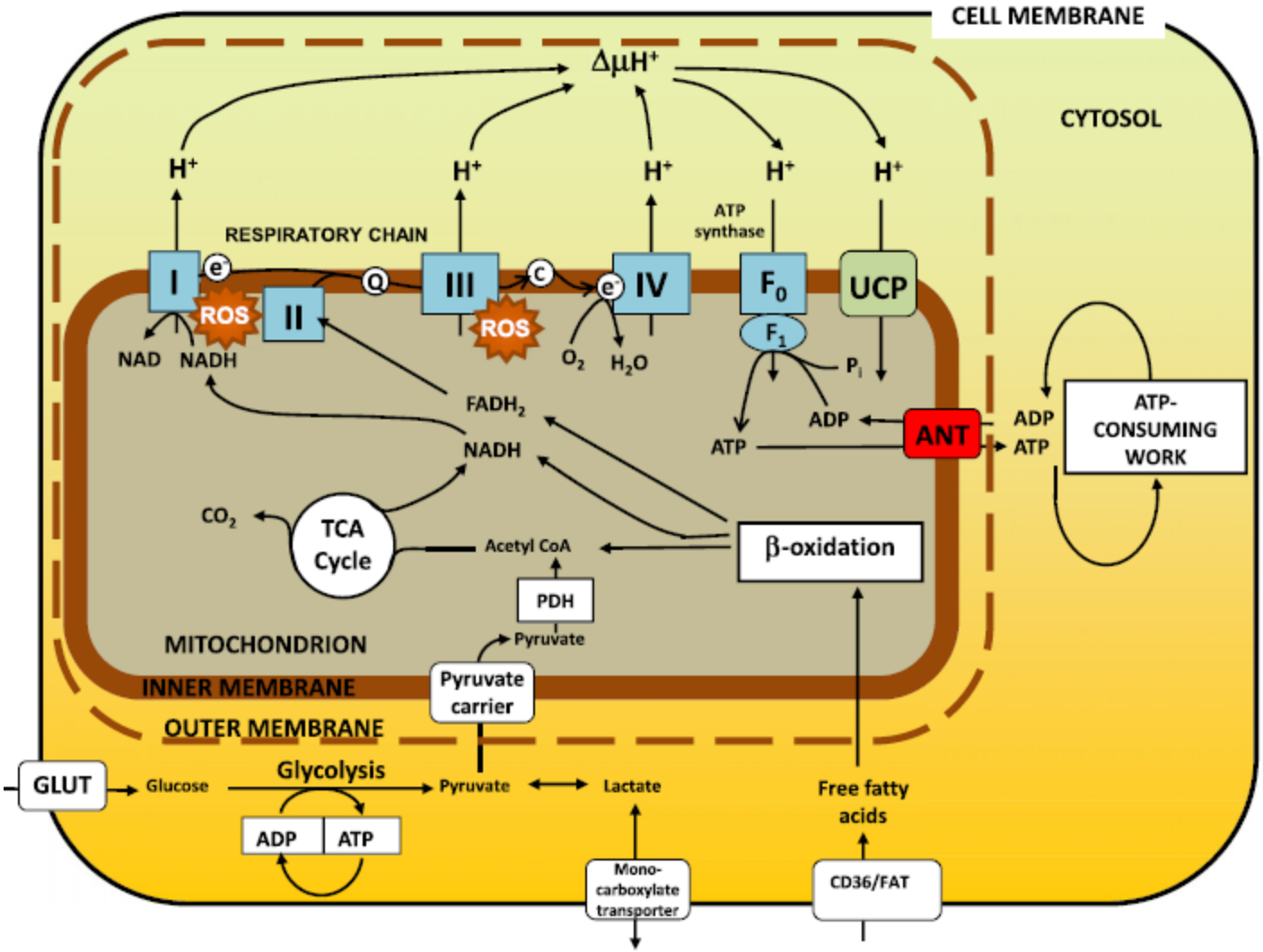
Schneider et al., 2011

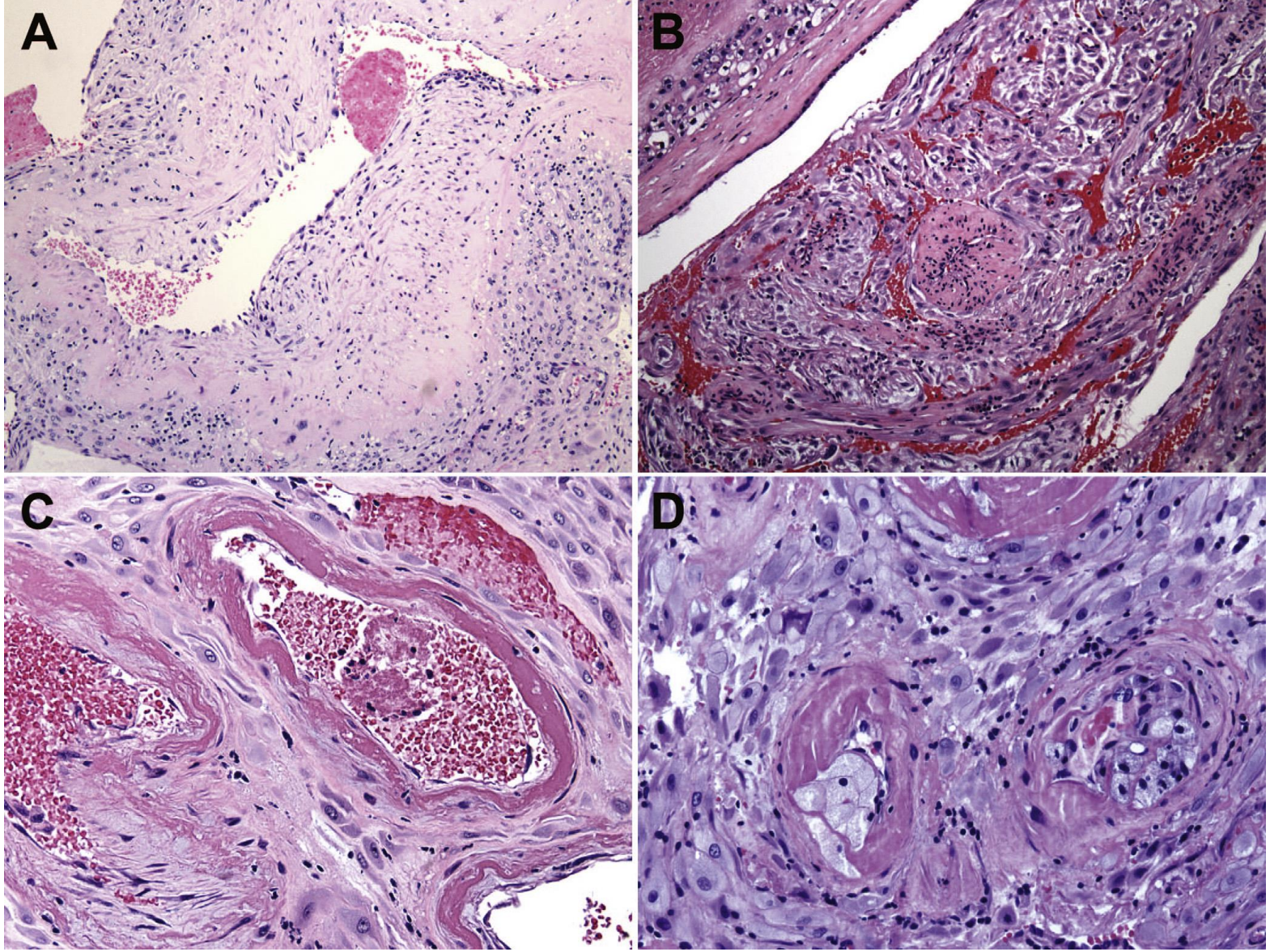
İntrauterin hipoksi

- Yüksek irtifada yaşayan gebeler
- Kardiyovasküler hastalığı olan gebeler
- Spiral arter remodelling ve plasentada gelişim bozuklukları
- Anormal trofoblast invazyonu ve maternal vasküler remodellingin bozulması sonucu preeklampsi
- O_2 / besin transferinde bozulma→→fetal büyüme kısıtlılığı

Preeklamptik gebede

- Oksidatif stress↑ (hücrelerin antioksidan kapasitesini geçer)
- Hipoksi / reoksijenasyon bazen sadece hipoksi sonucunda O2 nin yetersiz indirgenmesi mitokondride fazla elektronların oluşmasına yolaçar
- Hipoksik plasentada oksidize lipidler, proinflamatuvar sitokinler, TNF- α ve ROS artar


CELL MEMBRANE
CYTOSOL
ΔμH+
H+
RESPIRATORY CHAIN
I
II
III
IV
e-
Q
c
ROS
ROS
NAD
NADH
O2
H2O
ATP synthase
F0
F1
Pi
UCP
FADH2
NADH
ADP
ATP
ANT
ADP
ATP
ATP-CONSUMING WORK
CO2
TCA Cycle
Acetyl CoA
β-oxidation
PDH
Pyruvate
MITOCHONDRION
INNER MEMBRANE
OUTER MEMBRANE
Pyruvate carrier
GLUT
Glucose
Glycolysis
ADP
ATP
Pyruvate
Lactate
Mono-carboxylate transporter
Free fatty acids
CD36/FAT



Lesions of maternal malperfusion : decidual vasculopathy. (A) Persistence of muscularized basal plate arteries. (B) Mural hypertrophy of a membrane arteriole. (C) Atherosis. The multiple adjacent lumens of this spiral artery show replacement of the vascular wall by dense fibrinoid necrosis. (D) Atherosis with foamy macrophages.

Sonuçlar

- Birinci trimesterin sonuna doğru feto-plasental ünitenin artan oksijenasyonu fetal büyümenin enerji gereksinimleri için önemli
- Yüksek irtifada ya da plasental patolojilerde ya da oksidatif stress arttığında oksijen kaynakları sınırlanır ve fetal büyüme kısıtlılığı oluşabilir
- Yüksek irtifa gebeliğinde plasenta, azalan PO_2 ye metabolizmasını yeniden yapılandırarak cevap verir, böylece O_2 tüketimini azaltır:
  - Glikoliz aracılığı ile ATP üretimini artırır
  - Fetusa O_2 sağlanır fakat büyüme kısıtlılığı riski sürer
  - Büyüme kısıtlılığın altında yatan mekanizma kesin olmamakla beraber fetal hipoglisemi olabilir

Sonuçlar

- Kronik hipoksi ya da oksidatif strese yanıt olarak fetoplasental ünitedeki metabolik değişiklikler net anlaşılmış değil, araştırmalara ihtiyaç var
- Plasental dokunun şiddetli hipoksiye direncinin moleküler temeli anlaşılmış değil
- Ex vivo çalışmalarda genomics, proteomics ve metabolomics bilgileri kullanılmalı
- Doku hipoksisinin erken saptanmasına yönelik biyomarkırlar tanımlanmalı