

Diyabet ve Endokrin Modelleri

Dr. Turgay ŐİMŐEK

**9. Cerrahi AraŐtıma Kongresi
12 Kasım 2017
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi**

Diyabetes Mellitus Modelleri

Cerrahi Modeller

Kimyasal Modeller


Genetik ve otoimmün modeller

Viral enfeksiyonlar sonrası diyabet modelleri

Pankreasın tamamının ya da bir kısmının çıkarılması ile insülin miktarında azalma sağlanabilmektedir.

- Köpekler, kediler ve domuzlarda pankreas ayrı bir organ olup kolayca izole edilip ayrılabilirken,
- Kemirgenlerde nispeten diffüz bir organdır, bu nedenle total olarak çıkarılması oldukça güçtür.

%90 Parsiyel Pankreatektomi

- Ratlar bir gece aç bırakılır
- Anestezi altında, aseptik şartlarda, mikrokoter kullanılarak işlem gerçekleştirilir.
- Öncelikli olarak major damarlar korunup pankreas  dalak, duodenum ve pilordan ayrılır.
- Önce duodenumdan altından başlanır ve pankreas portal venden koledoğa kadar major damarlardan, sonra dalak ve pilor da pankreastan özenle ayrılır.
- Son olarak duodenum ve koledok arasındaki pankreatik doku intakt kalır.

Pankreatektominin insülin yetmezliği yaratmadaki etkinliđi;

- Pankreasın tanınmasındaki başarıya
- Organda yeterli segmentin çıkarılmasına

İşlemden **iki hafta sonra** alınan kan örnekleri incelendiğinde,

parsiyel pankreatektomi yapılanlarda

diyabetik olmayanlara göre

plazma glukoz düzeyi



yaklaşık **2 kat** daha **yüksek** olup,

insülin düzeyi ise

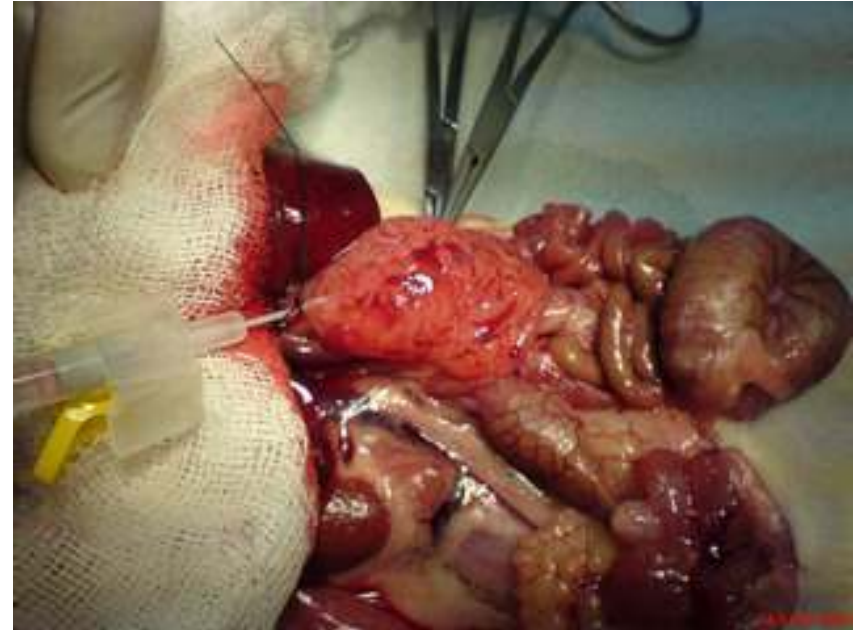


anlamlı olarak **azalmaktadır**.

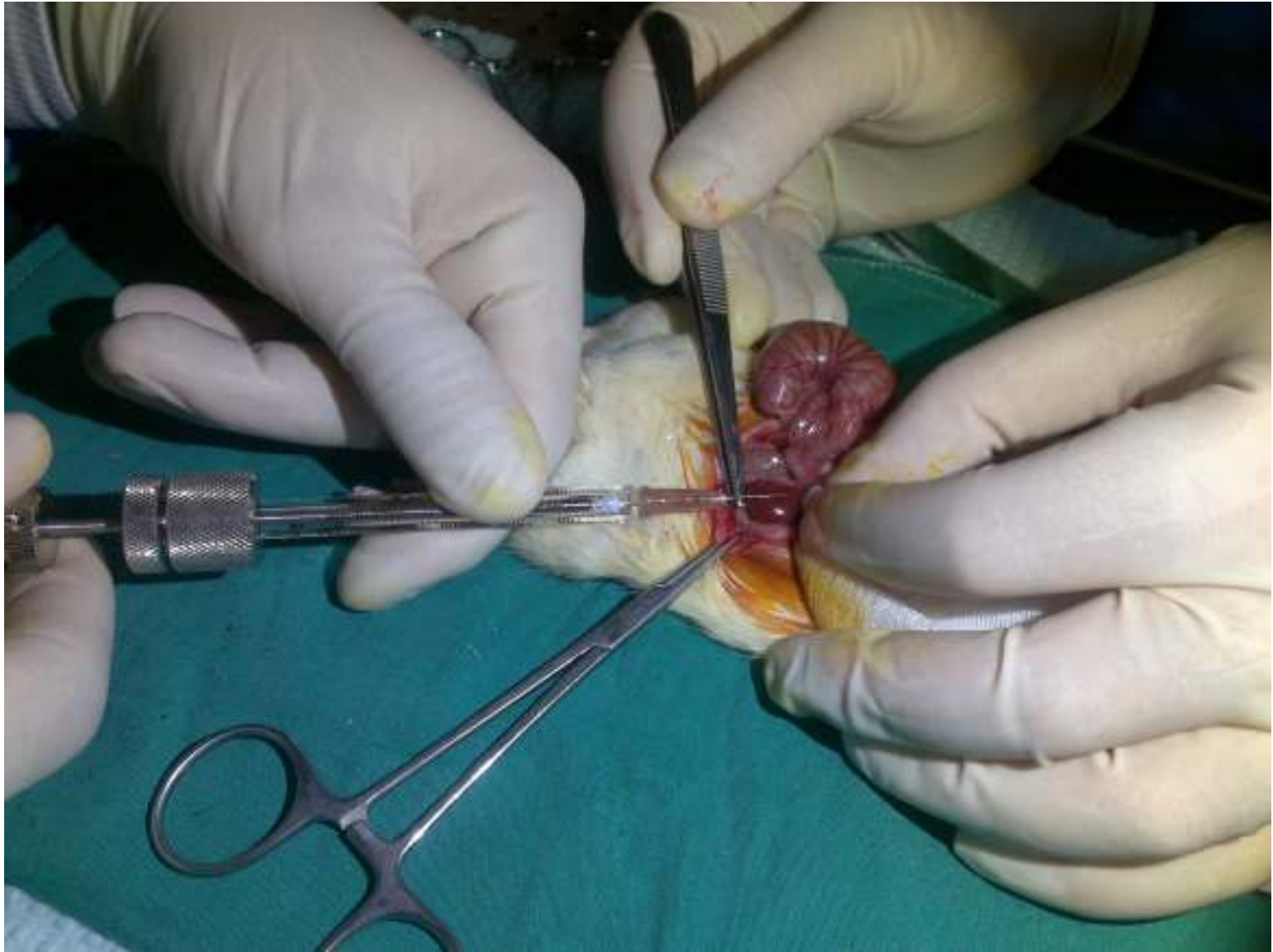
Ratlarda Pankreatik Adacık İzolasyonu



Metilen mavisi



10 ml liberase







Cerrahi modellerin kimyasal modellere göre avantajları

- Parsiyel pankreatektomi yapılan ratlar yaşarlar; tip 1 diyabetin klasik bulguları görülür.
- Ratlarda büyüme yavaş olur ancak dışarıdan insülin verilmesi gerekmez
- Diyabetin derecesi cerrahın dokuyu çıkarmadaki titizliğine bağlıdır,
- Pankreasın tamamen çıkarılmasıyla örneğin glukagan salgılayan hücreler de çıkarıldığı için bunların diğer dokulara olan etkileri önlenir.

Pankreatektominin dezavantajları

- Dokunun tamamen çıkarılması pankreasın diğer önemli hücrelerinde kaybına ve glukagan, somatostatin gibi karşıt etkiye sahip hormonların salgılanmasında zorlulara yol açar.
- Pankreatik ekzokrin salgı ortadan kalktığı için dışarıdan enzim verilmesine gerek duyulur.
- Damarsal yapıların ortak olması nedeniyle total pankreatektomi duodenektomiyi gerektirmektedir.



Kimyasal Modeller

- Deneysel olarak, çeşitli kimyasal maddeler kullanılmak sureti ile adacık beta hücrelerinin hasarı sağlanarak diyabet oluşturulabilir.
- Bu toksik ajanlar, adacık beta hücrelerine seçici olarak toksik etki yaparak kalıcı diyabet oluşturan maddelerdir.

Kimyasal Modeller

- Diazoksid gibi antihipertansifler
- Yüksek doz kortikosteroidler
- Tiazid grubu diüretikler
- Anabolik adrojenler
- Alloksan(ürik asit ve glukoz yapısal olarak benzeyen bir piridin)
- Streptozotosin(yüksek oranda reaktif nitroz üre yan zinciri olan, glukoz gibi değerlendirilen)
- Vacor(bir rodentisid)

Tiroidektomi Modeli

- Tiroidektomi haricinde iyot 131 uygulaması da tiroidin tahribine yol açan basit ve etkili bir yöntemdir.
- Antitiroid ilaçlarda oral metimazol veya intraperitoneal propiltiyourasil uygulandığında 15. günde hipotiroidi oluşturmaktadır.
- Tiroidektomi tiroid yetmezliği oluşturmak için günümüzde hala en iyi yöntemdir.

Tiroidektomi Modeli

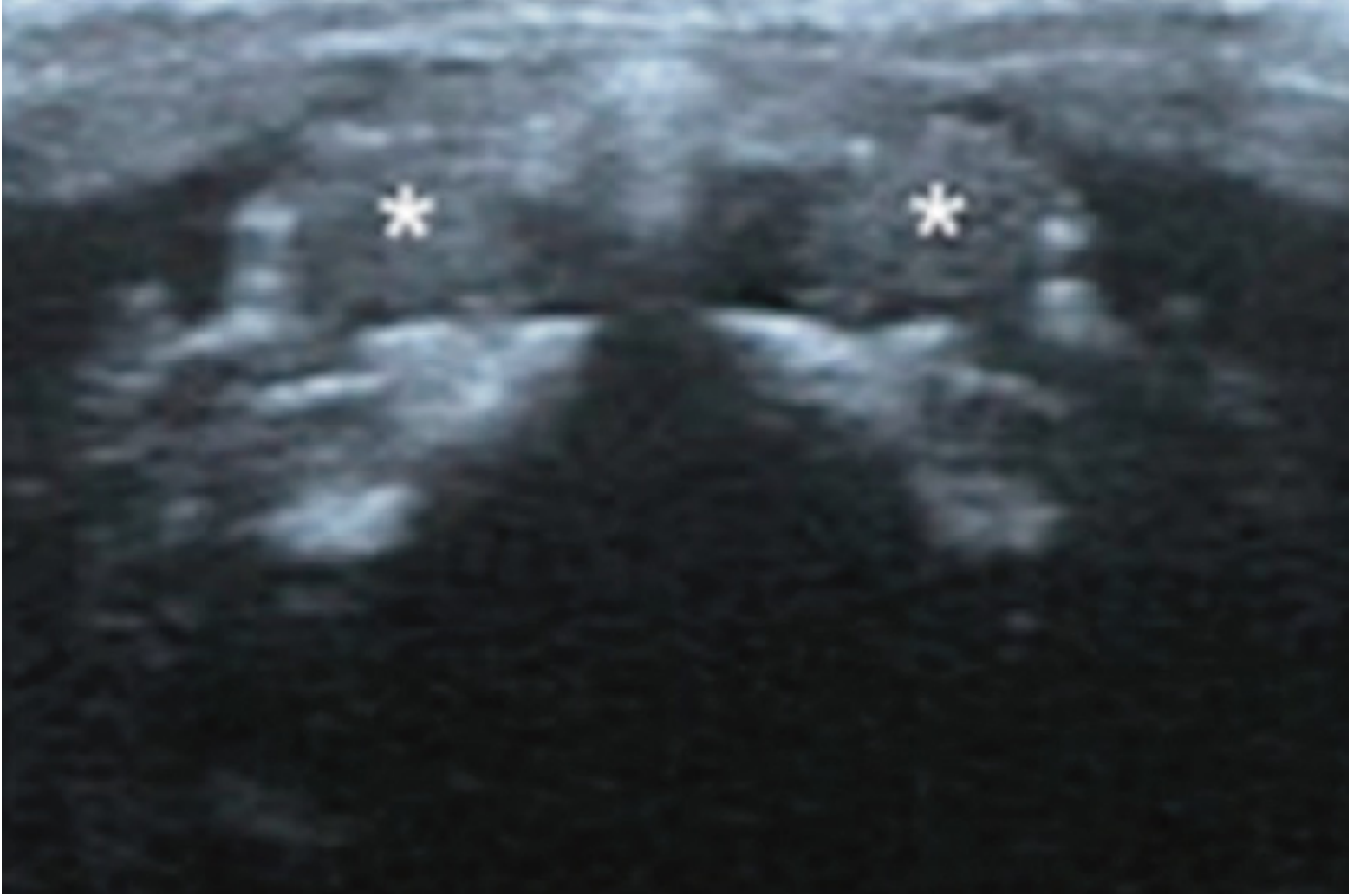
- Ratlarda tiroidektomi sırtüstü pozisyonunda gerçekleştirilir
- Boynun ön kısmında trakeayı kaplayan kas ve deri kranio-kaudal yönde kesilir.
- Trakeayı göstermek için tükrük bezleri ve kaslara doğru nazik künt diseksiyon yapılır.
- Tiroid bezi larenksin altında, trakeanın iki yanında iki küçük kırmızı yapı olarak görülmektedir.
- Tiroidektomi için küçük iridektomi makası kullanılmalı, paratiroidlere zarar verilmemelidir.

Tiroidektomi Modeli

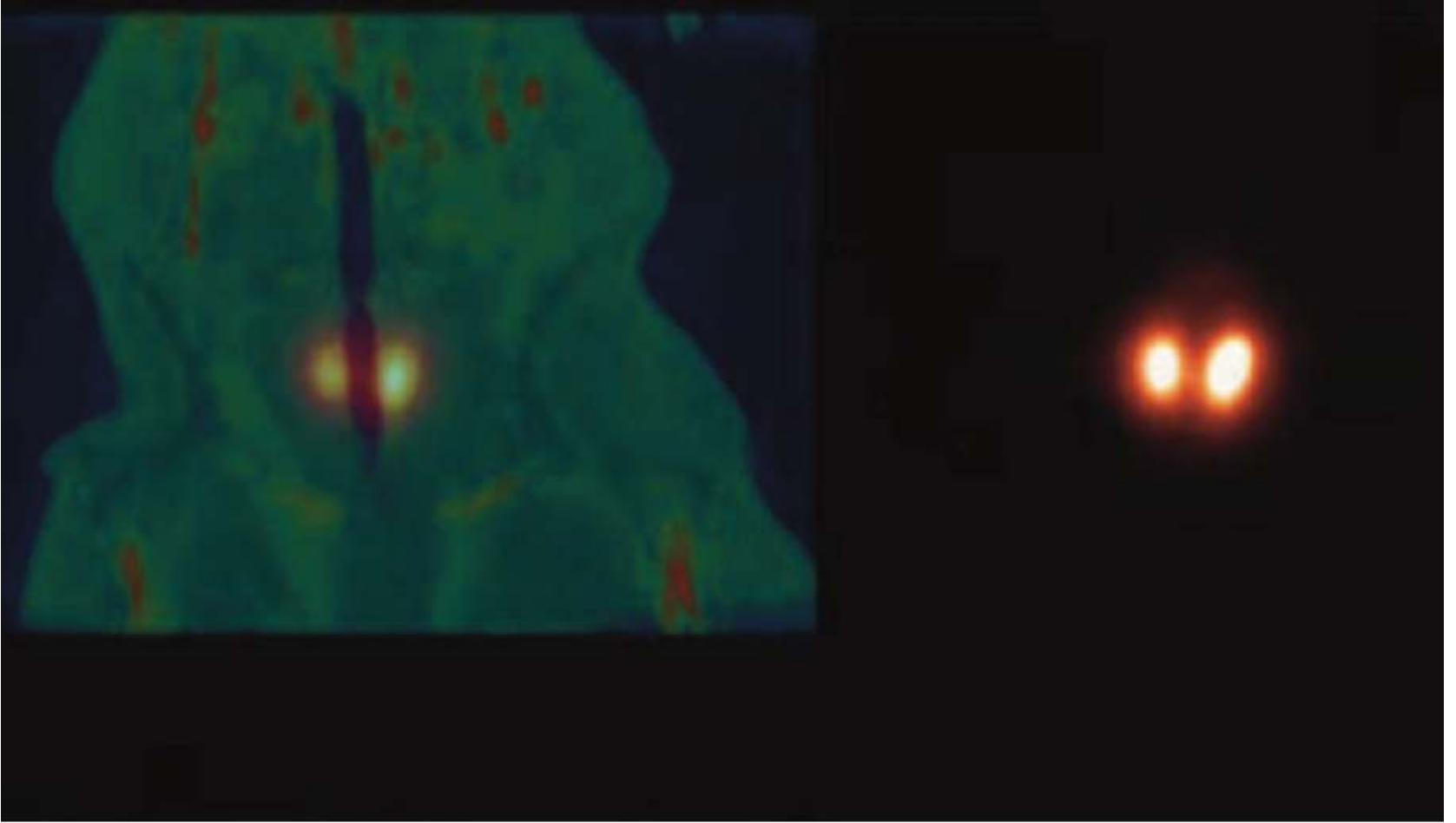
- Tiroidektomi sonrası olası paratiroid zedelenmesine karşın tedbiren hayvanlara içinde %1 kalsiyum laktat içeren içme suyu ile ilave kalsiyum verilmelidir. Buna rağmen plazma kalsiyum düzeyleri düşük çıkabilmektedir.

Tiroidektomi Modeli

- Hormonlar yaş ile birlikte farklılık göstedikleri için çalışmada kullanılan hayvanların yaş olarak birbirine benzemesi gerekir.
- Ratlarda tiroidektomiden 3 gün sonra **serum T4** düzeyi yaklaşık %15, 5gün sonra ise **serum T3** düzeyi yarı yarıya azalır.
- Tiroid bezinin tamamen çıkarılmasının zor olması ve tiroidektomi sonrası (aylar sonra dahi) hormon düzeyinin tamamen sıfırlanamaması için güçlükleridir.

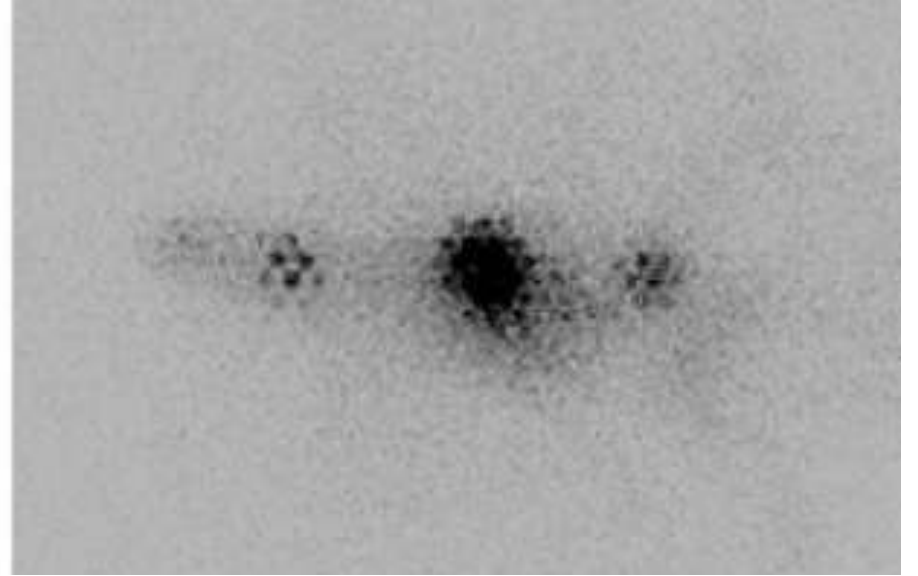
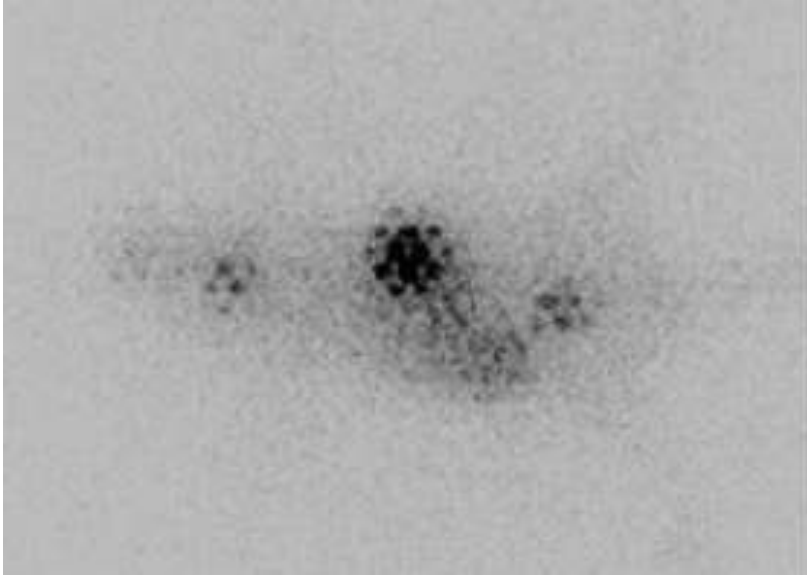


Sıçan tiroid morfoloji taraması (*işaretli alanlar tiroid bezleri)



tiroid bez fonksiyonel görüntülenmesi mikro-PET-CT
görüntüsü

Rat tiroidbezi sintigrafi görüntüsü (^{131}I -Pyrimethamine'in biyodistribüsyonu)





Paratiroidektomi Modeli

- Küçük hayvanlarda paratiroid dokusu gözle seçilebilse de beklenen ablasyonu sağlamak yine de güç olabilir.
- Ratların kullanıldığı pek çok çalışmada tiroparatiroidektomiden söz edilmektedir.

Bazı çalışmalar için bu geçerli olsa da optimal yöntem olarak kabul edilemez.

Video Article

Two Techniques to Create Hypoparathyroid Mice: Parathyroidectomy Using GFP Glands and Diphtheria-Toxin-Mediated Parathyroid Ablation

Ruiye Bi^{1,2}, Yi Fan^{2,3}, En Luo^{2,4}, Quan Yuan^{2,4}, Michael Mannstadt¹

¹Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School

²West China School of Stomatology, Sichuan University

³Department of Oral Medicine, Infection and Immunity, Harvard School of Dental Medicine

⁴State Key Laboratory of Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University

Correspondence to: Michael Mannstadt at mannstadt@mgh.harvard.edu

URL: <https://www.jove.com/video/55010>

DOI: [doi:10.3791/55010](https://doi.org/10.3791/55010)

Keywords: Medicine, Issue 121, hypoparathyroidism, parathyroidectomy, parathyroid glands, GFP, diphtheria toxin, animal model

Date Published: 3/14/2017

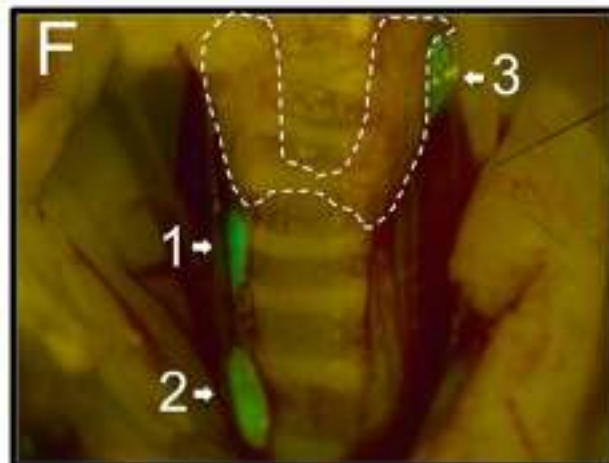
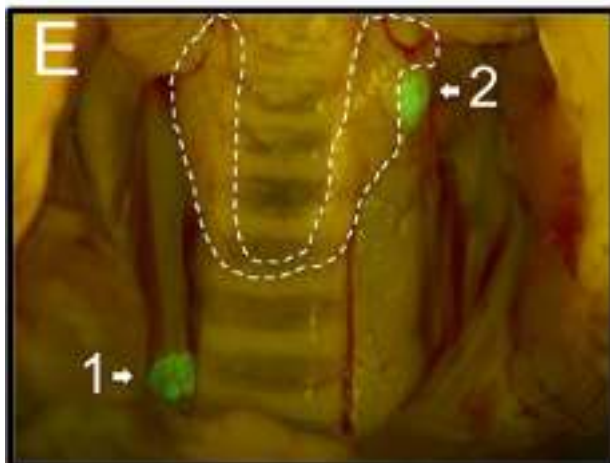
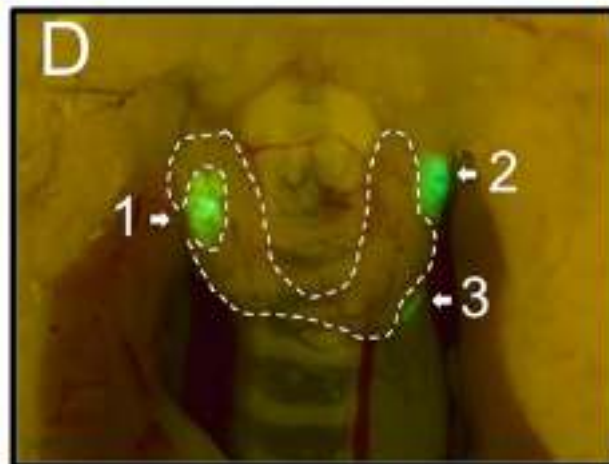
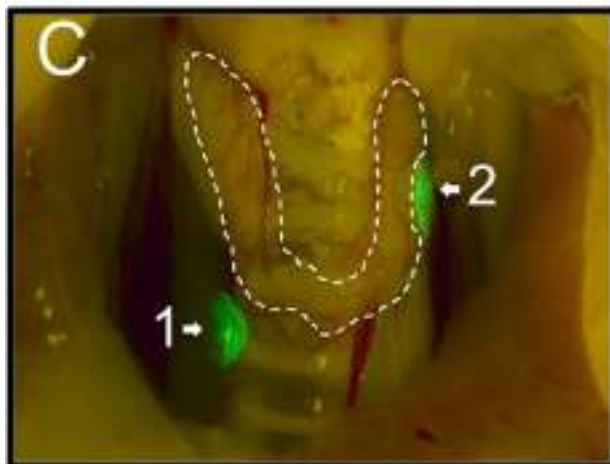
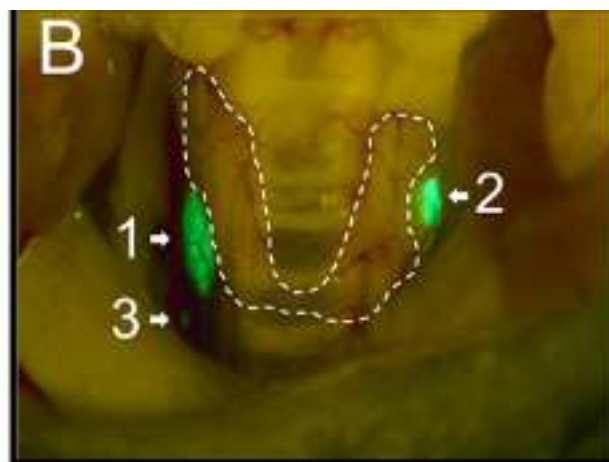
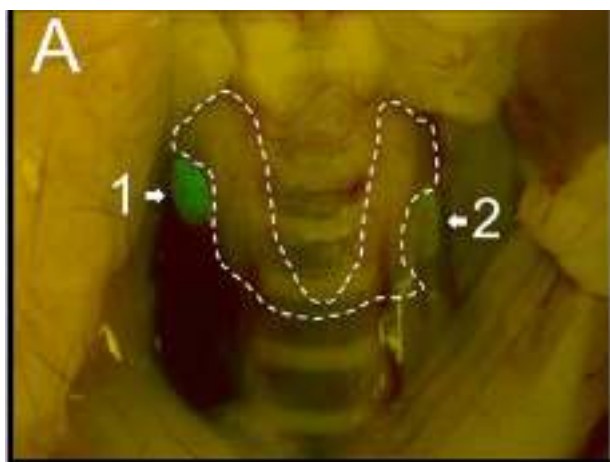
Citation: Bi, R., Fan, Y., Luo, E., Yuan, Q., Mannstadt, M. Two Techniques to Create Hypoparathyroid Mice: Parathyroidectomy Using GFP Glands and Diphtheria-Toxin-Mediated Parathyroid Ablation. *J. Vis. Exp.* (121), e55010, doi:10.3791/55010 (2017).

Hipoparatiroidi için üretilen iki fare modelinden GFP-PTX modelinde;

- Paratiroidlerde (PTHcre-mTmG) spesifik olarak eksprese edilen **yeşil flüoresan proteine** (GFP) sahip fareler, PTHcre + farelerinin Rosa-mTmGfl / fl fareleri ile **çaprazlanmasıyla** oluşturuldu.
- Yeşil floresan paratiroid bezleri, bir floresans mikroskop altında kolayca tanımlanır ve paratiroidektomi, 20 dakikadan daha kısa bir sürede gerçekleştirilir.
- Floresan kılavuzlu ameliyattan sonra, fareler hipokalsemiktir.
- Geleneksel tiroparatiroidektominin aksine, bu kesin cerrahi yaklaşım tiroid bezlerini ve tiroid işlevini bozmadan bırakır.

Hipoparatiroidi için üretilen iki fare modelinden DTR modelinde;

- Ameliyat gerektirmeyen ikinci model bir difteri-toksin yaklaşımına dayanıyor.
- Paratiroidlerde spesifik olarak difteri toksini (DT) reseptörünü ifade eden PTHcre-iDTR fareleri, indüklenebilir DTR faresini PTHcre fare ile **çaprazlamak** suretiyle üretildi.
- Paratiroid hücreler, böylelikle difteri toksinine (DT) karşı duyarlı hale gelir ve fareleri DT ile sistemik olarak enjekte ederek seçici olarak tahrip edilebilir.
- Ortaya çıkan hipokalsemik fenotip stabildir.





TEŞEKKÜRLER