

Akut böbrek yetersizliği üzerine hayvan modelleri

Animal models of acute renal failure

Nesil Coşkunfırat, Melike Cengiz, Murat Yılmaz

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Akut böbrek yetersizliği, böbreklerin atık maddelerin atılması, idrarın konsantre edilmesi, elektrolitlerin korunması, sıvı dengesinin düzenlenmesi işlevlerini ani olarak kaybetmesi ile gelişen bir durumdur. Bu makalede akut böbrek yetersizliğinde en çok kullanılan deneysel hayvan modelleri karşılaştırmalı olarak tanıtılmıştır.

Anahtar sözcükler: Hastalık modeli, hayvan; hemodinami; böbrek yetersizliği, akut/fizyopatoloji; böbrek tübüler nekrozu, akut.

Acute renal failure is characterized by sudden loss of the ability of the kidneys to excrete wastes, concentrate urine, conserve electrolytes, and maintain fluid balance. In this review, the most commonly used experimental animal models of acute renal failure are outlined with a brief comparison.

Key words: Disease models, animal; hemodynamics; kidney failure, acute/physiopathology; kidney tubular necrosis, acute.

Yazışma (Correspondence): Dr. Murat Yılmaz. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Dumlupınar Bulvarı, 07070 Antalya. Tel: 0242 - 249 61 99 e-posta: muryigit@yahoo.com

Akut böbrek yetersizliği (ABY), böbreklerin atık maddelerin atılması, idrarın konsantre edilmesi, elektrolitlerin korunması, sıvı dengesinin düzenlenmesi işlevlerini ani olarak kaybetmesi ile gelişen bir durumdur. Bu fonksiyon azalmasının şiddeti ve süresine bağlı olarak, olaya metabolik asidoz, hiperkalemi ve vücut sıvı dengesinde değişiklik gibi durumlar da eşlik ederek diğer birçok organ sistemi de etkilenebilir.^[1]

Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen (%1-25),^[2] yüksek mortalite (%28-90)^[3] ve morbidite nedeni olan ABY, medikal teknolojiye gelişmelere rağmen halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.^[4] Akut böbrek yetersizliğinin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır. Hastalığın daha iyi anlaşılabilmesi ve daha iyi tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi için bu patofizyolojinin iyi bilinmesi son derece önemlidir.

Literatürde çok sayıda ABY tanımlaması vardır ve henüz tam olarak kabul edilen ortak bir tanımlama yapılamamıştır.^[5] Bu durum karışıklığı artırmakta ve karşılaştırmaları güçleştirmektedir. Benzer şekilde, ABY hayvan modellerinin seçimi, geçerliliği ve klinikle ilişkisi hakkındaki tartışmalar da devam etmektedir.^[1,4]

İnsanlarda patofizyolojinin analizindeki zorluklardan dolayı, klinisyenler tedavi hedeflerini belirle-

mede yol gösterici olarak genellikle hayvan modellerini kullanmaktadırlar. Bu hayvan modellerinde veriler, izole perfüze edilen böbrek, izole tübüler ve tübüler epitelyum hücre kültürlerinden elde edilmektedir. Ancak, çeşitli hayvan modellerinin klinikle ilgisi halen açık değildir. Bu makalede, mevcut hayvan modelleri değerlendirilmekte ve bu çalışmalarla ortaya çıkan akut tübüler nekroz (ATN) ile ilgili bilgiler özetlenmektedir.^[6]

Akut tübüler nekrozda temel kavramlar^[6]

• Hipoksiye karşı çeşitli nefron segmentlerinin dayanıklılık kapasitesi farklıdır. Proksimal tübüllerde anaerobik glikoliz kapasitesi çok azdır; bu yüzden, renal arterin geçici klemplenmesi (sıcak iskemi-yeniden akım) modelinde olduğu gibi, renal kan akımı ve oksijen sunumunun tamamen kesildiği durumlara özellikle hassastır. Tam tersine, glikolizle ATP yapım kapasitesi yüksek olmasına rağmen, medüller kalın çıkan Henle kolunun reabsorbsiyon aktivitesi yüksekse, hipoksik hasar görülebilir.

• Renal parenkimal oksijenlenme homojen değildir; fizyolojik medüller hipoksi sayesinde tübüllerde reabsorbsiyon devam eder. Kortikomedüller seviyede ortamdaki parsiyel oksijen basıncı 20-30

mmHg'ye kadar düşer. Şaşırtıcı olmayacak şekilde, hipoksik medüller hasar dış medüller tübuler segmentlerde daha yoğun görülür, özellikle kalın çıkan Henle kolunun ve dış medülladaki proksimal tübüllerin S3 alanlarında oluşur.

- Çeşitli nefron segmentleri değişik toksik hasarlara farklı derecelerde yatkınlık gösterir. Örneğin, cis-platinum özellikle S3 segmentini hasarlandırır, pigment nefropatisi (hemoglobin ve miyoglobinle ortaya çıkar) proksimal kıvrımlı tübüllerin S2 segmentini etkiler. Bu değişkenliğe katkıda bulunan bir diğer etken de, toksin birikiminin selektif tübuler reabsorpsiyona bağlı olarak heterojen dağılımıdır.

- Renal tübül hasarı patofizyolojisinde doğrudan toksik etki (gentamisin, cis-platinum), medüller mikrodolaşım değişikliklerine bağlı oluşan hipoksik hasar, artmış metabolik ihtiyaçlar (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, radyokontrast, siklosporin) veya serbest oksijen radikalleri oluşumuna bağlı hasar (hem pigmenti) rol alır. Genellikle bu mekanizmalar bir arada rol oynarlar. Örneğin, amfoterisin doğrudan tübül hücresi membranlarını hasarlandırır, şiddetli renal vazokonstriksiyonla hipoksik tübüller zedelenmeye neden olur, hücrede transmembran elektrolit gradiyentini sürdürürebilmek için gerekli oksijen kullanımını artırır.

- Renal disfonksiyona ek katkıda bulunan faktörler, tübüler tıkanıklık, tübül hücresinin polaritesini kaybetmesi, tübüler sıvıların geriye sızması ve enflamatuvar olaylardır; tüm bunlar renal mikrodolaşımı tehlikeye atmaktadır.

- Renal disfonksiyonun nihai belirleyicisi olan glomerül filtrasyon hızı (GFH), hipovolemik şok ve endotoksemideki gibi primer olarak glomerül hemodinamisindeki değişiklikleri yansıtır veya lümen tıkanıklığı ve artmış intratübüler basınç ve tübüloglomerüller geri iletim (feedback) mekanizmaların aktivasyonları sonucu oluşan tübüler hasara bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Akut böbrek yetersizliği üzerine hayvan modellerinin genel özellikleri

Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmaların planlanması, yapılması ve değerlendirilmesinde genellikle Piper ve ark.nın^[7] belirlediği genel prensipler kabul edilmektedir. Bu prensipler şu şekilde özetlenebilir:

- Hayvanların uygun olarak randomize edilmesi;
- Deneysel gruplarının temel özelliklerinin aynı olması;

- Eşzamanlı uygun kontrollerin yapılması;
- Sonuçların kör olarak değerlendirilmesi;
- Mortaliteye önem verilmesi ve kaydedilmesi;
- Belirli modellerde sonuçların ölçülmesinde tekrarlanabilirlik için çalışmanın uygun sayıda deney hayvanında yapılması.

Akut böbrek yetersizliği üzerine hayvan modellerinde kullanılmak üzere benimsenen ek prensipler ise şunlardır:

- Böbrek fonksiyonlarını etkilediği ve hasara yatkınlığı artırdığı bilinen faktörler mutlaka kontrol edilmeli ve ölçülmelidir (ısı, kan basıncı, sıvı durumu, anestezi tipi, vb.).
- Klinik-patolojik yorum yapılabilecek şekilde patoloji dokularının dikkatle hazırlanması sağlanmalıdır.
- Model insan patolojisine ne kadar benzer ise o kadar iyidir. İnsanlardaki patolojide bilinmeyenler aydınlatılmaya çalışılmalıdır.
- İnsanlarda sonucu etkileyeceği bilinen ek hastalıkları açıkça gösteren modeller yaratılmalıdır.
- Sonuçlar değişik zaman dilimlerinde ölçülmelidir.
- Böbrek parenkim hücre hasarını göstermeye yarayacak invaziv olmayan biyolojik belirteçler bulunmaya çalışılmalıdır.

Akut böbrek yetersizliği üzerine hayvan modellerinin kullanılmasındaki çekinceler^[8]

- Akut böbrek yetersizliğinin *in vivo* hayvan modelleri, genellikle akut hastalık meydana getirilen diğer birçok deneysel modelde olduğu gibi, sağlam hayvanlarda uygulanır; insanlardaki ATN ise mevcut olan damarsal değişiklikler, çoklu organ yetersizliği veya alta yatan bir kronik hastalık temelinde ve/veya diğer birçok hasar yapıcı etken varlığında ortaya çıkar.

- Modellerde yaratılan klinik durumlar insanda ortaya çıkan kliniğe ne kadar benzerse, güvenilirliği o kadar fazla olur. Ancak, değişik hayvan türlerinde aynı cins hasar ile ortaya çıkan duyarlılık ve hasar mekanizmaları insandan farklı olabilmektedir. Hayvanlar ve insanlar arasındaki anatomik varyasyonlar da böbrek duyarlılığında farklar yaratabilmektedir.

- Hayvan modelinde etki gösterdiği tahmin edilen bir ilacın insanlarda da aynı etkiyi göstereceği ifade edilemez. Bu sorun modelin kendisinden de kaynak-

Tablo 1. Akut böbrek yetersizliğinin *in vivo* çalışıldığı hayvan modelleri ve karşılaştırılması

	İskemi-reperfüzyon	Lipopolisakkarit enjeksiyonu	Bakteri enjeksiyonu	Çekum ligasyonu ve perforasyonu	Kalbi durdurma (yaygın iskemi)	İzole perfüze edilen böbrekler
Dış etkenlerin tam kontrolü	-	-	-	-	-	+
Deneyin zorluğu	+	+	++	++	+++	+++
Klinikle bağlantısı	+	+	++	+++	+++	+
Mevcut bilgi	+++	++	++	++	+	+
Hasar manipülasyonu	+++	+++	+++	++	+	+++
Tübüler etki	+	-	-	-	-	+
Medüller etki	+	-	-	-	-	+/-

Dış etkenlerin tam kontrolü (+ mümkün, - mümkün değil); Deneyin zorluğu (+ kolay, ++ zor, +++ çok zor); Klinikle uygunluk (+ düşük düzeyde, ++ orta düzeyde, +++ yüksek düzeyde); Model hakkında mevcut bilgi (+ az, ++ fazla, +++ çok fazla); Hasarın manipülasyonu (+ sınırlı, ++ mümkün, +++ mükemmel); Tübüler etki (+var, - yok); Medüller etki (+ var, +/- kısmen var, - yok).

lanabilir, insan çalışmalarının yapısına da bağlı olabilir. İnsanlardaki klinik çalışmalar, özellikle yeni ilaçlarla tedavi genellikle ABY'nin ileri aşamalarında başlamaktadır.

Akut böbrek yetersizliği üzerine hayvan modellerinin tipleri ve özellikleri

Akut böbrek yetersizliği çalışmalarında kullanılan başlıca üç tip hayvan modeli vardır.^[4] Bunlar, (1) iskemi modelleri, (2) toksinler ve (3) sepsis modelleri ve bunların alttipleridir.

Bu modellerin her birinin kendine has avantaj ve dezavantajları vardır. Bu avantaj ve dezavantajlar Tablo 1'de özetlenmektedir.

1. İskemi modelleri

Sıcak iskemi-reperfüzyon

En sık kullanılan bu modelde, böbreğin vasküler pedikülü veya tek başına renal arter değişen sürelerle klemlenmekte ve kan akımı tam olarak kesilerek iskemi meydana getirilmektedir. Daha sonra klempin kaldırılması ile böbreğin yeniden perfüzyonu sağlanır. Esas patofizyolojik hasar, doku hipoksisidir. Daha sonra dış medüller mikrodolaşım bozulur, enflamasyon ve tübüler hasar meydana gelir. Ardından gelişen reperfüzyon hasarından ise reaktif oksijen radikallerinin oluşumu sorumludur. Bu modelde en sık olarak sıçanlar kullanılmaktadır.

Avantajları:

- Basit ve tekrarlanabilir olması.
- Dereceli yanıt kolaylıkla elde edilebilir. İskemi süreleri ayarlanarak hasar kontrolü sağlanabilir.
- Tübül sekresyon ve emilim fonksiyonlarındaki değişiklikler, hasarlanma ve insandaki tamir mekanizmaları hakkında bilgi verir.

- Bu modelde gelişen medüller konjesyon, insanda ATN sırasında görülen patoloji ile benzerlik taşır.
- Enflamatuvar yanıt insanda görülene benzer.
- Fonksiyonel hasar ile otopsi verileri arasında iyi bir uyum vardır.

Dezavantajları:

- En sık ve önemli dezavantaj, modeldeki ABY'nin salt iskemiye bağlı olarak gelişmesidir. Klinikte salt iskemi sonucu ABY sık görülmez.
- İnsanlarda ABY nedeni olarak böbrek perfüzyonunun tam kesilmesi nadirdir. Yalnızca özel durumlarda, örneğin renal arter embolisinde veya vasküler cerrahilerde suprarenal aortik kros-klemp konması sırasında ortaya çıkabilir.
- Proksimal tübül üçüncü segment hasarı insanlardakinden çok daha ağırdır. Çıkan kalın Henle kolundaki hasar ise insanlardakinden daha az belirgindir.
- Medulladaki konjesyon nedeniyle, iskemi dönemi klemp kaldırıldıktan sonra da devam edebilir. Bu nedenle, gerçek iskemi zamanı klemlenme süresinden çok daha uzun olabilir.

Soğuk iskemi - sıcak reperfüzyon

Sıcak iskemi-reperfüzyonun çok sık kullanılmayan özel bir modelidir. Bu modelde böbrekler yerinden çıkarılır, basınçlı su ile yıkanır, transplantasyonda kullanılan soğuk korumasına yakın derecelerdeki düşük ısılarla tutulur. Değişik sürelerdeki soğuk korumadan sonra böbrekler tekrar yerine konur. Deneysel ATN çalışmalarında bu model nadiren kullanılır ve hasarın dağılımı ve paterni sıcak iskemi-reperfüzyona göre büyük ölçüde farklılık gösterir.^[9]

Avantajı, klinikte transplantasyon sonrası gelişen ABY için iyi bir model olması; dezavantajları ise yeterince çalışılmamış olması ve deneysel olarak zor olmasıdır.

İzole perfüze edilen böbrekler

Yerinden ayrılan sıçan böbreğinin renal arterine, istenilen oksijen içeriğine sahip sıvı ile belirlenen basınç ve akım hızında perfüzyon uygulanır. İdrar toplanır, GFH ve tübül fonksiyonlar idrardan ve perfüzyondan ardışık yapılan elektrolit ve inulin ölçümleri ile takip edilir. Ayrıca, renal morfoloji de değerlendirilebilir. Oksijenli eritrositlerle perfüzyon yapıldığında böbrek morfolojisi normale yakındır. Eritrosit içermeyen perfüzyon ile yapılan perfüzyonda fonksiyon bozuklukları ile beraber özellikle çıkan kalın Henle kolunu etkileyen hipoksik hasar gelişir.

Avantajları:

- İzole tübüller ve hücre kültürü modelleri ile kıyaslandığında, renal anatomi ve vasküler-glomerül-tübül anatomik bağlantılar korunmuştur.

- Tüm böbrek dışı faktörlerle ilgili tam bir kontrol sağlanır.
- Bu modelde hemodinami, fonksiyon, morfoloji bir arada değerlendirilebilir.
- Dolaşım faktörlerin (perfüzyon basıncı, akım hızı, oksijen içeriği, vb.) deney sırasında değiştirilmesi kolaydır.

Dezavantajları:

- Böbrekte belirgin olarak vazodilatasyon görülür.
- Glomerül filtrasyon hızı başlangıçta normaldir. Bu açıdan, insanlardaki ABY'den farklılık gösterir.
- Akut böbrek yetersizliği patofizyolojisinde rol oynayan nöroendokrin mediyatörler, lökositler ve plazma faktörleri gibi etkenler modele dahil edilememektedir.

Kalbin durdurulması (arrest)

Akut böbrek yetersizliği oluşturmak için tüm vücutta iskemi gelişmesi sağlanmaktadır. Yeni yeni kullanılmaya başlanan bu modelde potasyum klorür ile farelerde kalbin durması sağlanır ve sonrasında gecikmeli olarak resüsitasyon uygulanır. Bu şekilde, deneysel olarak ABY oluşturulur. Bu modelde serum kreatinin değerlerinde geçici olarak ortalama üç kat artış görülür.

Avantajı, izole böbrek iskemi-reperfüzyon modelinin tersine, bu modelin çok daha yaygın görül-

mekte olan bir klinik durumu taklit etmesidir. Bu nedenle de, diğer iskemi-reperfüzyon modellerine göre klinikle ilişkisi çok daha fazladır.

Kontrast nefropatisi

Sağlam hayvanlarda *in vivo* çalışmalarda sadece radyopak verilerek kontrast nefropatisi oluşturulamamıştır. Bu nedenle, hayvanlarda kontrast nefropatisine zemin hazırlayacak ek hasarlar meydana getirilmeye çalışılır (tuz azalması veya anjiyotensin II infüzyonu, eşzamanlı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç verme, nitrik oksit sentaz inhibisyonu, kalp yetersizliği, hiperkolesterolemi, diyabet oluşturulması, böbrek kütesinin azaltılması, vb.). Sıklıkla bu etkenlerden birkaçı kontrast uygulamasına eşlik eder. İntravasküler radyopak verilmesinden sonra ortaya çıkan böbrek mikrodolaşımının bozulması ve tübül geri emilim sırasında artmış olan metabolizmanın neden olduğu hipoksik dış medüller hasar böbrek yetersizliğine yol açar.^[10]

Avantajları:

- Modelin oluşturulmasında kullanılan faktörler insanlarda ABY için klinik risk faktörlerini taklit eder.
- Bu deneyler sıçan, tavşan ve köpeklerde kullanılabilir.
- Bu modelin klinik olarak anlamı vardır; çünkü, kontrast insanlarda ABY'nin sık bir nedenidir.

Dezavantajları:

- Modeller birçok bileşen içerdiğinden karmaşıktır. Farklı sonuçlar elde edildiğinden fazla sayıda hayvanla çalışmak gerekir.
- Hayvanlarda etkili olan tedavi yaklaşımları insanlar için geçerli olmayabilir (örneğin, hidrasyon yeterli değilse furosemid).

Selektif olarak dış medullada hipoksik hasara yol açan diğer modeller

Esas olarak sıçanlarda yapılan bu deneylerde, insanlarda akut veya ilerleyen böbrek yetersizliğine zemin hazırlayan faktörlerin işlevlerine benzer şekilde, dış medullada oksijen dengesini olumsuz etkilediğine inanılan hasarlar oluşturulur. Radyopak maddelerden başka kullanılan diğer madde ve yöntemler arasında steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, nitrik oksit sentaz inhibitörleri, endotoksin, miyoglobulin, amfoterisin, siklosporin ve benzerlerinin verilmesi, etkin volüm azaltılması (tuz azalması, dehidratasyon, kalp yetersizliği), üreter obstrüksiyonu, hiperkalsemi oluşturulması sayılabilir.

Bu hayvan modellerinde, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesinde hipoksik dış medüller tübül hasarı ana rol oynar.

Avantajları:

- Klinikle ilişkilidir, akut, subakut ve kronik hasar vericileri yansıtır.
- Bazı modellerde, morfolojik hasar insandakine benzer.
- Farklı hücrel hasar tipleri (geri dönüşümlü hasar, apoptoz ve belirgin nekroz, hasar gradientleri ve akut ve kronik enflamasyon) kullanılarak veri elde edilebilmektedir.
- Bu modellerde, kısa süren deneyler sırasında gelişen hemodinamik parametre ve doku oksijenizasyon değişikliklerinin belirlenmesi mümkündür.

Dezavantajları:

- Bu modeller karmaşıktır.
- Hemen hemen yalnızca sıçanlarda yapılabilmektedir.
- Akut modellerde, standart hasar oluşturulması zordur ve denekler arasında yüksek seviyede değişkenlik görülebilmektedir. Bu modellerin bazılarında görülen papiller uç nekrozu, insanlardaki ABY'de görülenle benzerlik göstermez.

Hafif hasar oluşturulan modellerde, fonksiyonla morfolojik hasar düzeyi arasında zayıf korelasyon vardır. Şiddetli hasar oluşturulan modellerde ise korelasyon daha iyidir.

2. Toksik modeller

Gentamisin nefropatisi

Bu modelde, hayvanlara (genellikle sıçanlar) aradışık 3-6 günde 100-200 mgr/kg vücut ağırlığı arasında değişen dozlarda gentamisin parenteral olarak verilir.^[11] Ana patofizyolojik olay tübüler nefrotoksisitedir.

Avantajları:

- Model klinikle oldukça ilintilidir.
- Model basittir ve tekrar edilebilirliği fazladır.
- İnsanlarda gentamisine maruz kalma sonrası proksimal tübüler hücrelerde karakteristik olarak gelişen miyeloid cisimcikler, gentamisin toksisitesi kullanılan hayvan modellerinde de görülmektedir.
- İnsanlarda ABY'ye yol açan faktörler (dehidratasyon, bakteriyemi, iskemi ve

karaciğer hasarı) hayvanlarda da oluşturulabilir.

- Hayvanlarda ABY geri dönüşümlüdür ve iyileşme evresi insanlardaki süreç ile kıyaslanabilir.

Dezavantajları:

- Hayvanlarda geri döndürülebilir ABY oluşturmak için gereken doz, insanlarda kullanılan dozdan çok daha yüksektir.
- İnsanlarda gentamisin nefrotoksisitesi ışık mikroskopunda hafif tübüler değişikliklerle ortaya çıkabilir; kemirgen modelinde ise ABY gelişme nedeni yaygın tübüler nekrozdur.

Sisplatin nefropatisi

Sıçanlarda ABY genellikle tek doz intravenöz enjeksiyonla gerçekleştirilir (6-20 mgr/kg).^[12] Esas patofizyolojik olay tübüler nefrotoksisitedir; sisplatinin proksimal tübüllerden emilimi ve tübül hücreleri içinde birikimi ile ortaya çıkar.

Avantajları:

- Basit ve tekrar edilebilir bir modeldir.
- İnsanlarda olduğu gibi, ABY tek bir doz sonrası da ortaya çıkabilir.
- Patolojik olarak insanlarda ortaya çıkan hastalıkla karşılaştırılabilir (esas olarak proksimal tübül 3. segment hasarı).
- Ortaya çıkan tübüler disfonksiyon insanlardaki ile karşılaştırılabilir (glikozüri, hipomagnezemi, hipokalemi).
- İyileşme evresi de insanlardaki ile karşılaştırılabilir.
- Deney modelinde kullanılan doz klinikte kullanılanla benzerdir.
- İnsanlarda ABY gelişmesine yol açan faktörler, örneğin volüm kaybı, hayvanlarda da kullanılabilir.

Dezavantajları:

- İnsanlarda sisplatin yerine daha az nefrotoksik olan karboplatin tercih edilmektedir.

Pigment nefropatisi: Gliserol

Esas olarak sıçanlarda kullanılan bu modelde, %50'lik gliserol geyik ekstremite kası içerisine (total doz 8-10 ml/kg) enjekte edilir. Gelişen rabdomiyoliz hızla ilerleyen renal disfonksiyona neden olur. Dehidratasyon, toksik proksimal tübüler hücre hasarı (oksijen serbest radikallerinin de kısmen rol oynadığı), renal tübüler hasara neden olan vazokonstriksiyon,

renal enflamatuvar olay ve kümeler nedeniyle oluşan tübül obstrüksiyonu içeren karmaşık bir patofizyolojik süreç sonrası ABY ortaya çıkar.^[13]

Avantajları:

- Bu model basit ve tekrar edilebilirdir.
- Klinikle ilişkilidir, klinik rabdomiyolize benzer.
- İnsanlarda oluşan patofizyolojik olayları içerir ve insanlarda kas yıkımına bağlı fizyolojik özellikler (üçüncü boşluklara sıvı birikimi, pigment ve purin yükü, sistemik enflamatuvar yanıt gibi) gözlemlenebilir.
- İnsanlarda ABY gelişmesine zemin hazırlayan veya koruyucu olan deneysel manevralar hayvanlarda da kullanılabilir.
- Bu model proksimal tübülde hasar tamir mekanizmalarının çalışmasında özellikle kullanışlıdır.

Dezavantajları:

- Çok şiddetlidir.
- İntravasküler hemoliz ve miyoglobinemiyeye neden olur.

Pigment nefropatisi: Hemoglobin veya miyoglobin infüzyonu

Bu model özellikle sıçanlarda kullanılır ve pigmentler bir saatten uzun sürede intravenöz infüzyonla verilir. Gliserol modelinde olanın tersine, patofizyolojik süreç dehidratasyonu, purinler gibi diğer kas içeriğinin dökülmesini ve sistemik enflamasyonu içermez.

Avantajları:

- Basit ve tekrar edilebilirdir.
- Kısa süreli deneylerde hemodinamik parametreler ve doku oksijenizasyonu değişikliklerinin tespit edilebilmesini sağlar.

Dezavantajları:

- Bu modelde, hemoliz dışında insanlarda ortaya çıkan patofizyolojik olaylar oluşturulamaz.
- İnsanlardaki crush sendromunun tersine, sistemik vazokonstriksiyon sonucu hipertansiyon ortaya çıkar.
- Oluşturulan renal hasar göreceli olarak hafiftir.

3. Sepsis modelleri

Endotoksin infüzyon veya enjeksiyonu

Bu modelde küçük veya büyük hayvanlar kullanılabilir. Endotoksin (lipopolisakkarit-LPS) intrave-

nöz bolus enjeksiyon veya sürekli infüzyonla verilir, sonrasında sıvı resüsitasyonu yapılır veya yapılmaz. Bazen de LPS intraperitoneal olarak uygulanır. Akciğerler ve karaciğer gibi başka organların etkilenmesi yanı sıra sistemik intrarenal vazokonstriksiyon ortaya çıkar, GFH düşer, koagülasyon-fibrinoliz kaskadı aktive olur ve enflamatuvar süreç başlar. Lipopolisakkarit uygulaması ile gelişen primer patofizyolojik süreçte renal hemodinami değişir, enflamasyon ve sonrasında mikrovasküler hasar ve tıkanıklık ve renal hipoksik parenkimal hasarlanma ortaya çıkar.^[14]

Avantajları:

- Basittir ve pahalı değildir (küçük hayvanlar kullanıldığında).
- Yeni farmakolojik ilaçların kullanımını açısından uygundur.
- Kullanılan doz çok iyi standardize edilmiştir.

Dezavantajları:

- İnsanlarda ortaya çıkan yaygın vazodilatasyonun tersine hayvanlarda yaygın vazokonstriksiyon ortaya çıkar.
- Modelde yetersiz sıvı replasmanı karakteristiktir.
- Akut böbrek yetersizliği için yüksek dozlar gerekmektedir; bu da yüksek mortaliteye neden olur. Sonuç olarak bu modellerde süre kısadır.
- Değişik endotoksin kaynaklarına, değişik uygulama hızlarına, tek veya tekrarlayan uygulamalara ve türler arasında yanıt farklıdır.
- Laboratuvarlar arasında karşılaştırma zordur.
- Değişik uygulama yerleri kullanıldığında deney sonuçlarını karşılaştırmak zordur.
- Renal morfolojinin tanımlanması zayıftır.

Bakteri infüzyonları

Bu modelde intravenöz olarak canlı bakteri infüzyonu kullanılır. Ortaya çıkan patofizyolojik süreç endotoksin modelleri ile aynıdır ve karşılaştırılabilir. Lipopolisakkarit infüzyonunda görülen avantaj ve dezavantajlara sahiptir.^[15]

Avantajları:

- Ortaya çıkan sistemik hemodinamik yanıt insanlarda sepsiste görülenle aynıdır.
- Hasar verici bakteri dozu standardize edilebilir.

Dezavantajları:

- Eğer hayvanlar yaşarsa, bu modelde çoklu organ disfonksiyonu üretilemez.

- Deneysel pahalıdır ve büyük hayvanlarda yapılmaya elverişsizdir.
- Çok sıklıkla, sıvı resüsitasyonu, antibiyotikler, mekanik ventilasyon gibi standart destekleyici önlemler eksiktir. Bu nedenle, değişik çalışmalardan ortaya çıkan verileri karşılaştırmak zordur.

Çekal bağlama ve perforasyon

Orijinal olarak sıçanlarda tanımlanmıştır; ancak, başarılı şekilde farelerde ve koyunlarda da uygulanabilmektedir. Çekum ortaya çıkarılır ve bir iğne yardımı ile delinir ve bu sayede peritoneal kavitenin gastrointestinal bakteriler ile kolonizasyonu ve ardından peritonit oluşması sağlanır.^[16]

Avantajları:

- Basittir ve pahalı değildir.
- Küçük ve büyük hayvanlarda kullanılabilir.
- Büyük hayvanlarda çoklu organ disfonksiyonu sendromu ile beraber, ABY, akut akciğer hasarı, kardiyak disfonksiyon ve laktik asidozu içeren septik şok gelişir.
- İnsanlardaki duruma benzer şekilde, sürekli enfeksiyon oluşturulabilir.

Dezavantajları:

- Türler arasındaki ve türün kendi içindeki yanıtlar farklılık gösterir (kısmen çekal gerilebilirlik derecesine, çekal perforasyonun biçimi ve boyutlarına, perforasyonun değişen derecelerdeki kapanmasına ve daha birçok nedene bağlı olarak).
- İnsanlarda sepsiste ortaya çıkan ATN her zaman ortaya çıkmayabilir.
- Beraberinde kullanılabilen standart bir tedavi yöntemi (örneğin, antibiyotikler, sıvı) standardize edilmemiştir. Her merkez deneyi farklı olarak uygulamaktadır ve bu durum çalışma sonuçlarını etkilemektedir.

Bakterilerin intraperitoneal olarak infüzyonu

Bu modelde bakteriler periton boşluğuna enjekte edilir veya fibrin pıhtısı ile beraber ekilir.^[17]

Avantajları:

- Küçük hayvanlarda kullanıldığında pahalı değildir ve basittir.
- Peritona yaygın bakteri uygulandığında ABY hızla ortaya çıkar.
- Pıhtı modelinde, insanlarda sepsiste görülen artmış kardiyak debi ve lökositöz ortaya çıkar.

- Araştırmacı bakteri dozunu tamamen kontrol edebilir.
- Bu model küçük ve büyük hayvanlarda kullanılabilir.

Dezavantajları:

- Yaygın bakteriyel peritonit modeli büyük hayvanlarda oldukça zordur.
- Akut tübüler nekroz klinik ve patofizyolojik olarak oluşturulamaz.

Sonuç olarak, bu makalede ele alınan tüm hayvan modelleri, vazodilatörler, immünmodülatör ajanlar, serbest radikal süpürücüleri ve büyüme faktörleri gibi potansiyel farmakolojik yaklaşımların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Vazokonstriktörler yaygın olarak septik modellerde kullanılabilir. Klinikte ATN ve ABY terimleri genellikle eşanlamlı olarak kullanılsa da, ATN terimi aslında prerenal ve postrenal kan üre artışı nedenlerini içermez. Deneysel hayvanlarının ABY modellerinde genellikle ATN ortaya çıkmaktadır.

Sınırlılıklarına rağmen, hayvan modelleri insanlardaki ABY'nin anlaşılmasının sağlanmasında çok yararlıdır. Kullanılan modellerden hiçbiri ABY çalışmalarında tam olarak kabul görmemektedir. Halen daha iyi modellere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? J Am Soc Nephrol 2003;14:2178-87.
2. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. Intensive Care Med 2000;26:915-21.
3. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2002;30:2051-8.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8:R204-12.
5. Bellomo R, Kellum J, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus. Intensive Care Med 2001;27:1685-8.
6. Heyman SN, Lieberthal W, Rogiers P, Bonventre JV. Animal models of acute tubular necrosis. Curr Opin Crit Care 2002;8:526-34.
7. Piper RD, Cook DJ, Bone RC, Sibbald WJ. Introducing

- Critical Appraisal to studies of animal models investigating novel therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1996; 24:2059-70.
8. Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. II. Experimental models of acute renal failure: imperfect but indispensable. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F1-F12.
 9. Harvig B, Engberg A, Ericsson JL. Effects of cold ischemia on the preserved and transplanted rat kidney. Structural changes of the loop of Henle, distal tubule and collecting duct. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1980;34:173-92.
 10. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
 11. Spiegel DM, Shanley PF, Molitoris BA. Mild ischemia predisposes the S3 segment to gentamicin toxicity. *Kidney Int* 1990;38:459-64.
 12. Deng J, Kohda Y, Chiao H, Wang Y, Hu X, Hewitt SM, et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury. *Kidney Int* 2001;60:2118-28.
 13. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996;49:314-26.
 14. Heyman SN, Darmon D, Goldfarb M, Bitz H, Shina A, Rosen S, et al. Endotoxin-induced renal failure. I. A role for altered renal microcirculation. *Exp Nephrol* 2000;8:266-74.
 15. Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998;9:1-11.
 16. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock-a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980;29:189-201.
 17. Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. *J Surg Res* 1990;49:186-96.