



Üriner Sistem Taş Hastalığında Deneysel Modeller

Ömer Onur Çakır, Emrah Yürük, Murat Binbay

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Giriş

Böbrek taşı oluşum mekanizmalarının aydınlatılması amacıyla birçok farklı teorik modelin yanında kimyasal ve hayvan modelleri de tanımlanmıştır (1). Üriner sistem taş hastalığını hayvan modelleri üzerinde çalışmak çok önemlidir; çünkü bu modeller karmaşık bir mekanizmayı bağımsız bölümlere ayırmamıza ve her bir bölümü birbirinden ayrı olarak incelememize olanak sağlar (2). İyi bir hayvan modeli komplike olmamalı, çeşitli hipotezleri aynı anda test edebilmemize olanak sağlamalı ve hatta tedavi başarısını değerlendirebilecek ölçüde iyi dizayn edilmelidir (3).

Böbrek taşı oluşumu oldukça karmaşık bir süreç olup, renal tübüller içerisinde kristal nükleasyonu, büyüme, agregasyon ve kristal retansiyonu şeklinde tanımlanan bir olaylar dizininin sonucudur (3,4,5,6,7). Oluşan kristaller uygun koşullar sağlandığında taş nidusuna dönüşmeye başlar ve taşın büyüme aşaması hızlanır (8).

Böbrekler ve renal tübüllerin anatomik ve fizyolojik rolleri de dahil olmak üzere, taş oluşum patogenezinde rol oynayan her sürecin her aşamasını aydınlatmaya yönelik başarılı hayvan modelleri oluşturulabilmektedir. Her ne kadar tavşanlar ve köpekler gibi başka hayvanlar kullanılsa da; üriner sistem taşları konusunda üzerinde en çok çalışılan hayvanlar sıçanlardır (9). Renal fizyoloji ile ilgili edinilen verilerin çoğu başta sıçanlar olmak üzere yine tavşan ve köpek deneylerinden elde edilmiştir.

Üriner sistem taşlarının %80'i kalsiyum oksalat (CaOx) taşı olup genellikle kalsiyum fosfat (CaP) ile beraber bulunur. Bu nedenle CaOx taşları üzerinde en çok çalışma yapılan taş gurubudur. Özellikle sıçanlarda hiperoksalürinin indüklenmesi ile CaOx nefrolitiazisi oluşturulması çok sık uygulanan bir taş modelidir.

Model, var olan bir durumun taklit, kopya veya tekrar yolu ile yeniden oluşturulması olarak tanımlanır. Bir modelin geliştirilebilmesi için modellenen objenin yapısı ve oluşum mekanizması hakkında detaylı bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Bu nedenle hayvanlarda nefrolitiazis modeli oluşturmadan önce böbrek taşının yapısının ve oluşum mekanizmalarının çok iyi bilinmesi zorunludur. Ayrıca sıçan böbreğinin anatomisi ve idrarının kimyasal yapısı da çok iyi anlaşılmalıdır.

Hayvan Böbreği

İnsan böbreği ile köpek, tavşan ve sıçan gibi hayvanların böbrekleri arasında çok temel anatomik farklılıklar mevcut-

tur (10). Özellikle sıçan, renal anatomi ve fizyoloji çalışmalarında çok kullanılan bir hayvan olup birçok renal hastalığın modellenmesinde de; sıklıkla tercih edilmektedir. Sıçan böbreği insan böbreğine göre çok daha küçük olmakla birlikte ünipapillerdir ve daha az renal tubule sahiptir. Ayrıca sıçan böbreğinin pelvisi çok daha basit olup çok küçük bir üriner boşluğu bulunmaktadır. Bununla beraber medulla hacminin korteks hacmine oranı insan böbreğine çok yakındır. Bu oran sıçan, köpek ve insanda 1:2 iken tavşanda 1:16'dır. Böbrek tarafından üretilen taşın boyutu söz konusu olduğunda, iki böbrek arasındaki bu farklar çok önemli hale gelmektedir. Basit ve küçük bir pelvisi olan sıçan böbreğinde büyük staghorn taşlar oluşturulamamaktadır ve bu böbreklerde insandaki taşın sadece minyatür bir taklidi modellenebilir. Sıçan üriner taş modelinde en çok kullanılan hayvan olduğu için insan ve sıçan böbreği arasındaki anatomik farkların en önemlileri Tablo 1' de sunulmuştur.

Sıçan renal epitel hücreleri de; kristalizasyon sürecinde rol oynayan birçok makromoleküler modülatörleri üretir (11). Ultrastrüktürel ve in situ hibridizasyon teknikleri kullanılarak hem normal hem de nefrolitik sıçan böbreği hakkında detaylı bilgilere ulaşılmıştır. Normal bir sıçan böbreğinde Tamm-Horsfall proteini (THP) Henle lupunun çıkan kalın kolunda, nefrokalsin (NC) proksimal tübül ve Henle lupunun çıkan kalın kolunda, osteopontin (OPN veya üropontin) Henle lupunun çıkan ince ve kalın kolu ve renal kalikslerin papiller yüzeyinin epitelinde ve kristal matriks proteini ise distal kıvrımlı tübüller ve Henle lupunun çıkan kalın kolunda lokalizedir (12-15).

Sıçanlarda Nefrolitiazis Modelleri

Sıçanlarda, CaOX taşı başta olmak üzere spontan üriner sistem taş oluşumu ihtimali son derece düşüktür (16). Hayvan modellerinde deneysel olarak idrar kristalizasyonunun indüklenmesi ve böbreklerde taş oluşumunun sağlanması amacı ile bazı temel teknikler ön plana çıkar. Bu amaçla üriner pH'nın manipüle edilmesi, kristalize olabilen maddelerin üriner eksresyonunun artırılması ve kristalizasyon inhibitörlerinin eksresyonunun önlenmesi gibi metodlar çok sık kullanılmaktadır.

CaOx Nefrolithiasis Modelleri

Sıçanlarda CaOx taşları genellikle akut veya kronik hiperoksalürinin indüklenmesi yolu ile oluşturulur (17,16). Bu amaçla, sodyum oksalat, amonyum oksalat, hidroksi-L-

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA DENEYSEL MODELLER

Tablo 1: Sıçan ve insan böbreği arasındaki morfolojik farklılıklar

	Boyut (cm) (uzunluk, genişlik, kalınlık)	Ağırlık (gr)	Papilla sayısı	Nefron sayısı
İnsan	12x6x4	160-175	5-6	850.000-120.000
Sıçan	1.6x1x0.9	0.75-1.2	1	30.000-31.000

Tablo 2: İçme suyuna %0.75' lik EG katılan erişkin erkek sıçanlardaki idrar kimyası

Gün	Kalsiyum	Oksalat	Magnezyum	Sitrat
0	6.94 ± 0.7	1.12 ± 0.1	17.6 ± 0.9	29.5 ± 2.2
7	2.704 ± 0.3	3.83 ± 0.3	14.8 ± 1.7	18.0 ± 2.8
14	1.954 ± 0.5	4.86 ± 0.5	12.7 ± 1.3	15.4 ± 2.8
21	2.164 ± 0.8	4.20 ± 0.6	14.1 ± 1.8	11.12 ± 2.4
28	2.04 ± 0.4	4.15 ± 0.6	13.1 ± 1.2	9.9 ± 2.6
35	2.06 ± 0.4	4.11 ± 0.6	13.3 ± 1.7	9.7 ± 2.1
	1	30.000-31.000		

prolin, etilen glikol ve glikolik asit gibi birçok ajan kullanılmaktadır.

Litojenik ajanlar genellikle sıçanın yemi veya suyu içerisine katılarak oral yoldan uygulanmakla birlikte lavaj yolu ile veya intraperitoneal enjeksiyon yolu ile de verilebilir. Hiperoksalürik ajanlar vitamin D ile beraber verilebildiği gibi; magnezyumdan fakir diyet ile de verilebilir. Aynı hiperoksalürik ajanlar amonyum klorid uygulaması ile idrar pH'sının düşürüldüğü bir protokol eşliğinde de verilebilmektedir.

Sodyum oksalatın intraperitoneal yolla verilmesi oksalatın üriner ekskresyonunu artırarak renal proksimal tübüllerin lümeninde CaOx kristallerinin birikmesine neden olur. Bu amaçla genellikle 3,7 veya 10mg/100 gr sodyum oksalat'ın 28mg/ml'den %0.9'luk sodyum klorür solüsyonu içerisinde çözülerek verilmesi en sık tercih edilen yöntemdir (18). Bu kristaller daha sonra korteksin toplayıcı tübülleri ve papillalar içerisinde de birikmeye başlar. Üriner oksalat eksresyonunun süresi, miktarı ve böbrek içerisinde oluşan kristallerin boyut, sayı ve lokalizasyonu sıçana verilen sodyum oksalat miktarına bağlıdır. Oksalat verilmesinden sonraki en yüksek eksresyon ilk 6 saat içerisinde gerçekleşir. Bu süre zarfında 3mg oksalat verilen nefrolitik sıçanların idrarında ekskrate edilen sodyum miktarı kontrol grubuna göre %200 daha fazla iken; bu rakam 10 mg oksalat verilen sıçanlarda %500'ün üzerine çıkmaktadır. Oksalat daha düşük dozlarda verildiğinde tübüler lümeninde birikse bile; birkaç gün içerisinde böbreklerden temizlenir. Ancak daha yüksek dozlarda verildiğinde kristaller tübüler laminada birikmeye başlar ve ardından interstisyuma doğru ilerler. Kristal kümelerinin bir kısmı epitele tutunmadan idrar ile yıkanarak atılır; ancak büyük kristaller daha yavaş hareket ettikleri için birikime daha müsait durumdadırlar. Renal epitele sıkı tutunabilen kristal ve agregatlar veya idrar ile atılamayacak kadar büyük olan kümeler ise interstisyuma doğru migre olurlar. Renal papillaların uçları ve kortikomedüller bileşke sıçan böbreğinde kristal birikiminin en çok olduğu yerlerdir.

Üriner oksalat eksresyonunu hızlı şekilde artırmanın diğer bir kanıtlanmış yöntemi ise sıçana etilen glikol (EG) verilmesidir. Bu amaçla %0.75'lik EG solüsyonunun erişkin erkek sıçanın içme suyuna katılması yeterlidir (Tablo 2). EG ayrıca kalsiyum, magnezyum ve sitrat eksresyonunu da eş

zamanlı olarak azaltır. Sonuç olarak idrar CaOx süpersatürasyonu artar.

Erişkin erkek sıçanlara %0,75'lik EG'un tek başına ya da %2'lik amonyum klorid (AC) ile beraber verilmesi ile indüklenen kronik hiperoksalüri şiddetli kristalüriye yol açarak hayvanda CaOX nefrolitiazisi oluşmasına neden olur. EG + AC kombinasyonu tüm sıçanlarda 3. günün sonunda kalıcı kristalüri ve 7. günün sonunda ise nefrolithiasis ile sonuçlanır. EG'ün tek başına kronik uygulaması ise; yaklaşık olarak 12. günde kalıcı kristalüriye yol açar ve 3 hafta sonra sıçanın böbreklerinde kristal kümeleri birikmeye başlar. Başlangıçta idrarda dipiramidal şekilli küçük kristaller oluşur. Ardından daha büyük CaOX monohidrat agregatları ve ikili CaOX dihidrat kristalleri birikir. Mesane aspirasyonu ile alınan idrar incelendiğinde 75-200 mikron çapında küçük taşlar görülür.

İçme suyuna %1'lik EG katılan erkek sıçanlara magnezyumdan fakir diyetin de eklenmesi kristalüri ve nefrolithiasis hızlandırır ve artırır. Bu durumda kristaller hem korteks hem de medullada birikir (19).

Yüzde 1'lik EG solüsyonu verilen erkek sıçanların diyeti-ne magnezyum oksit eklenmesi üriner oksalat eksresyonunu anlamlı oranda azaltarak CaOx nefrolithiasisini durdurur (20).

Kronik hiperoksalürinin başlarında kristaller renal medullada rastgele şekilde birikir. Sürecin ilerleyen dönemlerinde ise renal papillaların ucundaki toplayıcı kanallar ve papillaların tabanı kristalizasyonun en sık lokalize olduğu bölgeler haline gelir (8,21,22). Başlangıçta kristallerin çoğu intraluminal agregatlar halinde iken 4-6 hafta sonra tübüler epitel hücrelerinin arasında, hücre içinde ve interstisyumda da kristaller görülmeye başlanır. EG+AC kombinasyonun verilmesinden sadece 1 hafta sonra veya tek başına EG uygulamasından 8 hafta sonra sıçanların böbreklerinde renal papillaların yüzeyine tutunmuş taşlar oluşmaya başlar. Bu taşlar hem CaOx monohidrat ve dihidrat kristallerinin ikisini de ihtiva eder ve boyutları neredeyse 1000 mikronun üzerine kadar çıkar. Bu taşlar zamanla bütün papillaların ucunu kaplamaya başlar. Elektron mikroskobu incelemelerinde bu taşların renal papillaların yüzeyinin yakınındaki toplayıcı kanalların lümeninden kaynaklandığı saptanmıştır (21). Bu papiller taşların dış yüzeyi iyi organize yapıda olup çizgili

bir görünümde karşımıza çıkar.

Hem akut hem de kronik hiperoksalüri durumunda bazı enzimlerin üriner eksresyonunda artış olmaktadır. Kronik hiperoksalürinin hafif formunda sıçan idrarında lizozomal bir enzim olan N-Asetil-beta-glikozaminidazın idrardaki seviyesi artar ancak bu dönemde böbreklerde kristal birikimi henüz başlamamıştır. Kristal birikimi, hücre membran enzimleri olan alkalen fosfataz, lösin aminopeptidaz ve gama-glutamil transpeptidazın üriner eksresyonunun artışı ile yakından ilişkilidir (18). Nefrolitik sıçan böbreğinin tübüler epitelinde hasar olduğu kanıtlanmış bir durumdur (16). Özellikle kristal birikiminin olduğu tübüllerde şiddetli epitel hasarı söz konusudur. Proksimal tübül epitelinde oluşan mikrovilli hasarı nedeni ile fırçası kenarlı epitel yüzey formatı bozulur. Epitel hücrelerinde yüzey hasarının da ötesinde, lizozom sayısında artma, mitokondrilerde şişme, endoplazmik retikulumda dilatasyon, sitoplazmik ödem ve vakuolizasyon gibi birçok dejeneratif değişiklik oluşmaktadır. Hatta bazı hücreler patlayarak içeriklerini tübüler lümen boşaltabilmektedir. Tüm bunların sonucunda renal papillaların yüzeylerinde ağır hasar meydana gelir. İntakt kalan epitel hücreleri arasındaki intersellüler alan ise genişlemeye başlar. İntakt kalan epitel hücrelerinin nükleuslarında bölünme ve parçalanmalar da karşımıza çıkabilir.

İntratübüler nefrolit parçacıkları genellikle hücre membran parçaları ile beraber bulunur. Hasarlı hücre membranlarının degradasyonu sonucu açığa çıkan lipidler kalsifik kristaller için heterojen bir nükleatör görevi görür (23). Epitel hasarının bir diğer sonucu ise; hasar nedeni ile idrarda artan oksalat ve CaOx kristalleri nedeni ile idrarın kristalizasyonu inhibe edici aktivitesinin azalmasıdır (24).

Yukarıda bahsi geçen çalışmaların büyük bölümü erkek sıçanlar üzerinde yapılmıştır. Erkek sıçanda CaOx nefrolithiasisini indükleyen düşük konsantrasyondaki EG solüsyonları dişi sıçanda aynı etkiyi gösterememektedir (22). Yüzde 1'lik EG solüsyonunun 4 hafta süre ile verilmesi 3/13 erkek sıçanda CaOx nefrolithiasisine yol açarken, bu oran dişi sıçanda 0/12'ye kadar düşer. Bu yönetime idrarın asidifikasyonu tekniği de eklenirse, taş oluşma oranı erkek sıçanda 5/6'ya yükselirken dişi sıçanda oran ancak 1/9 seviyesinde kalır. Cinsiyet ve seks hormonlarının taş oluşturma modeli üzerine olan etkisini ortaya koyma amacı ile hem normal hem de gonadektomize edilen erkek ve dişi sıçanlara %0.5 EG verilen bir çalışmada, tüm sıçanlarda düşük seviyede bir CaOx kristalizasyonu rapor edilmiştir. Ancak normal erkek sıçanların 5/7'sinde böbrek taşı saptanırken, kastre edilen erkek sıçanların sadece 1/7'sinde böbrek taşı oluşmuştur. Dişi sıçanların hiçbirinde böbrek taşına ya da kristal birikimine rastlanılmamıştır (25). Benzer şekilde %0.75'lik EG rejiminin idrar asidifikasyonu ile kombine edildiği başka bir çalışmada ise, erkek ve dişi sıçanların her ikisinde de; böbrekler içerisinde kristal oluşumu gerçekleşmiş ancak sadece erkek sıçanların renal papillalarında kristal birikimi oluşmuştur. Diğer bir çalışmada ise; erkek sıçanlarda %0.2'lik EG solüsyonunun CaOx nefrolithiasisi oluşturmak için yeterli iken, benzer sonucu dişi sıçanda elde edebilmek için %1 veya daha fazla EG verilmesi gerektiği bildirilmiştir (2).

Sonuç olarak özellikle sıçanlarda deneysel olarak hiperoksalüri yoluyla CaOx nefrolithiasisi kolayca oluşturulabilmektedir. Kronik hiperoksalürinin sağlandığı sıçanlarda renal papillaların uçları ve kaliksler kristal birikiminin en

sık gözlemlendiği bölgelerdir. Üriner oksalat miktarı arttırılıp hiperoksalürinin süresi uzatılarak renal korteks de dahil olmak üzere, böbreklerin başka bölümlerinde de kristal birikimi sağlanabilir. Magnezyumdan fakir diyet sıçanda CaOx nefrolithiasisini alevlendirir. Testosteron, nefrolithiasis oluşumunda çok önemli bir role sahip olduğundan erkek sıçanlarda CaOx nefrolithiasisinin sağlanması dişi sıçandan daha kolaydır. Sıçanda deneysel olarak elde edilen taşların yapısında karbonhidrat, lipid ve proteinden oluşan organik bir matriks bulunur.

Kalsiyum Fosfat Nefrolithiasisi

Yarı saflaştırılmış diyet ile beslenen sıçanlarda spontan olarak kalsiyum fosfat (CaP) taşı oluşur. Bu durum CaOx taşı modellerinin aksine dişi sıçanda erkeğe göre daha sık oluşur (26). Kalsifikasyon, mikrolitlerin kortikomedüller bileşke seviyesinde tübüleri tıkaması sonucu ilk önce proksimal tübüllerde başlar. Epitelin fırçası kenarı ve mikrovillüsler lümen içine dökülmeye başlayarak giderek büyümekte olan taşın yapısına katılır. Diyetteki kalsiyum, magnezyum ve fosfor ile beraber östrojenin de bu süreçte önemli bir rolü vardır. Dişi sıçanda overektominin kalsifikasyon sürecini durdurduğu gösterilmiştir. Kastrasyon sonrası östrojen yerine koyma tedavisinin hem dişi hem de erkek sıçanda CaP nefrolithiasisini arttırdığı bilinmektedir (13).

Magnezyumdan fakir diyet sıçanda CaP nefrolithiasisini indükler (27). Küre şekilli nefrolitler Henle kulbunun tübüler lümeninde birikmeye başlar. Ardından bu nefrolitler kortikomedüller bileşke seviyesinde Henle kulbunun lümeninde agregatlar oluşturmaya başlarlar. Bu agregatlar kalsiyum ve fosfat ihtiva ettiklerinin bir göstergesi olarak von Kossa ve alizarin kırmızısı benzeri boyalar ile boyanabilirler.

Yüksek fosfat içerikli diyet, sıçan böbreğinin özellikle renal medullasının dış bölgelerine yakın tübüller içerisinde CaP birikimine neden olur (28). Süttten kesilen dişi sıçanlara 10 gün boyunca günde 0,5 M nötral sodyum fosfat enjekte edilerek intraluminal CaP kristallerinin oluşması sağlanabilir. Bu şekilde elde edilen nefrolitler öncelikle kortikomedüller bileşke seviyesindeki proksimal tübüllerde oluşur. Bununla beraber aynı rejim genç sıçanlara uygulandığında da nefrokalsinozise yol açarak proksimal tübüllerin bazal membranında CaP birikimine yol açar. Sıçana kalsiyum glukonat enjeksiyonu da proksimal tübül epitelinin bazal membranında CaP birikimine neden olabilir.

Genetik olarak hiperkalsiürik hale getirilmiş dişi sıçanlarda CaP taşı oluşturulabilmektedir (29). Bu sıçanlar idrara yüksek oranda kalsiyum atar ve bunun sonucunda şiddetli süpersatürasyon nedeniyle Brushite ve CaOx taşları oluşur. Bu sıçanların böbrek ve üreterlerinde yüksek oranda CaP kristali bulunur. Bu sıçanlarda hiperkalsiürinin temel nedeni kalsiyumun intestinal emilimindeki şiddetli artıştır. Sıçandaki CaP taşlarının matriksi hem amorf hem de fibril yapıda komponentler içerir. Buna ek olarak membranöz veziküller başta olmak üzere hücre yıkım ürünlerini de ihtiva eder.

Sonuç olarak dişi sıçanlar CaP nefrolithiasisine erkek sıçanlara göre daha yatkındır. İdrarda artmış kalsiyum ve fosfor eksresyonuna ek olarak azalmış magnezyum eksresyonu CaP nefrolithiasisi oluşumuna neden olur. Patojenezde östrojenin önemli rolü mevcuttur. Sıçanda oluşan CaP taşları kristaller ve organik matriksin birleşiminden oluşur.

Tablo 3: İnsan ve kronik hafif hiperoksalürisi olan sıçanlarda CaOx nefrolithiasisi

	İnsanlar	Sıçanlar
Taş yapısı	CaOx mono- ve dihidrat kristalleri ve organik matriks	CaOx mono- ve dihidrat kristalleri ve organik matriks
Matriks yapısı	Karbonhidratlar, lipidler, proteinler	Karbonhidratlar, lipidler, proteinler
Taşın böbrekteki lokalizasyonu	Renal papilla yüzeyi	Renal papilla yüzeyi
Nefrolitiazisin ana nedeni	Hiperoksalüri	Hiperoksalüri
İnhibitörler	Düşük üriner sitrat ve magnezyum	Düşük üriner sitrat ve magnezyum
Nükleasyon	Genellikle heterojen	Genellikle heterojen
Cinsiyet	CaOx taşı erkeklerde daha sık	Erkek sıçanlar CaOx taşına daha yatkın
Renal hasar	İdiopatik taş hastalarında böbrek fonksiyonları normal, enzimüri olabilir	Böbrek fonksiyonları normal, hiperoksalüri ile eşzamanlı enzimüri

Yabancı Cisim Taşları

Sıçanlarda üriner sistem taşı oluşturmak için yabancı cisim modelleri de tanımlanmıştır. Değişik materyallerden oluşan yabancı cisimler hayvanın mesanesine yerleştirilir ve ardından hayvanın diyeti modifiye edilip içme suyuna bir takım litojenler eklenerek yabancı cisim üzerinde istenilen konfigürasyonda taşların oluşması sağlanabilir. Erkek Sprague-Dawley sıçanlarında yabancı cisim üzerinde daha çok strüvit taşları oluşurken; dişi sıçanlarda apatit taşları oluşur. Sıçanın içme suyuna EG eklenmesi veya piridoksinden fakir diyet verilmesi sonucunda ise; yabancı cisim üzerinde CaOx taşı oluşur (29). Çinko bazlı yabancı cisimler kullanılarak üriner sistem taş modellerinin oluşturulduğu çalışmalar da; mevcuttur. Değişik türden plastik yabancı cisimler üriner sisteme implante edilerek farklı konfigürasyonda enkurstasyon modelleri oluşturulabilir (27). Yabancı cismin üzerini organik materyalle kaplamak enkurstasyon sürecini hızlandıran bir tekniktir. Bu yolla yabancı cisim üzerinde elde edilen taşların matriksi selüler yıkım ürünleri ile beraber amorf ve fibriler yapıda elementlerden oluşmaktadır.

Sıçan ve İnsan Nefrolitiazisi Arasındaki Farklar

İnsan ve sıçan böbreklerinde oluşan taşların hem natürü; hem de ihtiva ettikleri kristal ve matriksin yapısı birbirine oldukça benzerdir. Renal papillaların toplayıcı kanallarında kristal birikimi sonucu taş oluşumunun başlaması ve papiller yüzeyde taşların lokalize olması süreci hem insanda hem de; hafif derecede hiperoksalürik olan sıçanda birbirine oldukça benzerdir. İnsan ve sıçandaki CaOx taşları ve patojenezi arasındaki benzerlikler Tablo 3’de gösterilmiştir. Bununla birlikte sıçan böbreğinde oluşan taşlar oldukça küçüktür. Bunun nedeni ise sıçan böbreğinin çok dar üriner alana sahip ve tek papillalı küçük bir böbrek oluşudur (Tablo 1). İnsan ve sıçanın her ikisinde de; taş oluşumunun ana nedeni kronik hiperoksalüridir. Tıpkı insanlarda olduğu gibi benzer üriner oksalat ve benzer CaOx saturasyon seviyesine sahip olan sıçanların hepsinde CaOx nefrolitiazisi oluşması zorunluluğu yaktır. Bu da bize sıçanlarda da; böbrek taşı oluşumunda sadece süpersaturasyonun yeterli olmadığını, bunun dışında başka faktörlerin de gerekli olduğunu göstermektedir. Ayrıca normal sıçanlarda üriner oksalat konsantrasyonunun

(1.12mM/l) normal insanlardakinden (0.28 mM/l) çok daha yüksek olduğu da; ilginç bir gerçektir. Bununla beraber sıçanlar CaOx kristali üretmek için insanlardan çok daha fazla idrar oksalat ekskresyonuna ihtiyaç duyar. Üriner sistem taşı üreten insanların çoğu aynı zamanda hipositraturiktir. Sıçanlarda deneysel nefrolitiazis, azalmış üriner sitrat ekskresyonu ile yakından ilişkilidir. Üriner sitrat konsantrasyonu sıçanlarda (29.5 mM/l) insanlara (2.99 mM/L) göre çok daha yüksektir (Tablo 2). Hem CaP hem de CaOx nefrolitiazisinde sıçanın idrar sitrat seviyesi düşer (Tablo 3). İdiopatik üriner sistem taşı olan insanların çoğu hiperkalsiüriktir. Ancak sıçanlarda EG verilmesi ile deneysel olarak indüklenen CaOx nefrolithiasisi modellerinde idrar kalsiyum ekskresyonunun normale göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Deneysel olarak oluşturulan renal kristal birikim modelleri daima hücre hasarı ile yakından ilişkilidir. Bu modellerde hücre hasarı çoğu zaman kristal birikiminden önce başlasa da;; hasar ile birikim eş zamanlı olarak devam eder. İnsanlardaki nefrolitiaziste ise Randall plakları üzerinde taş gelişimi, proksimal tübül kaynaklı enzimüri ve fonksiyonel veya yapısal tübüler anomaliler ve/veya tübüler hasar renal hasara katkıda bulunur (44,4,21).

Üriner taşların yüzeye ve birbirlerine tutunması ve büyümesinde kristaller ve organik matriks arasındaki etkileşim çok önemli bir rol oynamaktadır. İster insanda spontan olarak oluşan, isterse de; sıçanda deneysel olarak oluşturulan, tüm kristaller içlerinde ve dış yüzeylerinde organik materyal içerirler. Bu organik materyal, taşın yapısal olarak daha sağlam ve dayanıklı olmasını sağlar.

Sonuç

Bu derlemede sıçanlardaki deneysel nefrolithiasis modelleri detaylandırılmış ve sıçan ile insan nefrolitiazisi birbiri ile karşılaştırılmıştır. Sıçan modelleri üriner sistem taşının patogenezi ve formasyonu hakkında detaylı çalışmalar yapılmasına olanak sağlar. Ancak bu modellerin zayıf yanları da; iyi bilinmeli ve göz önünde bulundurulmalıdır. CaOx nefrolitiazisi sıçanlarda spontan olarak meydana gelebilen bir durum değildir. Ancak oksalat metabolizması üzerinde bir takım müdahalelerde bulunularak sıçanlarda CaOx nefrolitiazisi modelleri oluşturulabilmektedir. Sıçanlarda uygulanan nef-

rolitiazis modelleri hiperoksalüriye verilen erken yanıt, taş oluşumunun başlangıç süreçleri, nükleasyon, agregasyon, kristal birikimi ve bu süreçler boyunca böbreklerde oluşan makro ve mikromoleküler değişiklikleri anlamamızda çok önemli bir role sahiptir. Buna ek olarak taş oluşum mekanizmaları hakkında sıçan modelleri üzerinde yapılan çalışmaların, araştırmacılara insan üzerinde yapılan çalışmalardan çok daha dinamik bir bakış açısı sunduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Kaynaklar

1. Khan R. Nephrocalcinosis in animal models with and without stones. *Urol Res.* 2010; 38: 429-438.
2. Seung YO, Jong KK, Seo YL, Moon S H. A Comparative Study of Experimental Rat Models of Renal Calcium Oxalate Stone Formation. *J Endourology* 2011; 25:1057-1061.
3. Finlayson B, Khan SR, Hackett RL. Theoretical chemical models of urinary stone. In: Wickham JEA, ColinBuck A (eds) *Renaltractstone – metabolic basis and clinical practice*. Churchill Livingstone, New York, 1990; 133-147.
4. Coe FL, Parks JH. Pathophysiology of kidney Stones and strategies for treatment. *HospPract [off]* 1988; 23:145-168.
5. Finlayson B. Calcium stones: some physical and clinical aspects. In: David DS (ed) *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. Wiley, New York, 1977; 337-382.
6. Kok DJ, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis, a free or fixed particle disease. *Kidney Int* 1994; 46:847-854.
7. Pak CYC. Etiology and treatment of urolithiasis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 624-637.
8. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc* 1995; 9: 89-101.
9. Khan SR, Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. *Scanning Microsc* 1985; 2: 759-774.
10. Rouiller C. General anatomy and histology of the kidney. In: Rouiller C, Muller AF (eds) *The kidney; morphology, biochemistry, physiology*. AcademicPress, New York, 1969; 61-155.
11. Coe FL, Nakagawa Y, Parks JH. Inhibitors with in the nephron. *Am J KidneyDis* 1991; 17: 407-413.
12. Bachmann S, Metzger R, Bunnemann B. Tamm-Horsfall protein-mRNA synthesis is localized to the thick ascending limb of Henle's loop in rat kidney. *Histochemistry* 1991; 94: 517-523.
13. Gokhale JA, Glenton PA, Khan SR. Localization of Tamm-Horsfall protein and osteopontin in a rat nephrolithiasis model. *Nephron* 1996; 73:456-461.
14. Kleinman JG, Beshensky A, Worcester EM, Brown D. Expression of osteopontin, a urinary inhibitor of stone mineral crystal growth in rat kidney. *Kidney Int.* 1995; 47:1585-1596.
15. Stapleton AMF, Seymour AE, Brennan JS, Doyle IR, Marshall VR, Ryall RL. Immunohistochemical distribution and quantification of crystal matrix protein. *Kidney Int.* 1993; 44: 817-824.
16. Khan SR, Hackett RL. Urolithogenesis of mixed foreign body stones. *J Urol* 1987; 138:1321-1328.
17. Khan SR. Pathogenesis of oxalate urolithiasis: lessons from experimental studies with rats. *Am J Kidney Dis.* 1991; 17: 398-401.
18. Khan SR, Shevock PN, Hackett RL. Acute hyperoxaluria, renal injury and calcium oxalate urolithiasis. *J Urol* 1992; 147:226-230.
19. Rushton HG, Spector M. Effects of magnesium deficiency on intratubular calcium oxalate formation and crystalluria in hyperoxaluric rats. *J Urol* 1982; 127:598-604.
20. Su CJ, Shevock PN, Khan SR, Hackett RL. Effect of magnesium on calcium oxalate urolithiasis. *J Urol* 1991; 145: 1092-1094.
21. Khan SR. Calcium oxalate crystal interaction with renal tubular epithelium, mechanism of crystal adhesion and its impact on stone development. *UrolRes* 1996; 23: 71-79.
22. Khan S.R, Glenton PA. Deposition of calciumphosphate and calcium oxalate crystals in the kidneys. *J Urol* 1995; 153: 811-817.
23. Khan SR, Atmani F, Glenton P, Hou Z-C, Talham DR, Khurshid M. Lipids and membranes in the organic matrix of urinary calcific crystals and stones. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 357-365.
24. Hackett RL, Shevock PN, Khan SR. Inhibition of calcium oxalate monohydrates crystal growth is decreased in renal injury. In: Ryall R. (ed) *Urolithiasis*, vol 2. Plenum, New York, 1994; 343-344.
25. Lee YH, Huang WC, Chiang H, Chen MT, Huang JK, Chang LS. Determinant role of testosterone in the pathogenesis of urolithiasis in rats. *J Urol* 1992; 147:1134-1138.
26. Nguyen HT, Woodward JC. Intranephronic calculosis in rats. *Am J Pathol* 1980;100: 39-56.
27. Oliver J, MacDowell M, Whang R, Welt LG. The renal lesions of electrolyte imbalance. The intra nephron calculosis of experimental magnesium depletion. *J ExpMed* 1966;124: 263-265.
28. Buck CA. Animal models of Stone disease. In: Wickham JEA, ColinBuck A (eds) *Renal tract stone – metabolic basis and clinical practice*. Churchill Livingstone, New York, 1990; 149-161.
29. Bushinsky DA, Grynepas MD, Nilsson EL, Nakagawa Y, Coe FL. Stone formation in genetic hypercalciuric rats. *Kidney Int* 1995; 48:1705-1713.

Yazışma Adresi:

Ömer Onur Çakır,

Sağlık Bakanlığı Bağımlı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul

Tel: +90 212 440 40 00

Fax: +90 212 440 42 42

e-mail: omeronurcakir@yahoo.com