

29. BÖLÜM

ARTERİYOVENÖZ FİSTÜLLERDE HAYVAN MODELLERİ

Ersin ÇELİK¹

Glomerüler filtrasyon değerindeki azalmanın sonucu olarak böbreğin sıvı-elektrolit dengesinde, metabolik ve endokrin fonksiyonlarındaki kronik ve ilerleyici bozulma kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak tanımlanır (1). Dünya genelinde erişkin popülasyonda KBY prevalansı %10-16 civarındadır (2). Türk Nefroloji Derneğinin verilerine göre ise ülkemizde 2017 yılı itibari ile milyon nüfus başına 957 KBY hastası mevcuttur (3).

KBY hastalarında glomerüler filtrasyon değerleri 5-10 ml/dakika değerlerine gerileyince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve bu hastalarda renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulur (1). Ülkemizde 2017 itibari ile toplam 77.311 RRT uygulanan hasta mevcuttur. Bu hastaların 58.635 tanesine RRT hemodiyaliz yolu ile uygulanmaktadır (3). Bu aşamada uzun süreli hemodiyaliz için öncelikle damar erişim yolu olarak genellikle üst ve alt ekstremiteler ve venleri arasına yapılan arteriovenöz fistüller (AVF) kullanılır. Brescia ve Cimino'nun 1966 yılında geliştirdikleri radiosefalik AVF hemen tüm dünyada en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir (4). Yıllar içerisinde üst ve alt ekstremiteler de diğer damarlar kullanılarak ve yeni anastomoz teknikleri denenerek çok sayıda yöntem literatüre ve günlük pratiklere eklenmiştir. Yine yıllar içerisinde greft teknolojisinin de gelişmesi ile sentetik greftler kullanılarak arteriovenöz şant operasyonları geliştirilmiştir (5, 6). Ancak arteriovenöz şantlardaki ilk yıl patensi oranları % 70-90, ikinci yıl patensi oranları % 50-70 civarında saptanmıştır (5-7). Şant operasyonlarının açık kalım oranlarındaki düşüklük uzun süreli hemodiyalizde damar erişim yolu olarak AVF açılmasını hemen tüm dünyada öncelikli tercih yöntemi haline getirmiştir. Ülkemizde de

¹ Uzm. Dr. Isparta Şehir Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

anastomoz tekniği ile dikilmiştir. İşlemden 1 gün önce başlayarak sakrifikasyona kadar domuzlara günlük 325 mg asetilsalisilik asit verilmiştir. Oluşturulan AVF'ler 3 gün ara ile osklte edilerek patensileri kontrol edilmiştir. 2,7,28 ve 42. günlerde hayvanlar sakrifiye edilerek AVF bölgeleri çıkartılmış ve histopatolojik olarak incelenmiş, intimal hiperplazi ve erken greft yetmezliği araştırılmıştır (57). Chan ve arkadaşları 2014 yılında aynı modeli kullanarak intima-media tabakasındaki kalınlaşmalar ve miyofibroblast varlığının AVF maturasyonuna etkilerini histopatolojik olarak incelemişlerdir (58). Rajabi-Jagahrgh ve arkadaşları da aynı yöntemi kullanarak AVF oluşturmuşlardır. Ancak oluşturdukları AVF'n proksimal arter ve akımı alan ven segmenti üzerine radyo-opak bir materyal dikmişlerdir. Oluşturulan AVF'ler 7,14 ve 28. günlerde bilgisayarlı tomografi anjiyografisi ile incelenmiştir. Sonrasında ultrasonografik olarak akım parametreler, manyetik rezonans görüntüleme ile anastomoz sahasının doku kalınlığı incelenmiştir. Araştırmacılar intima-media kalınlaşmasının yeni bir lmlleme tekniğini geliştirerek AVF'lerde maturasyona etkisini incelemişlerdir (59). Yine 2014 yılında Loveland-Jones ve arkadaşları 8 adet yetişkin Gottingen cinsi minipigde yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Genel anestezi altında sağ boyunda karotis arter ve eksternal juguler ven arasına u yan anastomoz tekniği ile 7/0 monoflaman sütür kullanılarak AVF oluşturulmuş, yine sağ boyun bölgesinde eř zamanlı internal juguler vene Seldinger yöntemi ile tünelli santral kateter takılmıştır. Bu kateter heparinizasyon ve operasyon sonrası analjezi kontrolü için kullanılmıştır. Hayvanlara işlem öncesinden başlayarak sakrifiye edilinceye kadar günlük 325 mg asetilsalisilik asit verilmiştir. Yirmi sekizinci günde ultrasonografi ile akım parametreleri lcmş ve ana karotis arter ponksiyonu yapılarak fistlogram çekilmiştir. Sonrasında sakrifiye edilen hayvanlardan histopatolojik olarak intimal hiperplazi çalışılmıştır (60).

Tüm bu çalışmalarda AVF sağlıklı hayvanlarda oluşturulmuştur. Literatürde KBY'nin karakteristiğini yansıtacak üremik, hipertansif, diyabetik domuz modeli henüz oluşturulamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Akpolat, T., & Utaş, C. (2019). Konu 14. Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı 2. Baskı.
2. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. R. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(7).
3. Derneği, S. N. T. N. (2018). Yılı Türk Bbrek Kayıt Sistemi Raporu.
4. Brescia, M. J., Cimino, J. E., Appel, K., & Hurwich, B. J. (1966). Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *New England Journal of Medicine*, 275(20), 1089-1092.

5. Barron, P. T., Wellington, J. L., Lorimer, J. W., Cole, C. W., & Moher, D. (1993). A comparison between expanded polytetrafluoroethylene and plasma tetrafluoroethylene grafts for hemodialysis access. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 36(2), 184-186.
6. Tordoir, J. H., Hofstra, L., Leunissen, K. M., & Kitslaar, P. J. (1995). Early experience with stretch polytetrafluoroethylene grafts for haemodialysis access surgery: results of a prospective randomised study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 9(3), 305-309.
7. García-Pajares, R., Polo, J. R., Flores, N., Gonzalez-Tabares, E., & Solís, J. V. (2003). Upper arm polytetrafluoroethylene grafts for dialysis access. Analysis of two different graft sizes: 6 mm and 6–8 mm. *Vascular and endovascular surgery*, 37(5), 335-343.
8. Akbaş, H., Kanko, M., Tekinalp, H., Bülbül, S., & Alp, M. (2000). Hemodializ amaçlı arteriyovenöz fistüllerin retrospektif değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*, 8, 638-40.
9. Emreçan, B., Saçar, M., Önem, G., & Baltalarlı, A. (2011). Ekstremiteyi tehdit eden arteriyovenöz fistül. *Türk Gogus Kalp Dama*, 3, 440-2.
10. Altuğ, T. (2009). Hayvan deneyleri etiği.
11. Perry, G. J., Mori, T., Wei, C. C., Xu, X. Y., Chen, Y. F., Oparil, S., ... & Dell'Italia, L. J. (2001). Genetic variation in angiotensin-converting enzyme does not prevent development of cardiac hypertrophy or upregulation of angiotensin II in response to aortocaval fistula. *Circulation*, 103(7), 1012-1016.
12. Karram, T., Hoffman, A., Bishara, B., Brodsky, S., Golomb, E., Winaver, J., & Abassi, Z. (2005). Induction of cardiac hypertrophy by a controlled reproducible sutureless aortocaval shunt in the mouse. *Journal of Investigative Surgery*, 18(6), 325-334.
13. Castier, Y., Lehoux, S., Hu, Y., Fonteinis, G., Tedgui, A., & Xu, Q. (2006). Characterization of neointima lesions associated with arteriovenous fistulas in a mouse model. *Kidney international*, 70(2), 315-320.
14. Misra, S., Shergill, U., Yang, B., Janardhanan, R., & Misra, K. D. (2010). Increased expression of HIF-1 α , VEGF-A and its receptors, MMP-2, TIMP-1, and ADAMTS-1 at the venous stenosis of arteriovenous fistula in a mouse model with renal insufficiency. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21(8), 1255-1261.
15. Kang, L., Yamada, S., Hernandez, M. C., Croatt, A. J., Grande, J. P., Juncos, J. P., ... & Nath, K. A. (2011). Regional and systemic hemodynamic responses following the creation of a murine arteriovenous fistula. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 301(4), F845-F851.
16. Wong, C. Y., de Vries, M. R., Wang, Y., van der Vorst, J. R., Vahrmeijer, A. L., van Zonneveld, A. J., ... & Rotmans, J. I. (2014). Vascular remodeling and intimal hyperplasia in a novel murine model of arteriovenous fistula failure. *Journal of vascular surgery*, 59(1), 192-201.
17. Wong, C. Y., Rothuizen, T. C., de Vries, M. R., Rabelink, T. J., Hamming, J. F., van Zonneveld, A. J., ... & Rotmans, J. I. (2015). Elastin is a key regulator of outward remodeling in arteriovenous fistulas. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 49(4), 480-486.
18. Hashimoto, T., Yamamoto, K., Foster, T., Bai, H., Shigematsu, K., & Dardik, A. (2016). Intraluminal drug delivery to the mouse arteriovenous fistula endothelium. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (109), e53905.
19. Nath, K. A., O'Brien, D. R., Croatt, A. J., Grande, J. P., Ackerman, A. W., Nath, M. C., ... & Katusic, Z. S. (2018). The murine dialysis fistula model exhibits a senescence phenotype: pathobiological mechanisms and therapeutic potential. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 315(5), F1493-F1499.
20. Hatt, P. Y., Rakusan, K., Gastineau, P., Laplace, M., & Cluzeaud, F. (1980). Aorto-caval fistula in the rat. An experimental model of heart volume overloading. *Basic research in cardiology*, 75(1), 105-108.
21. Quisling, R. G., Mickle, J. P., & Ballinger, W. (1983). High-flow, aortocaval fistulae: radiologic and histopathologic evaluation in a rat model. *American Journal of Neuroradiology*, 4(3), 369-373.

22. Garcia, R., & Diebold, S. (1990). Simple, rapid, and effective method of producing aortocaval shunts in the rat. *Cardiovascular research*, 24(5), 430-432.
23. Chancey, A. L., Brower, G. L., Peterson, J. T., & Janicki, J. S. (2002). Effects of matrix metalloproteinase inhibition on ventricular remodeling due to volume overload. *Circulation*, 105(16), 1983-1988.
24. Francis, B. N., Abassi, Z., Heyman, S., Winaver, J., & Hoffman, A. (2004). Differential regulation of ET (A) and ET (B) in the renal tissue of rats with compensated and decompensated heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 44, S362-5.
25. Brower, G. L., Levick, S. P., & Janicki, J. S. (2007). Inhibition of matrix metalloproteinase activity by ACE inhibitors prevents left ventricular remodeling in a rat model of heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 292(6), H3057-H3064.
26. Abassi, Z., Goltsman, I., Karram, T., Winaver, J., & Hoffman, A. (2011). Aortocaval fistula in rat: a unique model of volume-overload congestive heart failure and cardiac hypertrophy. *BioMed Research International*, 2011.
27. Petrak, J., Havlenova, T., Krijt, M., Behounek, M., Franekova, J., Cervenka, L., ... & Melenovsky, V. (2019). Myocardial iron homeostasis and hepcidin expression in a rat model of heart failure at different levels of dietary iron intake. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1863(4), 703-713.
28. Nath, K. A., Kanakiriya, S. K., Grande, J. P., Croatt, A. J., & Katusic, Z. S. (2003). Increased venous proinflammatory gene expression and intimal hyperplasia in an aorto-caval fistula model in the rat. *The American journal of pathology*, 162(6), 2079-2090.
29. Dorsett-Martin, W. A., & Hester, R. L. (2007). Sex hormones and aortic wall remodeling in an arteriovenous fistula. *Gender medicine*, 4(2), 157-169.
30. Skartsis, N., Martinez, L., Duque, J. C., Tabbara, M., Velazquez, O. C., Asif, A., ... & Vazquez-Padron, R. I. (2014). c-Kit signaling determines neointimal hyperplasia in arteriovenous fistulae. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 307(9), F1095-F1104.
31. Yassari, R., Sayama, T., Jahromi, B. S., Aihara, Y., Stoodley, M., & Macdonald, R. L. (2004). Angiographic, hemodynamic and histological characterization of an arteriovenous fistula in rats. *Acta neurochirurgica*, 146(5), 495-504.
32. Storer, K., Tu, J., Karunanyaka, A., Smee, R., Short, R., Thorpe, P., & Stoodley, M. (2007). Coadministration of low-dose lipopolysaccharide and soluble tissue factor induces thrombosis after radiosurgery in an animal arteriovenous malformation model. *Neurosurgery*, 61(3), 604-611.
33. Karunanyaka, A., Tu, J., Watling, A., Storer, K. P., Windsor, A., & Stoodley, M. A. (2008). Endothelial molecular changes in a rodent model of arteriovenous malformation. *Journal of neurosurgery*, 109(6), 1165-1172.
34. Zheng, C., Zhou, Y., Huang, C., Zhang, Z., Liu, Y. I., & Xu, Y. (2015). Establishment of a rat autogenous arteriovenous fistula model following 5/6 nephrectomy. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(1), 219-224.
35. Tasbas, B. A., Yenidunya, S., Hosaka, Y., & Morohoshi, T. (2003). Arteriovenous fistula and bone healing: experimental study in the rat. *Journal of reconstructive microsurgery*, 19(06), 395-400.
36. Pascarella, L., Schmid-Schönbein, G. W., & Bergan, J. (2005). An animal model of venous hypertension: the role of inflammation in venous valve failure. *Journal of vascular surgery*, 41(2), 303-311.
37. Langer, S., Heiss, C., Paulus, N., Bektas, N., Mommertz, G., Rowinska, Z., ... & European Vascular Center Aachen-Maastricht. (2009). Functional and structural response of arterialized femoral veins in a rodent AV fistula model. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 24(7), 2201-2206.
38. Langer, S., Kokozidou, M., Heiss, C., Kranz, J., Kessler, T., Paulus, N., ... & Koepfel, T. A. (2010). Chronic kidney disease aggravates arteriovenous fistula damage in rats. *Kidney international*, 78(12), 1312-1321.

39. Zaragatski, E., Grommes, J., Schurgers, L. J., Langer, S., Kennes, L., Tamm, M., ... & Jacobs, M. J. (2016). Vitamin K antagonism aggravates chronic kidney disease-induced neointimal hyperplasia and calcification in arterialized veins: role of vitamin K treatment?. *Kidney international*, 89(3), 601-611.
40. Jalaefar, A., Mohammadi Tofigh, A., Gharib, A., Khandaghy, M., & Rahimi, M. R. (2019). Effects of N-acetylcysteine on arterial neo-intimal hyperplasia in rat model of arteriovenous fistula. *The journal of vascular access*, 20(2), 190-194.
41. Lin, T., Horsfield, C., & Robson, M. G. (2008). Arteriovenous fistula in the rat tail: a new model of hemodialysis access dysfunction. *Kidney international*, 74(4), 528-531.
42. Stehbens, W. E. (1978). Endothelial permeability in experimental aneurysms and arteriovenous fistulas in rabbits as demonstrated by the uptake of Evans blue. *Atherosclerosis*, 30(4), 343-349.
43. Lane, T. W., & Abrutyn, E. (1979). Induction and prevention of experimental arteriovenous fistula infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 16(5), 638-640.
44. Ricard, J., Maingourd, Y., Lamara, S. A., Postel, J. P., Sevestre, H., Canarelli, J. P., & Harichaux, P. (1992). Surcharge volumétrique cardiaque chez le lapin en croissance par fistule artério-veineuse chronique Evaluation d'un modèle original. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 100(1), 13-18.
45. Sho, E., Nanjo, H., Sho, M., Kobayashi, M., Komatsu, M., Kawamura, K., ... & Masuda, H. (2004). Arterial enlargement, tortuosity, and intimal thickening in response to sequential exposure to high and low wall shear stress. *Journal of vascular surgery*, 39(3), 601-612.
46. Baldwin, Z. K., Chandiwai, A., Huang, W., Vosicky, J. E., Balasubramanian, V., Curi, M. A., & Schwartz, L. B. (2006). Slower onset of low shear stress leads to less neointimal thickening in experimental vein grafts. *Annals of vascular surgery*, 20(1), 106-113.
47. Li, Z., Li, M., Li, X., Zhang, M., Zhao, Y., Ren, W., ... & Wang, X. (2017). Hyperbaric oxygen inhibits venous neointimal hyperplasia following arteriovenous fistulization. *International journal of molecular medicine*, 39(5), 1299-1306.
48. Kokozidou, M., Katsargyris, A., Verhoeven, E. L., & Schulze-Tanzil, G. (2019). Vascular access animal models used in research. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*.
49. Hatzibaloglou, A., Grekas, D., Papaconstantinou, C., Kiskinis, D., Sapikas, I., Pырpasopoulos, M., & Aletras, H. (1989). Experimental acute and chronic vascular access through the femoral vessels: hemodynamic study in dogs. *Artificial organs*, 13(5), 438-441.
50. Ramacciotti, E., Galego, S. J., Gomes, M., Goldenberg, S., Gomes, P. D. O., & Ortiz, J. P. (2007). Fistula size and hemodynamics: an experimental model in canine femoral arteriovenous fistulas. *The journal of vascular access*, 8(1), 33-43.
51. Jia, L., Wang, L., Wei, F., Yu, H., Dong, H., Wang, B., ... & Li, B. (2015). Effects of wall shear stress in venous neointimal hyperplasia of arteriovenous fistulae. *Nephrology*, 20(5), 335-342.
52. Dennis Jr, M. B., Cole, J. J., & Scribner, B. H. (1974). Long-term vascular access for animal studies. *Journal of applied physiology*, 37(6), 978-981.
53. Eschbach, J. W., Adamson, J. W., & Dennis, M. B. (1980). Physiologic studies in normal and uremic sheep: I. The experimental model. *Kidney international*, 18(6), 725-731.
54. Rogers, K. M., Merrilees, M. J., & Stehbens, W. E. (1985). The effect of haemodynamic stress on the glycosaminoglycan content of blood vessel walls of experimental aneurysms and arteriovenous fistulae. *Atherosclerosis*, 58(1-3), 139-148.
55. Florescu, M. C., Foster, K. W., Sacks, A. R., Lof, J., Stolze, E. A., Fry, G. M., ... & Hadley, W. B. (2015, November). Sheep Model of Hemodialysis Arteriovenous Fistula Using Superficial Veins. In *Seminars in dialysis* (Vol. 28, No. 6, pp. 687-691).
56. Lemson, M. S., Daemen, M., Kitslaar, P., & Tordoir, J. H. M. (1999). A new animal model to study intimal hyperplasia in arteriovenous fistulas. *Journal of Surgical Research*, 85(1), 51-58.

57. Wang, Y., Krishnamoorthy, M., Banerjee, R., Zhang, J., Rudich, S., Holland, C., ... & Roy-Chaudhury, P. (2008). Venous stenosis in a pig arteriovenous fistula model—anatomy, mechanisms and cellular phenotypes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 23(2), 525-533.
58. Chan, J. S., Campos, B., Wang, Y., Mistry, M., Lee, T., Munda, R., ... & Roy-Chaudhury, P. (2014, November). Proliferation patterns in a pig model of AV fistula stenosis: can we translate biology into novel therapies?. In *Seminars in dialysis* (Vol. 27, No. 6, pp. 626-632).
59. Loveland-Jones, C. E., Jayarajan, S., Fang, J., Monroy, A., Zhang, H. M., Holt-Bright, L., & Choi, E. T. (2014). A new model of arteriovenous fistula to study hemodialysis access complications. *The journal of vascular access*, 15(5), 351-357.
60. Loveland-Jones, C. E., Jayarajan, S., Fang, J., Monroy, A., Zhang, H. M., Holt-Bright, L., & Choi, E. T. (2014). A new model of arteriovenous fistula to study hemodialysis access complications. *The journal of vascular access*, 15(5), 351-357.