



Hakan PARLAKPINAR¹
Mehmet Hamdi ÖRÜM²
Ahmet ACET¹

¹Inönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı
Malatya, TÜRKİYE

²Inönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Dönem II Öğrencisi
Malatya, TÜRKİYE

İlaça Bağlı Nefrotoksisitede Serbest Oksijen Radikalleri

İlaça bağli nefrotoksisitenin ortaya çıktığı kişilerin çoğunda, hasarın yatkınlığına sebep olan risk faktörleri bulunmaktadır. Bunlar hastaya, böbreğe ve ilaca spesifik risk faktörleridir. Nefrotoksisite böbreğin bütün kısımlarını etkileyebilir ve bu durum akut ya da kronik böbrek hastalığı, çeşitli tübülopatiler ve proteinürik böbrek hastalıklarını içeren bir ya da daha fazla klinik böbrek patolojileri ile sonuçlanabilir. Tedavi planı, nefrotoksik ajanın toksisiteyi oluşturma mekanizmasına bağlıdır. Bazı ajanların böbrekteki toksik etkisi oksidatif stres ortamı oluşturarak gerçekleşmektedir. Deneysel koşullarda antioksidan tedavinin toksik ajanlara karşı oluşabilecek muhtemel hasarı azalttığı iyi bilinmektedir. Risk faktörlerini tanımlamak ve nefrotoksisite patofizyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak, ilaca ve toksinlere bağli böbrek hasarının azaltılmasında ilk adımdır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotoksisite, nefrotoksinler, serbest oksijen radikalleri.

Free Oxygen Radicals in Drug-Induced Nephrotoxicity

Many of the patients with drug-induced nephrotoxicity have risk factors that lead to the damage. Among these factors, there are patient, kidney and drug-specific risk factors. All compartments of the kidney can be affected and results in one or more clinical renal pathologies include acute or chronic kidney disease, various tubulopathies and proteinuric renal disease. Treatment plan depends on how to create a form of toxicity. The toxic effect of the some nephrotoxic agents on kidney is realized by creating an oxidative stress atmosphere. It is well established that antioxidant therapy reduced possible damage caused by toxic agents in experimental conditions. Recognizing the risk factors and obtaining of information regarding the pathophysiology of nephrotoxicity are the first step in reducing the renal injury related to drugs and toxins.

Key Words: Nephrotoxicity, nephrotoxins, free oxygen radicals.

Giriş

Yaşayan organizmaların ilaçlara ve kimyasallara maruziyeti sıklıkla toksisite ile sonuçlanır. Her bileşimin vücudun tamamına toksik etkisi olduğu söylene de; birçok bileşimin toksik etkisi bazı organlar üzerine daha belirgindir, ki bu organlara hedef organlar denir. Bileşimin farmakokinetiği ve hedef organın toksik maddeye karşı cevap verebilme yeteneği gibi bir organın toksisiteye karşı duyarlılığını belirleyen birkaç faktör vardır. Böbrek gibi bazı organlar kimyasalları toksik ara ürünlere metabolize ederler. Bu reaktif ara ürünler hücrel makromoleküllere bağlanarak ya da membranlar veya nükleik asitler gibi fonksiyonel olarak önemli olan hücrel yapıların peroksidatif hasarına yol açan serbest oksijen radikali (SOR) oluşumuna yol açarak toksisiteyi başlatabilir (1).

Böbrekler dinamik organlardır ve vücut homeostazının korunmasında, su, asit-baz ve elektrolit dengesinde önemli bir role sahiptir. Ayrıca endojen artık ürünlerin atılmasını sağlarlar ve endokrin fonksiyonları da vardır (2). Vücut ağırlığının %1' i kadar olmalarına karşılık; kardiyak debinin %20' sini alırlar (1). Yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübül epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle nefronlar zedelenmeye oldukça duyarlıdır (3).

1. Nefrotoksisite Açısından Böbreğin Yapısal ve Fizyolojik Özellikleri

Diğer organlarla karşılaştırıldığında, böbreğin bazı biyokimyasal ve fizyolojik özellikleri onu, iskemik ve toksik hasara karşı daha hassas kılar. Nefronlar arasındaki anatomik, fonksiyonel ve biyokimyasal farklılıklar toksik ajanlara veya iskemi ya da hipoksi gibi patolojik durumlara verecekleri cevabın da farklı olmasına neden olur. Nefron heterojenitesi nedeniyle böbreğin bir bölümü bir ajana duyarlı iken diğer bir bölümü dirençli olabilmektedir. Proksimal nefron epitel hücreleri ihtiva ettikleri fazla sayıdaki taşıyıcı sistem nedeniyle, birçok nefrotoksik ajan için hedef bölgedir (1). enzimleri bulundurduğu için toksik hasara daha fazla maruz kalmaktadır (4- 6).

Ayrıca redükte glutatyon (GSH) ve GSH-bağli enzimlerin intraselüler konsantrasyonları bu nefron segmentinde en yüksek seviyededir. İskemi reperfüzyon

Geliş Tarihi : 23.11.2012
Kabul Tarihi : 24.01.2013

Yazışma Adresi Correspondence

Hakan PARLAKPINAR
Inönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı,
Malatya -TÜRKİYE

hparlakpinar@inonu.edu.tr

(İ/R) hasarı sırasında oluşan oksidatif stres gibi hücresele redoks potansiyelini değiştiren durumlar nefron boyunca farklı derecede etki gösterirler. Proksimal tübülün ilk kısımları diğer medüller kısımlarla karşılaştırıldığında oksidatif hasara karşı daha dirençli görünmektedir (4).

Tübül epitellerinin çoğunluğunun hasara karşı kendini yenileme yeteneği hızlıyken, glomerül ve medulladaki hücreler bu işlevi ya daha yavaş yerine getirirler ya da kendilerini yenileyemezler. İşte bu bölgedeki tekrarlayan maruziyetler kronik ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilir. Toksik maddelere maruz kalan nefronların belirli bir seviyeye kadar hasarını kompanse etme yeteneği vardır. Oluşan böbrek hasarının değerlendirilmesinde, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve elektrolit emilimi gibi parametrelerden yararlanılır. Buralardaki anlamlı değişimler böbreğin fonksiyonel rezerv kapasitesinin aşımış olduğunu gösterir. Üre ve kreatinin (Cr) gibi idrar yolu ile atılan maddelerin kan değerleri böbrek epitel hücrelerinin kantitatif olarak %70-80'inin kaybedildiği durumlarda yükselir (1).

2. Nefrotoksinler

Nefrotoksisite gelişiminde asıl belirleyici olay toksik ajana yeterli derecede maruziyettir. Bu toksik ajanlar geniş bir yelpazede incelenebilir. Bazı antibiyotiklerin, analjeziklerin ve immünsüpresif ilaçların nefrotoksik potansiyeli olduğu eskiden beri bilinmektedir (7- 9). Radyokontrast maddeler gibi bazı diyagnostik amaçlı kullanılan ajanların da nefrotoksik olduğu bilinmektedir (10). Alternatif tıpta kullanılan bitkisel ilaçlar ve doğal ürünler nefrotoksisiteye neden olan diğer maddelerdir (Tablo 1). Kadmiyum, bakır, uranyum ve bizmut gibi bazı maddelere karşı çevresel maruziyet de, nefrotoksisite açısından bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Alternatif tıpta kullanılan ajanlar kendilerini daha çok akut böbrek yetmezliği ile gösterirken, ilaçlara ve çevresel faktörlere düşük dozda ve devamlı maruziyet daha çok kronik ve son dönem böbrek yetmezliği ile karşımıza çıkar (11). Nefrotoksisite açısından hastaya, böbreğe ve ilaca spesifik bazı risk faktörleri vardır (Tablo 2).

3. İlaça Bağlı Nefrotoksisite

İlaçlar, toplum ve hastane kaynaklı böbrek hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır (12-14). Yaşlı insanlar arasında ilaca bağlı nefrotoksisite insidansı %60'ların üzerindedir. İnsanlar geçmişle karşılaştırıldığında günümüzde, diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıkları yönünden daha fazla risk altındadır. Çünkü, böbrek fonksiyonlarına zarar verebilecek daha fazla medikal tedavi ve diyagnostik prosedürler uygulanmaktadır (15). İlaçların böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri çok çeşitli olabilir ve nefrotoksik etkiler böbrekle ilgili birçok sorunu taklit edebilir. Bu yüzden ayırıcı tanıda ilaç yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Buna dikkat edilmez, ilaç ya da ilaçlara devam edilirse böbrek hasarı ilerleyebilir ve geri dönüşümsüz böbrek hasarı gelişebilir.

İlaçlar böbrekte üç ana olaya neden olmaktadır (16):

- Akut böbrek yetmezliği (ABY)
- Kronik böbrek yetmezliği (KBY)
- Nefrotik sendrom

Tablo 1. Nefrotoksik ilaçlar ve hasar mekanizmaları

<i>İlaç sınıfı/İlaç(lar)</i>	<i>Böbrek hasar mekanizması</i>
Analjezikler	
Asetaminofen	Kronik interstisyel nefrit
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)	AİN, glomerülo nefrit, hemodinamik değişiklikler, kronik interstisyel nefrit
Antidepresanlar	
Amitriptilin, fluoksetin	doksepin, Rabdomiyoliz
Lityum	Kronik interstisyel nefrit, glomerülo nefrit, rabdomiyoliz
Antihistaminikler	
Difenhidramin	Rabdomiyoliz
Antibiyotikler	
Asiklovir	AİN, kristal nefropati
Aminoglikozidler (Amikasin, gentamisin, kanamisin...)	Tübüler nekroz, interstisyel nefrit
Amfoterisin B	Tübüler nekroz, asit-baz bozukluğu
Beta laktamlar (penisilin, sefalosporin)	AİN, glomerülo nefrit
Kinolonlar	AİN, kristal nefropati
Rifampisin	AİN
Sülfonamidler	AİN, kristal nefropati
Vankomisin	AİN
Tetrasiklinler	Asit-baz bozukluğu
Benzodiyazepinler	
	Rabdomiyoliz
Kalsinörin inhibitörleri	
Takrolimus	Hemodinamik değişiklikler
Siklosporin	Hemodinamik değişiklikler, kronik interstisyel nefrit, trombotik mikroanjyopati
Kardiyovasküler ajanlar	
Statinler	Rabdomiyoliz
Klopidogrel	Trombotik mikroanjyopati
ADE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri	Hemodinamik değişiklikler
Kemoterapötikler	
Sisplatin	Kronik interstisyel nefrit, tübüler nekroz
Metotreksat	trombotik mikroanjyopati
	Kristal nefropati
Kontrast maddeler	
	Tübüler nekroz
Diüretikler	
	AİN
Bağımlılık yapan ilaçlar	
Kokain, eroin	Rabdomiyoliz
Bitkisel ürünler (herballer)	
	Kronik interstisyel nefrit
Proton pompa inhibitörleri	
	AİN

Tablo 2. Böbreğin toksinlere duyarlılığını arttıran risk faktörleri

Hastaya spesifik faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Kadın cinsiyet • İleri yaş (>65) • Nefrotik sendrom • Siroz • Böbrek hastalığı
Böbreğe spesifik faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek kan akımı • Artmış toksin konsantrasyonu • Maddelerin SOR' a dönüştürülmesi • Tübül hücrelerinin taşıyıcı sistemleri
İlacı spesifik faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Toksine uzamış maruziyet • İlacın direkt nefrotoksik etkileri • Nefrotoksisiteyi artıran ilaç kombinasyonları • Endojen ve eksojen maddeler arasındaki yarışma sonucunda toksinlerin hücre içinde birikmesi • Çözülme-yen ilaçların presipitatlar oluşturması

4. Serbest Oksijen Radikalleri ve Böbrek

Bazı nefrotoksik ajanların böbrekteki toksik etkisi süperoksit anyonu (O⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksinitrit (ONOO⁻), hidroksil radikali (OH⁻) ve hipoklorik asit (HOCL) gibi hücredeki normal metabolik işleyiş sırasında ortaya çıkan, paylaşılmamış bir veya daha fazla elektronu olan atom ya da moleküllerden oluşan serbest radikal üretimi ile olur. Oksidatif stres kaynaklı böbrek hasarı glomerüler, tübülointerstisyel ve endotelial değişiklikleri içerir (17).

ABY ile beraber olan oksidatif stres hasarı SOR oluşumu ve antioksidan ajanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bazı ilaçların nefrotoksik etkileri SOR oluşumunun artışı ile ilgilidir. Gentamisin (GEN) (18), amikasin (19) ve sisplatin (20) bu ilaçlardan bazılarıdır.

5. Nefrotoksik Ajanlar

Analjezikler

Aspirin ve diğer NSAİİ, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve asetaminofen üç önemli analjezik sınıfıdır (21). Bu ilaçların toksik etkileri hem akut hem de kronik olabilir. NSAİİ' nin ABY, nefrotik sendrom, hipertansiyon ve papiller nekroza neden olduğu bilinmektedir. NSAİİ' lerin ABY yapmasındaki en önemli sebep böbrekte vazodilatör prostaglandinlerinin sentezinde azalmaya neden olmalarıdır. Konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi, siroz, anestezi, ilerlemiş yaş ve böbrek nakli NSAİİ kaynaklı prerrenal ABY için başta gelen risk faktörleridir. COX-2 inhibitörleri NSAİİ kadar nefrotoksik olmasalar da; çalışmalarda böbrek hasarı yaptıkları gösterilmiştir (16). Asetaminofene bağlı gelişen ABY, akut tübüler nekroz (ATN) oluşması ile karşımıza çıkar ve yaptığı azotemi geri dönüşümlüdür. Böbrek fonksiyonlarında yavaş bir

bozulma görülür. Analjezik nefropatisinden şüphelenildiğinde ilaç hikayesi sorgulanmalıdır. Anemi ve steril piyüri görülebilir. Tedavide ilk yapılacak iş, ilacın bırakılması ve palyatif tedavidir (16, 21) (Tablo 1).

Antibiyotikler

Nefrotoksisiteye en sık yol açan ilaçlar antibiyotiklerdir. Bazı antibiyotikler aşırı duyarlılığa neden olduğu için nefrotoksik olabilirken (penisilin, rifampisin, eritromisin, vankomisin), bazıları direkt nefrotoksik etki göstermekte (aminoglikozidler, sefalosporinler, amfoterisin B), bazıları da böbrekte çökerek nefrotoksisiteye neden olmaktadır. Bu ilaçların kullanımı sonucunda ATN veya akut interstisyel nefrit (AİN) kaynaklı ABY gelişebilir (22, 23) (Tablo 1).

Aminoglikozidler

ATN' ye en fazla antibiyotikler yol açar. İçerisinde amikasin ve GEN gibi sık kullanılan ajanları bulandıran, antimikrobiyal kemoterapide önemli bir yeri olan aminoglikozidler, gram negatif sepsiste hayat kurtarıcıdır (24). Nefrotoksisite ve ototoksisite hayvanlarda ve insanlarda aminoglikozidlerin başlıca iki yan etkisidir (25). Nefrotoksik yan etkiler bütün hastalarda oluşurken, sadece böbrek eşliğinin aşıldığı durumlarda klinik bulgu verir. Aminoglikozidler suda erir ve plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır. Süzülen ilacın bir kısmı tübül hücrelerinin apikal membranından pinositoz ile hücreye alınır ve lizozomlara taşınır. Lizozomal içerik stoplazmaya dağılıncı da mitokondrinin solunum fonksiyonları bozulur ve SOR açığa çıkar. Aminoglikozid nefrotoksisitesi çeşitli böbrek bulgularına neden olabilir. Proksimal tübüler transportun bozulması nedeniyle glukozüri, proteinüri ve aminoasidüri ortaya çıkabilir. Daha sonra serum Cr ve azot değerlerinde yükselme görülebilir. Bu grup ilaçlar içinde nefrotoksisitesi en yüksek ilaç neomisin iken GEN, amikasin ve kanamisin diğer nefrotoksik aminoglikozidlerdir (23).

Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisiteyi önlemek için çeşitli çözüm önerileri sunulmuş ve bazı ajanların kullanılmasıyla toksik etkisinin azaltılabileceği gösterilmiştir. Doz sınırlaması önlemler arasında en klasik yöntemlerdendir. Buradaki amaç bir yandan ilacın kan düzeyini terapötik sınırdan tutmak diğer yandan da bunun için doz düzenlemeleri yapmaktır (22). Deneysel olarak yapılan çalışmalarla, ilaçlara bağlı nefrotoksisitenin bazı ajanlarla azaltılabildiği gösterilmiştir. Sılan ve ark. (26)'ın sıçanlarda GEN ile oluşturdukları nefrotoksisite modelinde, resveratrolun (antioksidan özelliği olan bir fenolik bileşik) lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir.

GEN, aminoglikozidler içerisinde en fazla kullanılan ilaçtır (27). GEN' e bağlı nefrotoksisite ABY olgularının %10-20' sini oluşturmaktadır (28). Ayrıca 7 günden fazla bir süre ile GEN tedavisi alan hastaların %30' unda nefrotoksisiteye dair bazı bulgular görülmekte ve bu da ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır (29). GEN' e bağlı nefrotoksisite kan üre azotu (BUN) ve Cr konsantrasyonlarında artışla beraber şiddetli proksimal

tübüler nekrozla karakterizedir (30). Sebebi henüz tam olarak açıklanamamış olsa da böbrekteki GEN toksisitesinin artmış SOR üretimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (31). GEN' e bağlı böbrek toksisitesinin melatonin (32), vitamin E, süperoksit dismutaz (SOD) (33) ve lipoik asid (34) ile azaltılabildiği gösterilmiştir. Araştırma grubumuz tarafından yapılan daha önceki çalışmalarda farklı ajanların nefrotoksisite üzerindeki koruyucu etkileri deneysel olarak araştırılmıştır. Şöyle ki; Kafeik asid fenetil ester (KAFFE), bal arılarının ürettiği bir madde olan propolisin aktif bir bileşendir. GEN' e bağlı nefrotoksisitedeki etkinliğine dair ilk çalışma (35) grubumuz tarafından yapılmıştır. Potent bir antioksidan, serbest radikal süpürücü ve antiinflamatuvar özellikleri ile nefrotoksisitede kullanılabileceği hipotezi geliştirilmiştir. Bu amaçla düzenlenen GEN' e bağlı nefrotoksisite modelinde böbrekte, malondialdehid (MDA), nitrik oksit (NO) üretimi, SOD ve katalaz (KAT) aktiviteleri, GSH içeriği, Cr ve BUN düzeylerine bakılmıştır. Ayrıca böbrekler morfolojik olarak da incelenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece GEN uygulanan grupta böbrekte MDA düzeyinin ve NO oluşumunun arttığı, SOD ve KAT aktivitelerinin ve GSH içeriğinin ise azaldığı gösterilmiştir. GEN+KAFFE grubunda, sadece GEN uygulanan gruba göre bu sonuçların anlamlı bir şekilde düzeldiği gösterilmiştir. Serum BUN ve Cr düzeyinin nefrotoksisiteden dolayı anlamlı bir şekilde artmış olduğu ve KAFFE uygulanan grupta bu düzeylerin anlamlı olarak azalmış olduğu gösterilmiştir. Morfolojik değişiklikler incelendiğinde ise GEN uygulanan grupta böbrekte ATN oluştuğu, KAFFE uygulanması ile böbrek hasarının azaldığı belirtilmiştir. Hem biyokimyasal hem de histopatolojik sonuçlar neticesinde, KAFFE' nin GEN' e bağlı böbrek hasarını azalttığı daha önceki bu çalışmamızda gösterilmiştir. Aminoguanidin (AG) bilinen bir diğer antioksidan ajandır. Polat ve ark. (36)' in GEN' e bağlı ABY' de AG' nin koruyucu rolünü araştırdığı bir başka çalışmada GEN (100 mg/kg)' in böbrekte MDA ve NO düzeylerini artırdığı, GSH-Px, SOD, KAT aktivitelerini ve GSH içeriğini ise azalttığı görülmüştür. AG (100 mg/kg) ile tedavi edilen grupta tüm bu parametrelerde anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Oksidatif stresin bir habercisi olan protein kinaz C' ye karşı kullanılan bir inhibitör madde olan chelerythrin' in de GEN' e bağlı nefrotoksisitede koruyucu bir madde olduğu daha önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir (19).

SOR oluşumu ve iNOS üretimi diğer aminoglikozidlerde olduğu gibi amikasin' e bağlı nefrotoksisitede de en önemli nedendir. Selektif bir iNOS inhibitörü ve etkili bir antioksidan ajan olan AG' nin amikasin'e bağlı nefrotoksisitedeki etkinliğini araştırdığımız bir çalışmamızda (37), amikasin (1.2 mg/kg) uygulanmasıyla artan MDA düzeyi, azalan GSH içeriği ve artan BUN düzeyi, AG (200 mg/kg) uygulanması ile anlamlı bir şekilde düzelmiştir. Morfolojik incelemelerde ise amikasin ile oluşan glomerüler ve tübüler epitelyum değişiklikleri ve interstisyel ödem, AG uygulanması ile azalmış olarak bulunmuştur. Çok güçlü bir antioksidan ve serbest radikal süpürücü ajan olan melatonin ile ilgili daha önce yaptığımız bir başka

çalışmamızda da AG ve KAFFE gibi melatoninin de amikasin'e bağlı nefrotoksisitede koruyucu bir ajan olarak kullanılabileceği göstermiştir (19).

Amfoterisin B

Hayatı tehdit eden mantar sepsislerinde amfoterisin B, hala en etkili tedavi yöntemidir (38). Fakat amfoterisin B' nin en ciddi toksik etkisi böbrekler üzerinde görülür. Amfoterisin B uygulanan hastaların büyük çoğunluğunda böbrekle ilgili bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Bu bozukluklar arasında azotemi, tübüler nekroz GFH' deki azalma sayılabilir (23). Amfoterisin B ile ilgili en önemli risk faktörlerinden biri ilacın uygulanış dozudur. Doz arttıkça böbrek hasarı da artmaktadır. Sıvı replasmanı, hasarı azaltmada kullanılan önemli bir yöntemdir (38) (Tablo 1).

ADE İnhibitörleri ve AT₁ reseptör Blokörleri

ADE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliğinde, diyabetik nefropati ve proteinürik nefropatilerde kullanılan bir bakıma iki ucu keskin bıçak gibidirler. Böbrek yetmezliği olan hastalarda (iki taraflı renal arter stenozu, tek böbreği olup aynı zamanda renal arter stenozu, diüretiklere ya da diyareye bağlı sıvı kayıpları gibi durumlarda) bu ilaçlar fonksiyonel ABY'ye neden olmaktadır. ADE inhibitörleri ile karşılaştırınca AT₁ reseptör blokörlerinin genel yan tesirleri daha azdır. ADE inhibitörlerinin aksine, bradikininler veya nörokininler gibi vazodilatör kinin peptitlerle etkileşmez. Bundan dolayı ADE inhibitörlerinin nispeten sık görülen öksürük yapıcı etkilerini göstermemesi avantaj olarak kabul edilse de; ancak bu grup ilaçların da özellikle böbrek yetmezlikli hastalarda risk oluşturduğunu unutmamak gerekir (39). Diğer risk faktörleri hipovolemi, beraberinde diüretik kullanımı ve böbrek yetmezliğidir. Bu riskleri azaltmak için hastaların sıvı kontrolleri düzenli yapılmalıdır. İlaça düşük dozlarla başlanılmalı, kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarına bakılarak doz ayarlamaları yapılmalıdır (16) (Tablo 1).

Antineoplastikler

Kanser hastalarında tedavi edici ajanların bulunması ve gelişmesi ile mortalite ve morbidite oranları önemli ölçüde azalmıştır. Ama kullanılan sitotoksik ilaçlar nedeniyle ve bu ilaçlara bağlı olarak artan yaşam süreleri, hastaların ilaçlara bağlı yan etkilerle daha fazla karşılaşmalarını beraberinde getirmektedir. Kemoterapi ilaçları böbrekte başlıca proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere nefronun üç ana bölümünde de hasara ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı GFH' de azalma, serum Cr ve idrar protein/Cr oranında artma görülür. Antineoplastik ilaca bağlı toksik bileşiklerin nötralize edilmesi ve hidrasyon gibi destekleyici tedavilerle böbrek toksisitesi önenebilir (40).

Sisplatin akciğer, over, testis, mesane ve baş-boyun kanserleri gibi geniş spektrumda kullanılan bir antineoplastik ilaçtır. Bu ilacın en önemli yan etkilerinden biri nefrotoksisitedir. Tam mekanizması bilinmemekle

beraber sisplatin nefrotoksisitesinde SOR' un rolü olduğuna dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. KAFE, vitamin E, vitamin C ve melatonin gibi bazı antioksidan ajanların deney hayvanları üzerinde oluşturulan sisplatinle bağlı nefrotoksisitedeki etkinlikleri araştırılmıştır. Sisplatinin nefrotoksik etkisi daha çok tübüler nekroz ve interstisyel nefrit ile ilişkilidir (Tablo 1). Daha önce yaptığımız bir çalışmada (20) sisplatinle bağlı nefrotoksisitede, pineal bezin ana hormonu olan, serbest radikal süpürücü ve antioksidan özellikleri iyi bilinen melatoninin etkinliği araştırılmıştır. Pneaektomize ve non-pinealektomize hayvanların kullanıldığı çalışmada, pinealektomi yapılmayan grupta bazı hayvanlara sisplatin (5 mg/kg), bazılarında da sisplatinle beraber melatonin (4 mg/kg) uygulanmıştır. Pinealektomi yapılan grupta da bazı hayvanlara sadece sisplatin, bazılarında da sisplatinle beraber melatonin verilmiş ve böbrek MDA düzeyleri, BUN ve Cr değerlerindeki değişimler incelenmiştir. Sisplatinin tüm hayvanlarda MDA düzeylerini arttırdığı görülmüştür. Pinealektomi yapılan grupta ise hasar parametreleri daha yüksek bulunmuş ve melatonin uygulanması tüm bu değerleri anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Sonuçlar, melatoninin hem fizyolojik,

hem de farmakolojik konsantrasyonlarının sisplatinle bağlı nefrotoksisiteyi istatistiksel anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir.

Sonuç olarak böbreklerimiz, nefrotoksik potansiyeli olan birçok maddeye karşı zayıf bir savunmaya sahiptir. Bazen reçete edilen bir ilaç nefrotoksik özellik gösterebilirken, maruziyet bazen de gıdalarla oluşabilmektedir. Bu nefrotoksinlerle oluşan hasar ABY, KBY, nefrotik sendrom ve tübüler fonksiyon bozukluğu gibi durumlarla sonuçlanabilir. Tedavi planı, ajanın toksisiteyi oluşturma şekline bağlıdır. Bazı ajanların böbrekteki toksik etkisi oksitadif stres ortamı oluşturarak gerçekleşmektedir. Deneysel koşullarda antioksidan tedavinin toksik ajanlara karşı oluşabilecek muhtemel hasarı azalttığı gösterilmiştir. Dünya genelinde artan yaşlı nüfusunun, komorbid problemler nedeniyle tedavi edilenlerin veya birden fazla ilaç kullananların, ilaca bağlı nefrotoksisiteden korunması ya da maruziyetin azaltılması için gelecekte yapılacak ileri çalışmalarla nefrotoksisite patofizyolojisi hakkında daha detaylı bilgiler elde edilebilir ve bu alanda kullanılan ajanların etkileri tam olarak açıklanabilir.

Kaynaklar

- Pfaller W, Gstraunthaler G. Nephrotoxicity testing in vitro-- what we know and what we need to know. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 559-569.
- Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1275-1283.
- Brady HR, Brenner BM. Acute Renal Failure. *Harrison's Principles of Internal Medicine 13th Ed. Vol.2, (Eds) Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. New York, St. Louis, San Francisco, Colorado Springs, Auckland, Bogota.*
- Guder WG, Morel F. Biochemical characterization of individual nephron segments. In: *Handbook of Physiology. Section 8: Renal Physiology, London, 1992.*
- Jones DP. Renal metabolism during normoxia, hypoxia and ischemic injury. *Annu Rev Physiol* 1988; 48: 33-50.
- McFarlane M, Foster RJ, Gibson GG, et al. Cysteine conjugate f3-lyase of rat kidney cytosol: characterisation, immunocytochemical localization, and correlation with hexachlorobutadiene nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98: 185-197.
- Elseviers MM, DeBroe ME. Analgesic nephropathy: Is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use? *Drug Saf* 1999; 20: 15-24.
- Rougier F, Ducher M, Maurin M, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 493-500.
- Lamieire NH, Flombaum CD, Moreau D, et al. Acute renal failure in cancer patients. *Ann of Med* 2005; 37: 13-25.
- Briguori C, Colombo A, Airoidi F, et al. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: Impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2005; 68: 2250-2255.
- Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: Environmental chemicals. *Semin Nephrol* 2003; 23: 500-508.
- Leblanc M, Kellum JA, Gibney RT, et al. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 533-536.
- Kaufman J, Dhakal M, Patel B, et al. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 191-198.
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
- Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 531-537.
- Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 289-90.
- Parlakpınar H, Örum MH, Acet A. Kafeik Asit Fenetil Ester (KAFE) ve Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon (Mİ/R) Hasarı. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2012; 1: 10-5.
- Parlakpınar H, Tasdemir S, Polat A, et al. Protective effect of chelerythrine on gentamicin-induced Nephrotoxicity. *Cell Biochem Funct* 2006; 24: 41-48.
- Parlakpınar H, Ozer MK, Sahna E, et al. Amikacin-induced acute renal injury in rats: protective role of melatonin *J Pineal Res* 2003; 35: 85-90.
- Parlakpınar H, Sahna E, Ozer MK, et al. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury. *J. Pineal Res* 2002; 33: 161-166.
- Buckalew VM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *A Primer on Kidney Diseases. San Diego, 1998.*

22. Şimşek ŞA. Antimikrobiklerin böbreğe istenmeyen etkileri. Klinik Dergisi 1991; 4: 114-119.
23. Ecder ST. Antibiyotik nefrotoksisitesi. ANKEM Dergisi 1998; 12: 366-368.
24. Appel GB, Neu HC. Gentamicin in 1978. Ann Intern Med 1978; 89: 528-538.
25. Hottendorf GH. Comparative ototoxicity (cats) and nephrotoxicity (rats) of amikacin and gentamicin. Am J Med 1977; 61: 97-104.
26. Silan C, Uzun O, Ustundag C, et al. Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats Ameliorated and Healing Effects of Resveratrol. Biol Pharm Bull 2007; 30: 79-83.
27. Reiter RJ, Tan D, Sainz RM, et al. Melatonin reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. J Pharm Pharmacol 2002; 5: 1299-1321.
28. Erdem A, Gundogan NU, Usubutun A, et al. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1175-1182.
29. Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. Free Radic Biol Med 2000; 29: 602-611.
30. Smetana S, Khalef S, Nitsan Z, et al. Enhanced urinary trypsin inhibitory activity in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Clin Chim Acta 1988; 76: 333-342.
31. Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Rikabi AC, et al. Protective effects of oral Arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Pharmacol Res 2002; 46: 445-451.
32. Ozbek E, Turkoz Y, Sahn E, et al. Melatonin administration prevents the nephrotoxicity induced by gentamicin. BJU Int 2000; 85: 742-746.
33. Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, et al. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. Free Radic Biol Med 2000; 29: 602-611.
34. Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Rikabi AC, et al. Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Pharmacol Res 2002; 46: 445-451.
35. Parlakpınar H, Tasdemir S, Polat A, et al. Protective role of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats Toxicology 2005; 207: 169-177.
36. Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S, et al. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. Acta histochemica 2006; 108: 365-371.
37. Parlakpınar H, Koc M, Polat A, et al. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by amikacin in rats. Urol Res 2004; 32: 278-282.
38. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment: a review on the use of sodium supplementation. Arch Intern Med 1988; 148: 2389-2396.
39. Fraune C, Lange S, Krebs C, et al. AT₁ antagonism and renin inhibition in mice: pivotal role of targeting angiotensin II in chronic kidney disease. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 303: 1037-1048.
40. Erkurt MA, Kuku İ, Kaya E, et al. Kanser Kemoterapisi ve Böbrek. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009; 16: 63-68.