

İskemik ve Toksik Akut Tübüler Nekroz Patofizyolojisi

Pathophysiology of Ischemic and Toxic Tubular Necrosis

Mehmet Koç¹, Hakkı Arıkan¹, Zekaver Odabaşı², Emel Akoğlu¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İstanbul

2006;15 (Ek / Supplement 1) 13-24

Akut böbrek yetmezliği (ABY) böbrek fonksiyonlarında kısa süre içinde izlenen bozulma ile karakterize bir tablo olup, günümüzde de mortalite oranlarında geçmiş yıllara kıyasla belirgin bir düzelmeye sağlanamamıştır. Bu nedenle patofizyolojisinin anlaşılması ve patogenezine yönelik tedavilerin geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

İskemik ve toksik sebepler ABY'nin en sık sebepleri olmaya devam etmektedir ve bu rakamlar iskemik akut tübüler nekroz (ATN) için %50, toksik ATN için de %35 olarak rapor edilmektedir (1). Hastanede gelişen ABY'ler arasında ATN %45 ve prerenal ABY %21 oranında yer tutmaktadır (2). Özellikle hastanede yatan hastalarda izlenen iskemik ABY, çoklu organ yetmezliği ve sepsis tablosu ile birlikte bulunur.

İskemik ATN Patofizyolojisi

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki iskemik hasar ABY'nin oluşmasında ve devam etmesindeki tek faktör değildir. Çoğu zaman iskemik hasar kısa süreli olsa bile ABY tablosu gelişmekte ve uzunca bir süre de devam edebilmektedir. Bu bölümde ilk olarak iskeminin tetiklediği (vasküler reaktivite, endotel ve tübül hasarı) olayları ve ardından gelişen endotel ve tübül hasarının tetiklediği inflamatuvar olayları tartışmayı planladık.

ATN gelişen hastaların böbrek dokuları morfolojik olarak incelendiğinde, nekrozun çoğunlukla olmadığı ya da fokal olduğu belirtilmiştir. Patolojik kesitler-

de tübül epitel hücrelerinin döküldüğü ve bu dökülmelerden dolayı tübül bazal membranlarında yer yer boş alanların olduğu rapor edilmiştir (3). Nekroz olmaksızın da ölümcül olmayan hasara (subletal hasar) bağlı akut tübüler nekroz (ATN) tablosu gelişebilir.

İskemik hasar sırasında gelişen hücre içi bir dizi metabolik olay çeşitli şekillerde hücre ölümüne sebep olur. Bu değişiklikler arasında ATP eksikliği, hücre içi pH değişiklikleri, intraselüler kalsiyum miktarının artması, serbest radikallerin artması, apoptozis gibi değişiklikler yer alır.

ABY vakalarının önemli bir kısmında prerenal ABY söz konusudur. Prerenal faktörlere kısa sürede müdahale edilirse ölümcül olmayan hasarın, apoptozisin veya nekrozun gelişmesi önenebilir.

Prerenal ABY gelişmesinde kanama, gastrointestinal kayıplar, böbreklerden kayıp, ciltten kayıp, üçüncü boşluğa kaçak gibi intravasküler sıvı kaybı (4), azalmış kardiyak debi, sistemik vazodilatasyon (sepsiste olduğu gibi), renal vazodilatasyon, farmakolojik ilaçlar (ACE gibi) rol oynamaktadır.

Prerenal Faktörlerin ATN Patogenezindeki Rolü

İskemik hasar daha çok proksimal tübülün S3 segmenti boyunca gelişmektedir. Bu segment, kanlanmanın daha az olduğu dış medullada yerleşmiştir ve proksimal tübülün bu kısmı metabolik olarak çok aktif olduğundan, enerji eksikliğine kısa sürede duyarlı hale gelmektedir. Çıkan Henle kulpu da bu bölgede yerleşmiş olmasına karşın, tübülün bu kısmında glikoliz yolu ile ATP sentezi mümkün olduğundan, iskemik hasar bu bölgede S3 segmentinde olduğu kadar izlenmez. Tübüler hasarın boyutları çoğu zaman nekrozdan çok subletal hasar şeklindedir.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mehmet Koç
Marmara Üniversitesi Hastanesi Nefroloji Bilim Dalı
Tophanelioğlu Cad. No:13/15, İstanbul
E-posta: drmkoc@yahoo.com

Preglomerüler vazokonstriksiyon GFR'nin azalmasındaki en önemli sebep olarak gözükmektedir (5). Kalp debisinin azalması, hipovolemi ve sistemik vazodilatasyon baroreseptörleri aktive eder. Nöro-hormonal cevabın uyarılması ile renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) aktive olur. Sempatik sinir sistemi de aktive olur ve vazopresin salgılanması artar. Aferent ve eferent arteriyollerde vasküler rezistans artar. Glomerüler plazma akımı %30-50 oranında azalır. Katekolaminlerin, anjiyotensin II'nin (AT-II) ve endotelinin seviyeleri artar (6). Bunun sonucunda vazokonstriksiyon gelişir. Vazokonstriksiyonun erken döneminde kompensatuar mekanizmalar da aktive olur. Başlangıçta, lokal miyenterik refleks, AT-II ve prostaglandin sentezi ile renal kan akımı kompanse edilir (4). Nitrik oksidin (NO) vazodilatör etkisinin yanı sıra endotelinin etkilerini azaltıcı etkisi de vardır (7).

Preglomerüler sebepler sonucu makula densaya ulaşan solütlerin miktarının artması ile "tübüloglomerüler feedback" mekanizması da aktive olur ve bu aktivasyon da vazokonstriksiyonun devam etmesine sebep olur. Distal nefrona gelen sodyum miktarındaki artış, proksimal tübül sıkı bağlaçlarının (tight junctions) bozulması ve normalde apikal membranda daha yoğun olması gereken $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz transport kanalının yer değiştirmesi sonucu sodyumun geri emilememesi ile açıklanmaktadır (8,9). İskemik böbrekte vazokonstriktör maddelerin etkisine karşı aşırı bir hassasiyet ve vazodilatör maddelerin etkisine karşı da bir direnç söz konusudur (10). Oksijenlenmenin bozulması ile artan intraselüler kalsiyum birikiminin aferent arteriyollerdeki direnç artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Kalsiyum kanal blokerlerinin kaybolan otoregülasyonu düzeltmesi ve renal sinir inervasyonuna olan sensitiviteyi azaltması bir kanıt olarak sunulmaktadır (12). Ayrıca intraselüler kalsiyum intraselüler proteazları ve fosfolipazları da aktive ederek hücre nekrozuna sebep olur. Hipoksinin devamı ve ileride de anlatılacak mekanizmaların da katkısıyla gelişen hasar nedeniyle vazokonstriksiyon ve buna bağlı iskemi kısır döngü şeklinde devam eder.

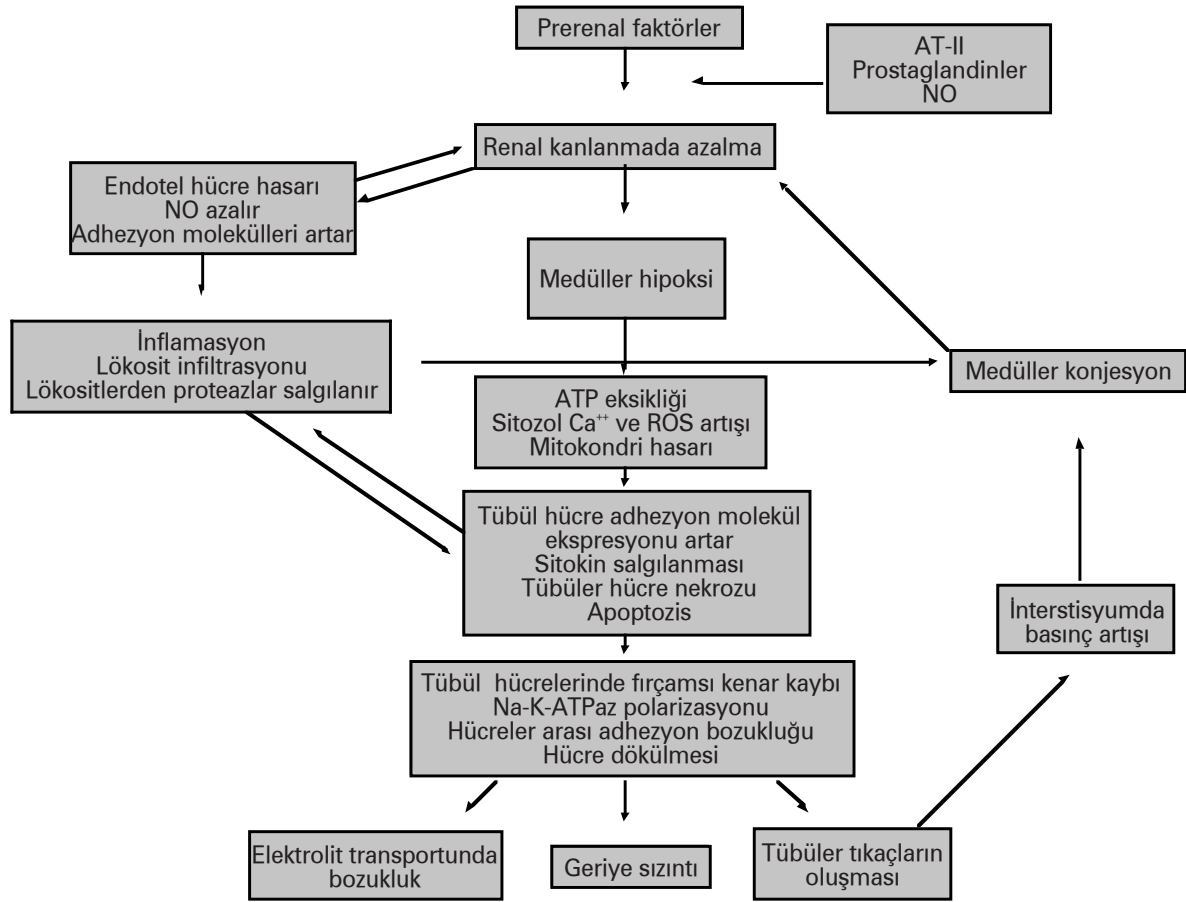
Renal İskemi ve Endotel Hasarı

Hipoksinin devam etmesi ve inflamatuvar cevap ABY'nin uzama (ekstansiyon) fazında rol oynamaktadır. Her iki olay da medullanın dış kısmında yer almaktadır. Normal fizyolojik şartlarda oksijen basıncı korteksten medullaya doğru inildikçe azalmaktadır.

Akut tübüler nekrozun başlangıcındaki iskemik olay düzelse bile kan akımı bozuklukları ATN geliştikten sonra da devam etmektedir. Reperfüzyon sırasında kan akımında %40-50 oranında azalma devam eder (6). Kan akımındaki bu azalma tam açıklanamamakla birlikte endojen vazokonstriktörlere karşı antagonistler kullanıldığı zaman kan akımının düzeldiğine dair bulgular rapor edilmiştir (13). Hayvan modellerinde endotel geçirgenliğinin iskemik ABY sonrasında arttığı bilinmektedir (14). Gelişen interstisyel ödem kan akımını, medulladaki damarlara bası uygulayarak daha da bozabilmektedir (15). Plazmanın damar dışına kaçışı sonrası hemokonsantrasyon gelişir ve dolaşım daha da bozulur. Bu durum lökositlerin endotel hücreleri ile karşılaşması olasılığını artırmaktadır. Eritrositler ve lökositlerin medullada biriktikleri deney hayvanlarında gösterilmiştir (16). Endotel hücrelerinde P ve E selektin ekspresyonu arttığından (17), lökositlerin endotel hücrelerine adhezyonu artar. Aynı şekilde interselüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1) ekspresyonu da artmaktadır. ICAM-1'e karşı antikorlarının kullanılması ile iskemiden korunulması, adhezyon moleküllerinin ATN gelişimindeki rolünü göstermektedir (18). Hasarlı endotel hücrelerinin nitrik oksit salgılamaları da bozulmaktadır. Bu olayları takiben lökosit adhezyonu ve infiltrasyonu ile vazokonstriksiyon ve lokal kan akımındaki azalma (konjesyon) bir kısır döngü halinde devam eder. Sonuçta GFR'de azalma ile birlikte subletal hasardan apoptozise ve nekroza kadar gidebilen bir tablo gelişir (Şekil 1).

Tübüler Hasar ve Tübüler Hasarın ATN'de Rolü

İskemik böbrekte gelişen çeşitli tübüler hasarlar da ATN gelişiminde ve ATN'nin sürmesinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda bazolateral yerleşimli $\text{Na}^+\text{/K}^+$ -ATPaz transportörünün apikal yerleşimli hale geldiği gösterilmiştir (19). Hücrelerde aktin-hücre iskeleti yapısında da bozulma izlenir (20). Bu bozulma kan akımındaki değişikliklerde de rol oynamaktadır. Hipoksi sırasında intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artışına bağlı kalpain aktivitesi artış gösterir (21). İskemik renal hasar sırasında da spektin ve ankirin gibi aktin bağlayıcı proteinlerin bazolateral membrandan sitoplazmaya yöneldiği ve sonra da bu proteinlerin yıkımının arttığı tespit edilmiştir (21,22). Tübüler hücrelerde izlenen bu değişiklikler proksimal tübül hücrelerinin fırçamsı kenarlarının (brush border) ve hücrelerin bazal membrandan



Şekil 1. İskemik ve tübüler ATN patogenezinde rol oynayan faktörlerin şematik görünümü.

koparak tübül lümenine dökülmesine ve tübül lümeninde tıkanmaya sebep olur (Şekil 1). Mikrodiseksiyon tekniği ile yapılan çalışmalarda distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda tıkaçıcı silendirlerin varlığı gösterilmiştir (23). Bu silendirlerin yapısında Tamm-Horsfall proteinleri bulunmaktadır ve distal nefronda bulunan yüksek sodyum konsantrasyonları bu proteinin monomerik halden polimerik hale gelmesine katkıda bulunmaktadır (24). Tübül tıkanması sonucu net transglomerüler kapiller basıncı azalır ve bunun sonucunda GFR de azalır (25). Tübül lümenine dökülen canlı epitel hücrelerinin integrinler aracılığı ile birbirlerine yapışarak da tıkanmaya yol açtıkları gösterilmiştir (26).

Tübüler Hasar Gelişiminde Diğer Metabolik Mekanizmalar

Tübüler hasar gelişimindeki bir diğer mekanizma da oksidatif strestir. Özellikle proksimal tübül

hücrelerinin metabolik açıdan yoğun olmaları, ATN sırasında mitokondriyal hasar ve intrasitoplazmik kalsiyum artışı nedeniyle oksidatif moleküller fazla miktarlarda oluşur. Hücre hasarı sırasında oluşan süperoksitten yoğun miktarlarda hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit normalde su molekülüne çevrilebildiği halde hasarlı hücrelerde hidroksil radikallerine de dönüşebilir. Oluşan hidroksi radikalleri gibi reaktif oksijen türevleri (ROS) lipid peroksidasyonuna sebep olarak, hücre proteinlerini okside ederek, plazma ve mitokondri membranını bozarak ve DNA'ya hasar vererek hücre zedelenmesine sebep olur. Ksantin-oksidad, N-asetilsistein gibi antioksidanların kullanımı ile ATN'nin şiddetinin azalabilmesi de oksidatif stresin ATN patogenezindeki rolünü desteklemektedir (27).

ATN sırasında hücre içi metabolik olaylarda da değişiklikler izlenebilir ya da bir dizi metabolik yo-

lak aktive olabilir. Bunlardan biri hem oksijenaz (HO) enzimidir. Böbrek dokusu oksidasyon işleminin en yoğun olduğu organlardan biri olması nedeniyle oksidatif hasara karşı da son derece duyarlı bir organdır. Yapılan çalışmalar oksidatif stres sırasında HO enziminin indüklendiğini göstermiştir. Hem oksijenaz enzimi toksik olan hem proteinini parçalayarak koruyucu etki gösterebilmektedir. Bu reaksiyon sırasında ortaya çıkan biliverdin ve karbon monoksitin hücreler üzerinde koruyucu etkileri vardır. Böbrek dokusuna has bir şekilde HO-1 enzimin indükleyen kalay klorür (SnCl_2) verilerek yapılan deneylerde hücre hasarının daha az olduğu ve serum kreatinin düzeylerinin de daha düşük olduğu saptanmıştır (28). Ayrıca HO-1 tarafından üretilen karbon monoksit endotel hücrelerinde apoptozisi önlemektedir (29).

İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) da tübüler hasarın gelişmesine katkıda bulunabilmektedir. Hipoksi iNOS protein düzeyleri (30) ve NO seviyeleri artmaktadır (31). Salgılanan NO'nun oksijen radikalleri ile uzaklaştırılması sırasında oluşan peroksinitrit tübül hasarına yol açmaktadır (32). iNOS blokajı sağlandığında ise lökosit infiltrasyonu ve iskemi-reperfüzyon hasarı engellenebilmektedir (33).

Lipopolisakkaridin (LPS) sebep olduğu endotoksemiye bağlı ABY'de de iskemik olaylar ATN gelişmesinde aynı şekilde rol alırlar (34). LPS'ye bağlı ABY gelişiminde NO'nun rolü tam olarak netleştirilmemekle birlikte, hemodinamik değişikliklere bağlı olarak renal kan akımını, böbrek içi hemodinamikleri ve glomerüler filtrasyon hızını (GFR) etkilediği gösterilmiştir (35). Ayrıca, sitokinler de iNOS aktivitesini indükleyerek NO sentezini artırır (34). Hemodinamik etkilerinin yanı sıra NO reaktif nitrojen türevlerinin (peroksinitrit) de oluşmasına katkıda bulunarak sitotoksik etki gösterebilir (36,37).

İnflamasyon ve ATN

Yukarıda tübüler epitel hücrelerde gelişen değişikliklerden bahsedilmişti. Bu kısımda da belirtileceği üzere, ATN'nin ilerleme (ekstansiyon) fazının gelişmesinde ve ilerlemesinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. İskemik ATN'de de inflamasyonu başlatan en önemli basamak, tübüler hasar sonucu tübül hücrelerinden inflamasyonu tetikleyen tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL-6, IL-1 α , ve TGF- β gibi sitokinlerle, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), interlökin-8 (IL-8) ve RANTES gibi kemokinlerin

salgılanmasıdır (38). Ayrıca tübül hücreleri iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini eksprese ederler (39). İskemik-reperfüzyon hasarı sırasında komplement sistemi de aktive olur ve lökotrienler ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi faktörler de salgılanır. Bu faktörler nötrofillerin hasar bölgesine taşınmalarına yardımcı olur. Bu olaylar gelişirken, yukarıda belirtildiği gibi, endotel hücreleri de aktive olur ve endotel hücreleri üzerinde integrinler eksprese edilmeye başlanır. Endotel ve lökositler arasındaki adhezyon sonrası lökositler hasarlı bölgeyi infiltre ederler. Kemokinler, reaktif oksijen türevleri (ROS) ve IL-1, TNF- α gibi sitokinler de lökositleri bu bölgeye çekerler (40,41).

Son yıllarda yapılan çalışmalar iskemi-reperfüzyon hasarında T hücrelerinin önemli rolü olduğunu göstermiştir. Yapılan hayvan deneylerinde böbrek dokularının T hücreleri tarafından infiltre edildiği gösterilmiştir (42). T hücre fonksiyonları bozuk olan farelerde iskemik hasar daha az gelişmekte ve gelişen hasar CD4⁺ hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir. CD4⁺ hücre bulundurmayan fare modellerinde iskemi-reperfüzyon hasarından korunulduğu bildirilmiştir (43). CD11/CD18 ve ICAM-1 bilindiği üzere T-hücre adhezyonunu artırmaktadır. CD11/CD18 aktiviteleri engellendiğinde lökosit birikimi ve ATN şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (44,45). T hücrelerini uyaran CD28-B7 yolağının CTLA-4g veya B7'ye karşı oluşturulan monoklonal antikolar ile bloke edilmesi, farelerde iskemiye bağlı ATN'nin şiddetini azalmaktadır (46). Hasarlı bölgeye infiltre olan lökositler ROS, miyeloperoksidaz, elastaz, lökotrienler gibi enzimlerin salgılanmasına sebep olarak iskemik dokuda direkt hasara sebep olurlar. Bu sırada vazokonstriksiyonda da artış izlenir (47).

Apoptozis ve ATN

ATN'de izlenen hücre ölümünden sorumlu bir mekanizma da apoptozistir. Apoptozis programlı hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır ve enerji gerektiren bir dizi metabolik reaksiyonlar sonucu gelişir. ATN gelişiminde rol oynayan faktörlerden ve mekanizmalardan hipoksi (48), iskemi ve reperfüzyon hasarı, oksidatif stres, salgılanan sitokinlerden tümör nekroz faktör- α ve transforme edici büyüme faktörü- β ve hücreler arasında adhezyonun kaybı apoptozise sebep olan faktörler arasındadır (27). İskemik-reperfüzyon hasarı uygulanan tek böbrekli hayvan modellerinde guanozin trifosfat (GTP) kay-

bına bağlı olarak apoptozis geliştiği, intraperitoneal GTP verilmesi ile de renal medulladaki apoptotik hücrelerin sayıca azaldığı ve hasarın da daha az olduğu gösterilmiştir (49). Son zamanlarda kaspaz enzimlerinin LPS'ye bağlı ABY'de sorumlu faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. Bu enzimlerin inhibisyonu ile apoptozisin ve LPS'ye bağlı ABY'nin önlenemediği gösterilmiştir (50). Benzer şekilde kaspaz-1 enzimini taşımayan farelerde ABY gelişiminin daha az veya hafif olduğu rapor edilmiştir (51). Kaspaz enzimlerinin aktive olmasında ve apoptozis gelişiminde proinflamatuvar sitokinler (52) ve NO da rol oynamaktadır (37,53).

Akut tübüler nekroz gelişiminin önemli sebeplerinden biri de sepsistir. Sepsise bağlı ATN'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, renal kanlanmada azalma temel olaylardan biridir. Şu ana kadar iskemik ATN patofizyolojisinde bahsedilen faktörler sepsise bağlı ATN'de de rol oynamaktadır. Bu, hastalarda hipotansiyon olmadan da ABY gelişebilmesi nedeniyle inflamasyonun daha fazla rol alabileceğini düşündürmektedir. TNF- α gibi sitokinlerin ve lipopolisakaridin apoptozis yoluyla ATN gelişmesinde rol oynadığı rapor edilmiştir (54).

Sonuç olarak ATN gelişiminde ve idamesinde hemodinamik faktörlerin yanı sıra inflamasyon, ROS, apoptozis, NO gibi faktörler de önemli rol oynarlar. Bu faktörlerin rollerinin daha iyi belirlenebilmesi ile gelecekte daha etkili tedavilerin klinikte kullanımı mümkün olabilecektir.

Toksik Nefropati Patofizyolojisi

Bu bölümde tübüler toksisiteye en sık olarak sebep olan bazı ilaçların ve toksik maddelerin renal toksisite patogeneplerinden bahsedilecektir. İskemik ATN patogeneplerinde bahsedilen mekanizmaların çoğunluğu (ROS hasarı, iske-mi-reperfüzyon hasarı sonrası izlenen inflamatuvar cevap, apoptozis, vs.) toksik ATN tablosunun gelişiminde rol oynamaktadır.

Kontrast Madde Nefropatisi

Radyokontrast maddelerin nefrotoksisiteye nasıl sebep oldukları tam olarak belirlenmemekle birlikte, iki temel mekanizmanın rol oynadığı kabul edilmektedir. Birinci mekanizma, kontrast maddelerin vazokonstriksiyona sebep olmalarıdır. Radyokontrast madde verilmesinden kısa süre sonra vazokonstriksiyon geliştiği ve işlemden 48 saat önce kalsiyum kanal blokajı yapılması ile bunun önlen-

diği gösterilmiştir (55). Renal medullayı besleyen damarların vasküler direnci diğer kapillerlere kıyasla yüksektir. Bu nedenle bu damarlarda herhangi bir sebeple kan akımının azalması medullayı iskemiye karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Yapılan çalışmalarda, kontrast maddelerin ozmolaritesinin aksine, vizkozitesinin yoğun olmasının medullaya olan kan akımını belirleyen faktör olduğu tespit edilmiştir. Ancak, ozmolarite ile viskozite arasında lineer olmayan pozitif bir ilişki de bulunmaktadır. Bu varsayım ile yapılan bir çalışmada, izozozmolar kontrast maddesi kullanımı sonrası kan akımı düşük ozmolariteli kontrast maddelere kıyasla daha fazla azalmıştır (56). Tübüllere geçen kontrast madde tübüler sıvının viskozitesini artırarak tübül-lerde tıkanmaya sebep olmaktadır (57). Bunun sonucunda interstisyel basınç artarak kan akımını da azaltabilmektedir (58). Bu mekanizmalarla özellikle medullada hipoksi gelişmektedir. Bir çalışmada, yüksek ozmolariteli kontrast madde verilmesi sonrası medüller pO₂ değeri başlangıç değerlerinin 1/3 düzeylerine inmiştir (59). Radyokontrast madde verilmesi sonrası idrar ve plazma endotelin seviyeleri artmaktadır (60). Ancak bir çalışmada, radyokontrast verilmesinin ardından ET-A ve ET-B reseptör blokajı verilenlerde plasebo alanlara kıyasla serum kreatinin seviyelerindeki yükselme daha fazla bulunmuştur (61). ET-B reseptörünün vazodilatör etkilerinin olması nedeniyle endotelinin olumlu etkilerinin de olabileceği belirtilmektedir (62). Endotelin-A reseptör blokajının ise olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (63).

İkinci mekanizma ise kontrast maddelerin tübüler epitel hücreleri üzerine toksik etkileridir. Kültür ortamlarında yapılan çalışmalarda, hücre çoğalmalarının yavaşladığı, mitokondri enzim aktivitelerinin azaldığı tespit edilmiştir (64). Kontrast nefrotoksitesite gelişimindeki bir diğer mekanizmanın da adozin salgılanmasındaki artış ve adozin reseptörlerinin duyarlılığının artmasına bağlı gelişen vazokonstriksiyon olduğu belirtilmiştir. Özellikle diyabetik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, adozin hassasiyetinin arttığı gözlenmiştir (65). Bir diğer mekanizma da ROS artışıdır. ROS, nitrik oksidi süratle temizlemesi nedeniyle, özellikle diyabetiklerde oksijen kullanımını artırarak ve anjiyotensin-II, tromboksan A₂, endotelin-1, adozin gibi vazokonstriktör maddelerin aktivitelerini düzenleyerek kontrast nefropatisi gelişiminde rol oynuyor olabilir (58).

Sisplatin Bağlı Tübüler Toksikite

Sisplatin diğer organlara kıyasla böbreklerde daha fazla birikir ve tek doz 50-100 mg/m² verilmesinden sonra hastaların yaklaşık %28-36'sı doza bağlı nefrotoksikite geliştirir (66). Sisplatin bağlı tübüler toksikite proksimal tübül S3 segmenti, distal tübül ve toplayıcı tübüllerde izlenir. Sisplatin toksisitesinde iskemik zemin de muhtemelen rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda, gerek insanlarda gerekse ratlarda sisplatin verilmesinden sonraki yaklaşık 3 saat içinde renal plazma akımında ve GFR'de azalma saptanmıştır (67,68).

Ancak, sisplatin bağlı böbrek yetmezliğinde temel mekanizma nekroz ve apoptozistir (69). Sisplatin yapısında bulunan "cis" pozisyonundaki H₂O taşıyan sispaltin, proksimal tübüllerde bulunan DNA molekülü ile reaksiyona girerek DNA hasarına yol açmaktadır. Bunun ardından da tübül epitel hücrelerinde apoptozis veya nekroz gelişmektedir (70,71). Sisplatin toksisitesinde bir diğer mekanizma da inflamasyondur. Farelerde yapılan bir deneyde, nükleer faktör kappa-B aktivasyonu sonrası proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun arttığı ve TNF-alfa aktivasyonunun blokajı ile tübüler hasar skorunun ve lökosit infiltrasyonunun daha az olduğu ve dolayısıyla sisplatin toksisitesinden korunulabileceği gösterilmiştir (72). Yapılan alışmalarda, TNF reseptör tip-2'yi taşımayan farelerde bu reseptörü taşıyan farelere kıyasla apoptozisin ve hücre nekrozunun azaldığı gösterilmiştir (73).

Reaktif oksijen türevlerinin de sisplatin toksisitesinde rolünün olduğu gösterilmiştir. Hücre içerisinde oluşan hidrojen peroksit gibi ROS'lar sitokrom P450 protein yapısını bozarak bu proteinin yapısında bulunan demirin salınımına sebep olurlar (74). Oluşan oksidan maddeler lipid peroksidasyonuna ve DNA hasarına sebep olarak doku hasarına yol açmaktadır (75). Reaktif oksijen türevlerinin oluşumunun önlenmesi sisplatin bağlı sitotoksikite ve apoptozis gelişimini önleyebilmektedir (76). Mitokondri hasarı sonrası ortama çıkan sitokrom-C apoptozisi tetikleyebilmektedir (77). Hücre toksisitesi sırasında ortaya çıkan hem proteini de nitrik oksidi ortamdaki uzaklaştırarak toksitenin artmasına sebep olabilir. Hem oksijenaz (HO) enzimi hem proteinini parçalayarak koruyucu etki gösterebilmektedir. HO-1 enzimi taşımayan farelerde bu enzimi taşıyan farelere kıyasla sisplatin bağlı apoptozisin 3 misli daha az olduğu gösterilmiştir (78).

İfosfamide Bağlı Tübüler Toksikite

İfosfamide bağlı olarak nefrotoksikite gelişimi yaklaşık %10 olarak rapor edilmektedir. Tipik olarak ifosfamid toksisitesi proksimal tübüllerde gelişir ve klinik olarak Fanconi sendromu şeklinde ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda ifosfamidin bir metaboliti olan klorasetaldehid ve akroleinin tübül hücrelerine toksik olduğu gösterilmiştir (79). Tübül epitel hücreleri kullanılarak yapılan *in vitro* alışmalarda, klorasetaldehidin tübül epitel hücrelerine toksik olduğu LDH salınımına ve ATP sentezindeki azalma ile gösterilmiştir. Hücrelerde laktat kullanımı azalmış ve pirüvat birikimi izlenmiştir. Bu birikim pirüvat karboksilaz ve pirüvat dehidrojenaz enzimlerinin inhibisyonuna bağlanmıştır (79).

NSAİİ'ye Bağlı Tübüler Toksikite

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı akut böbrek yetmezliği insidansı oldukça düşüktür. Ancak bu ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle NSAİİ nefrotoksisitesine yaygın olarak rastlanabilmektedir. NSAİİ kullanımına bağlı ABY, interstisyel nefrit veya kronik böbrek yetmezliği zemininde vazokonstriksiyona bağlı prerenal ABY tablosu şeklinde gelişir.

Renal toksikite gelişimi için öngörülen en önemli mekanizmalardan biri böbrek dokusunun hipoksisidir. Salisilatların, mitokondride oksidatif fosforilasyonu bozarak hipoksiye sebep olduğu öne sürülmüştür (80). Prostaglandin sentezinin engellenmesi ile aferent arteriyollerde vazokonstriksiyon gelişmekte ve ATN gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (81). Tuz kaybının olduğu durumlarda ve sıvı eksikliği olduğunda, prostaglandin sentezinin engellenmesi ile renal hasarın artacağı bildirilmiştir (80).

Antibiyotiklere Bağlı Toksikite

Antibiyotikler nefrotoksik etkilerini akut interstisyel nefrite, tübüler hasara ya da akut tübüler nekroza sebep olarak gösterirler. Klinik tablo ise genellikle üre, kreatinin yükselmesi ile birlikte idrar miktarında azalmadır. Bazı antibiyotikler ise proksimal ve distal tübüler hasar yaparak sadece elektrolit ve asit-baz bozukluğu ile toksisiteye sebep olurlar.

Aminoglikozidlere Bağlı ATN

Spektinomisin dışındaki tüm aminoglikozidler direkt olarak renal tübüler ve glomerüler fonksiyonlar üzerine etki ederek nefrotoksikiteye sebep olabi-

lirler. Amino (NH₃) grup sayısı arttıkça ilacın nefrotoksitesite de artmaktadır. Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksitesite insidansı %1-3 arasında rapor edilmekle birlikte, bu oran ilacın kullanıldığı hasta gruplarına ve ilave risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak %10-20'lere çıkabilir. Günde tek doz kullanıldığında, yeterli hidrasyon ve elektrolit desteği sağlandığında toksisite riski oldukça azalmaktadır. Nefrotoksitesite ilacın serum düzeyinden ziyade uzun süre kullanımı (kümülatif) ile ortaya çıkar.

Aminoglikozid nefrotoksitesite patogenezinde temel faktör renal kortekste aminoglikozidlerin toksik miktarlarda depolanmasıdır (82). Aminoglikozidler katyonik moleküller olup proksimal kıvrımlı tübül epitel hücrelerinin fırçalı ve apikal yüzeylerinde bulunan fosfolipid reseptörlerine bağlanarak pinositoz yolu ile hücre içerisine alınırlar. Pinositoz yolu ile hücre içerisine alındıktan sonra lizozomlara ve golgi cisimciklerine yönelirler ve burada yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Bu aşamadan sonra aminoglikozidler aşağıda sıralanan mekanizmalarla proksimal tübül hücre hasarına yol açarak akut tübüler nekroza sebep olurlar:

- Proksimal tübül hücrelerinde protein sentezini ve bir dizi metabolik reaksiyonları engeller (83).
- Hücre içerisinden mitokondriyal fonksiyonları bozarak hücre solunum ve enerji üretimini bozabilirler (84).
- Gentamisin hücre zarı üzerindeki taşıyıcı proteinlerin fonksiyonunu bozduğu (85) ve buna bağlı olarak da hücre membran iyon gradyanının bozulduğu gösterilmiştir (86). İyon gradyanındaki bozulmayı hücre membranı ve mitokondri Na-K pompa fonksiyonlarındaki hasar ve hücre iskemisi izlemektedir (87).
- Gentamisin tübül hücre lizozomlarına ulaşarak lizozomal enzim aktivitelerini azaltabilir (88).

Proksimal tübül hücre hasarının ardından GFR'de azalma izlenir. GFR'deki bu azalmanın glomerüllerin geçirgenliğindeki azalmaya ve tübül içerisine dökülen nekroze epitel hücrelerinin tübüleri tıkaması sonucu artan intrakapsüler hidrostatik basınca bağlı olduğu düşünülmektedir (89).

Amfoterisin-B'ye Bağlı Tübüler Toksikite

Temel olarak amfoterisin-B'ye (AmfoB) bağlı nefrotoksitesite iki mekanizma ile oluşmaktadır: renal vasküler yapılar da vazokonstriksiyon ve doğrudan

renal tübüler epitel hücreleri üzerinde toksik etki.

AmfoB aferent arteriyoller üzerinde direkt vazokonstriktif etki yapar ve sonuçta glomerüler filtrasyon oranı ile tübüler kan akımını azaltabilir. Kan akımındaki azalma direkt olarak doza bağlıdır (90). Nefrotoksik etki genelde total kümülatif 2 gram dozun aşıldığı vakalarda daha sık görülse de, daha düşük kümülatif dozlarda da nefrotoksitesite ortaya çıkabilmektedir. Hatta yapılan bazı hayvan çalışmalarında tek doz sonrası aferent arteriyollerde uzun süreli vazokonstriksiyon ortaya çıkabildiği gösterilmiştir.

AmfoB'nin hücre membranında iyonların geçirgenliğini etkilemesi sebebi ile makula densada sodyum konsantrasyonunu artırarak tübüloglomerüler "feedback" (TGF) mekanizması ile vazokonstriksiyona sebep olduğu düşünülmektedir (91). Ancak, Sawaya ve arkadaşları, tavşanlarda AmfoB infüze edilmesinden sonra tek nefron düzeyinde yaptıkları ölçümlerde hem proksimal tübül hem de distal tübül GFR değerlerinde azalma saptamışlardır. Distal tübül klor konsantrasyonlarında ve Henle kulpunda meydana gelen akım değişikliklerine TGF cevabında herhangi bir değişiklik gösterememişlerdir. Tam tersine, AmfoB'nin kalsiyum kanallarını açıp depolarizasyona sebep olarak direkt vazokonstriksiyona sebep olduğunu göstermişlerdir (90).

Varlam ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında ise AmfoB'nin yaptığı tübüler fonksiyon bozukluğunun epitel hücrelerinde gelişen apoptoza bağlı olduğu gösterilmiştir (92). Apoptozis nekroza göre fizyolojik bir hücre ölümü olup, apoptozis varlığında nekrozda oluşan inflamasyon ve doku fonksiyonlarının kaybı gelişmez. AmfoB toksitesitesinin de geri dönüşlü olması nedeniyle (terapötik doz aralığında kullanıldığında) sıçanlarda AmfoB-D kullanımı sonrası renal dokularda apoptozis varlığı araştırılmıştır (92). Terapötik doz aralığında AmfoB verilen sıçanlarda belli bir süre sonunda proksimal tübüler ve medüller interstisyel hücrelerde belirgin apoptozis olduğu görülmüştür. Distal tübüler hücrelerde nispeten daha az düzeyde tutulum gözlenirken, mezangiyal hücrelerde apoptozis gelişmediği görülmüştür. Terapötik doz aralığının çok üzerindeki dozlarda uygulandığında ise 4 hücre tipinde de belirgin nekroz gösterilmiştir. Sonuçta, en çok hasarın proksimal tübüler hücrelerde olduğu gösterilmiştir. Proksimal tübüler hücrelerdeki apoptozis sonucunda, buradan aşırı

potasyum salınımı da artırıyor ve distal tübüler hücrelerdeki geri emilim düzeyi proksimalden olan aşırı kaybı engelleyemiyor olabilir. Renal hücreler toksik etki ile karşılaştıklarında antioksidan medyatörler (insülin-benzeri büyüme hormonu [IGF], prostaglandinler ve diğer eikosanoidler) salgırlar (93). Mezangiyal hücreler de renal hücreler arasında en fazla IGF-1 üretebilen hücrelerdir ve muhtemelen bu nedenle mezangiyal hücreler IGF-1'in antioksidan etkisi sayesinde AmfoB-D'ye bağlı toksisiteye karşı koyabilmekte ve apoptozise uğramamaktadırlar. AmfoB ile rekombinant insan IGF'si verildiğinde apoptozisin belirgin olarak engellendiği gösterilmiştir. Aynı zamanda bu sıçanlarda nefrotoksisitenin yanında dehidratasyon, hipopotsemi ve kilo kaybı gibi önemli klinik yan etkilerin de engellendiği gösterilmiştir (92).

Pentamidin

Pentamidin kullanımı ile hiperkalemi ve akut böbrek yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir (94). Pentamidine bağlı nefrotoksisitenin mekanizması bilinmemekle birlikte, direkt tübüler toksisiteye bağlı olduğu düşünülmektedir.

Trimetoprim

Trimetoprime bağlı olarak gelişmiş nefrotoksisite bildirilmemekle birlikte, trimetoprimin kreatinin sekresyonunu engelleyerek kreatinin seviyelerini yükselttiği rapor edilmiştir (95).

Siklosporin ve Takrolimus Bağı Tübüler Toksikite

Her iki ilaç da akut ve kronik olmak üzere iki farklı tipte nefrotoksisiteye neden olur. Klasik olarak ATN morfolojik bulgularını siklosporin toksisitesinde izlemek çok olası değildir. Akut nefrotoksisitenin takrolimusla daha az olduğu düşünülmektedir. Erken dönemlerde yapılan çalışmalarda, siklosporin ve steroid alan hastalarda, ALG ve azatioprin alan hastalara oranla oligürik ve akut tübüler nekroz (%72'e %58) ve primer fonksiyonsuzluk (5/25'e 1/31 hasta) oranları yüksekti (96). Yapılan çalışmalarda ATN oranlarının siklosporin dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Siklosporin gerek aferent, gerekse eferent glomerüler arteriyollerde vazokonstriksiyona sebep olur (97). Takenaka ve arkadaşları siklosporin verilen sıçanlarda norepinefrin ile vazokonstriksiyonun daha fazla olduğunu ve asetilkolin verilmesi ile va-

zodilatasyonun sağlanamadığını ya da belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Sıçanlara nitro-L-arginin verildiği zaman asetilkolinin sağladığı vazodilatasyonun ortadan kalktığı tespit edilmiştir (98). Lanese ve Conger ise çalışmalarında siklosporinin vazokonstriktör etkisinin aferent arteriyolde, eferent arteriyoldekenden daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Deneylerinin ikinci kısmında ise endotelin reseptör antagonisti kullandıklarında aferent arteriyoldeki vazokonstriksiyonun ortadan kalktığını göstermişlerdir (97). Yapılan diğer çalışmalarla endotel foksiyonunun bozulduğu ve vazodilatör maddelerin (prostaglandinler ve nitrik oksit) salgılanmasının azaldığı, buna karşılık vazokonstriktör maddelerin (endotelin) arttığı gösterilmiştir (97,99,100).

Miyoglobin ve Heme Bağlı Tübüler Toksikite

Miyoglobinemi ve hemoglobinemiye bağlı ATN gelişimi ile ilgili veriler henüz netlik kazanmamıştır. Miyoglobin ve hemoglobinden çok bu moleküllerin yapısında bulunan hem molekülünün direkt tübüler toksisitesinin olabileceği düşünülmektedir.

Crush sendromunda izlenen travmatik ezilme, kanlanmanın bozulması, iskemi gibi nedenlerle kas dokusunda nekroz gelişir. Kas nekrozu sonrası kas hücrelerinden dolaşıma geçen miyoglobin glomerüllerden serbestçe filtre olur ve büyük çoğunluğu proksimal tübül hücreleri tarafından geri emilir. Kas zedelenmesi sırasında üçüncü boşluğa sıvı kaçağı sonucu dehidratasyon ve asidoz gibi önemli komplikasyonlar gelişir. Miyoglobin glomerüllerden yoğun miktarlarda filtre olduğunda geri emilemeyebilir ve asidik ortamda dehidratasyonun da etkisi ile silendirler oluşabilir ve silendir nefropatisi gelişir. Miyoglobinin ve hemoglobinin direkt vazokonstriktif etkisi olup olmadığı tartışmalıdır. Bu moleküllerin yıkımı sırasında açığa çıkan demir elementi de serbest radikallerin oluşumuna ve lipid peroksidasyonuna sebep olarak tübüler hasara yol açmaktadır (101).

Kas zedelenmesi sonrası gelişen ATN'de patogeneizde rol oynayan faktörlerden biri dehidratasyona bağlı iskemik faktörlerin aktive olmasıdır. Miyoglobin ortamda bulunan NO'yu uzaklaştırarak direkt vazokonstriktif etki de gösteriyor olabilir (102).

Miyoglobin yapısında bulunan demir iyonunun tübüler toksisitesi söz konusu olabilir (103). Miyoglobin ve hemoglobinin yapısında bulunan heminin düşük dozlarda HO-1 enzimini indükleyerek tübüler toksisiteyi artırdığı yukarıda belirtilmiştir. Hemin yük-

sek dozları ise bu enzimi inhibe etmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarı sırasında oluşan ROS'ların HO-1 tarafından uzaklaştırılmaması sonucu ATN tablosunun gelişmesi kolaylaşabilir. Sıçanlarda gerçekleştirilen bir rabdomiyoliz modelinde HO-1 enziminin kalay protoporfirin ile inhibe edilmesinin renal hasarı artırdığı, hemogloblin ile indüklenmesinin ise mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (104). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda hemin verilmesi ile karaciğer dokusunda nükleer faktör kappa-B aktivasyonunun geliştiği ve sonuçta proinflamatuvar sitokinlerin salınımının arttığı bildirilmiştir (105).

Hafif Zincir Hastalığı ve Tübüler Toksikite

Hafif zincir depolanma hastalığında ve özellikle multipl miyelomada da ATN, kronik tübülointerstisyel nefrit, glomerüler hasar, vasküler hasar ve amiloidoz ve hiperkalsemik-hiperürisemik böbrek hastalığı izlenir (106). Glomerüllerden filtre olan hafif zincirlerin Tamm-Horsfall proteinleri ile silendir yapma olasılıkları artmıştır ve bu silendirlerin yaptığı tübüler tıkamaya bağlı "akut kast nefropatisi" gelişebilir (107). ATN gelişmesindeki diğer bir mekanizma da glomerüllerden filtre olan hafif zincirlerin tübüllere direkt toksisitesidir. Proksimal tübüller tarafından geri emilen hafif zincirler katabolize edilmeleri sırasında sitokin salgılanmasına neden olur; apoptozisi ve nekrozu uyarır (106). Tübüler toksisitede proksimal tübüler Na-K-ATPaz enziminin hafif zincirler tarafından inhibe edilmesi de bir diğer mekanizma olabilir (106).

Kaynaklar

1. Lameire NH, Vanholder R. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004; 18:21-36.
2. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int* 1996;50:811-8.
3. Castaneda MP, Swiatecka-Urban A, Mitsnefes MM, Feuerstein D, Kaskel FJ, Tellis V, Devarajan P. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts after ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2003;76:50-4.
4. Jefferson A, Zager RA. Causes of acute renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd ed. London, Mosby, 2004, pp 207-224.
5. Oken DE. Hemodynamic basis for human acute renal failure (vasomotor nephropathy). *Am J Med* 1984;76:702-10.
6. Lieberthal W. Biology of acute renal failure: Therapeutic implications. *Kidney Int* 1997;52:1102-15.
7. Schwartz D, Blantz RC. Nitric oxide, sepsis, and the kidney. *Semin Nephrol* 1999;19:272-6.
8. Sutton TA, Molitoris BA. Mechanisms of cellular injury in is-

9. Kwon O, Nelson WJ, Sibley R, et al. Backleak, tight junctions, and cell-cell adhesion in postischemic injury to the renal allograft. *J Clin Invest* 1998;101:2054-64.
10. Conger JD, Weil JV. Abnormal vascular function following ischemia-reperfusion injury. *J Investig Med* 1995;43(5):431-42.
11. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 2004;114:5-14.
12. Conger JD, Robinette JB, Schrier RW. Smooth muscle calcium and endothelium-derived relaxing factor in the abnormal vascular responses of acute renal failure. *J Clin Invest* 1988;82: 532-7.
13. Chan L, Chittinandana A, Shapiro JI, Shanley PF, Schrier RW. Effect of an endothelin-receptor antagonist on ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1994;266:F135-8.
14. Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, Yoder MC, Molitoris BA. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F191-8.
15. Klingebiel T, von Gise H, Bohle A. Morphometric studies on acute renal failure in humans during the oligoanuric and polyuric phases. *Clin Nephrol* 1983;20:1-10.
16. Mason J, Torhorst J, Welsch J. Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. *Kidney Int* 1984;26:283-93.
17. Molitoris BA, Marrs J. The role of cell adhesion molecules in ischemic acute renal failure. *Am J Med* 1999;106:583-92.
18. Kelly KJ, Williams WW Jr, Colvin RB, Bonventre JV. Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:812-6.
19. Molitoris BA, Chan LK, Shapiro JI, Conger JD, Falk SA. Loss of epithelial polarity: a novel hypothesis for reduced proximal tubule Na⁺ transport following ischemic injury. *J Membr Biol* 1989;107:119-27.
20. Kwon O, Phillips CL, Molitoris BA. Ischemia induces alterations in actin filaments in renal vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F1012-9.
21. Edelstein CL, Wieder ED, Yaqoob MM, et al. The role of cysteine proteases in hypoxia-induced rat renal proximal tubular injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7662-6.
22. Alejandro VS, Nelson WJ, Huie P, et al. Postischemic injury, delayed function and Na⁺/K⁺-ATPase distribution in the transplanted kidney. *Kidney Int* 1995;48:1308-15.
23. Oliver J, Macdowell M, Tracy A. The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury; renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 1951;30:1307-439.
24. Wangsiripaisan A, Gengaro PE, Edelstein CL, Schrier RW. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions. *Kidney Int* 2001;59:932-40.
25. Tanner GA. Nephron obstruction and tubuloglomerular feedback. *Kidney Int (Suppl)* 1982;12:S213-8.
26. Noiri E, Gailit J, Sheth D, et al. Cyclic RGD peptides ameliorate ischemic acute renal failure in rats. *Kidney Int* 1994; 46: 1050-8.
27. Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute renal failure. In Brenner BM (eds): *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1215-1292.

28. Toda N, Takahashi T, Mizobuchi S, et al. Tin chloride pretreatment prevents renal injury in rats with ischemic acute renal failure. *Crit Care Med* 2002;30:1512-22.
29. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med* 2000;192:1015-26.
30. Noiri E, Peresleni T, Miller F, Goligorsky MS. In vivo targeting of inducible NO synthase with oligodeoxynucleotides protects rat kidney against ischemia. *J Clin Invest* 1996;97:2377-83.
31. Yu L, Gengaro PE, Niederberger M, Burke TJ, Schrier RW. Nitric oxide: a mediator in rat tubular hypoxia/reoxygenation injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1691-5.
32. Noiri E, Nakao A, Uchida K, et al. Oxidative and nitrosative stress in acute renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F948-57.
33. Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Housini I, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest* 1997;99:1165-72.
34. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69.
35. Millar CG, Thiemermann C. Intrarenal haemodynamics and renal dysfunction in endotoxaemia: effects of nitric oxide synthase inhibition. *Br J Pharmacol* 1997;121:1824-30.
36. Brune B. Nitric oxide and apoptosis in mesangial cells. *Kidney Int* 2002;61:786-9.
37. Walker LM, Walker PD, Imam SZ, Ali SF, Mayeux PR. Evidence for peroxynitrite formation in renal ischemia-reperfusion injury: studies with the inducible nitric oxide synthase inhibitor L-N(6)-(1-Iminoethyl)lysine. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295:417-22.
38. Bonventre JV, Zuk A. Ischemic acute renal failure: an inflammatory disease? *Kidney Int* 2004;66:480-5.
39. Combe C, Burton CJ, Dufourco P, et al. Hypoxia induces intercellular adhesion molecule-1 on cultured human tubular cells. *Kidney Int* 1997;51:1703-9.
40. Ishibashi N, Weisbrot-Lefkowitz M, Reuhl K, Inouye M, Mi-rochnitchenko O. Modulation of chemokine expression during ischemia/reperfusion in transgenic mice overproducing human glutathione peroxidases. *J Immunol* 1999;163:5666-77.
41. Donnahoo KK, Meng X, Ayala A, Cain MP, Harken AH, Meldrum DR. Early kidney TNF-alpha expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1999;277:R922-9.
42. Rabb H, Daniels F, O'Donnell M, et al. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F525-31.
43. Yokota N, Daniels F, Crosson J, Rabb H. Protective effect of T cell depletion in murine renal ischemia-reperfusion injury. *Transplantation* 2002;74:759-63.
44. Haller H, Dragun D, Miethke A, et al. Antisense oligonucleotides for ICAM-1 attenuate reperfusion injury and renal failure in the rat. *Kidney Int* 1996;50:473-80.
45. Rabb H, Mendiola CC, Dietz J, et al. Role of CD11a and CD11b in ischemic acute renal failure in rats. *Am J Physiol* 1994;267:F1052-8.
46. Takada M, Chandraker A, Nadeau KC, Sayegh MH, Tilney NL. The role of the B7 costimulatory pathway in experimental cold ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 1997;100:1199-203.
47. Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:289-95.
48. Yamamoto K, Tomita N, Yoshimura S, et al. Hypoxia-induced renal epithelial cell death through caspase-dependent pathway: role of Bcl-2, Bcl-xL and Bax in tubular injury. *Int J Mol Med* 2004;14:633-40.
49. Kelly KJ, Plotkin Z, Dagher PC. Guanosine supplementation reduces apoptosis and protects renal function in the setting of ischemic injury. *Clin Invest* 2001;110:1291-8.
50. Guo R, Wang Y, Minto AW, Quigg RJ, Cunningham PN. Acute renal failure in endotoxemia is dependent on caspase activation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3093-102.
51. Wang W, Faubel S, Ljubanovic D, et al. Endotoxemic acute renal failure is attenuated in caspase-1-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F997-1004.
52. Creagh EM, Conroy H, Martin SJ. Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity. *Immunol Rev* 2003;193:10-21.
53. Kaushal GP, Singh AB, Shah SV. Identification of gene family of caspases in rat kidney and altered expression in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1998;274:F587-95.
54. Messmer UK, Briner VA, Pfeilschifter J. Tumor necrosis factor alpha and lipopolysaccharide induce apoptotic cell death in bovine glomerular endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 55:2322-2337.
55. Bakris GL, Burnett JC Jr. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 1985;27:465-8.
56. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698-702.
57. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 1993;34:83-7.
58. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14-22.
59. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
60. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:58-65.
61. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000;57:1675-80.
62. Weber C, Schmitt R, Birnboeck H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:124-37.
63. Liss P, Carlsson PO, Nygren A, Palm F, Hansell P. Et-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia. *Acta Radiol* 2003;44:111-7.
64. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F61-70.
65. Pflueger A, Larson TS, Nath KA, King BF, Gross JM, Knox FG.

- Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1275-83.
66. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8:368-79.
 67. Offerman JJ, Meijer S, Sleijfer DT, et al. Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984;12:36-8.
 68. Winston JA, Safirstein R. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1985;249:F490-6.
 69. Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol* 1996;270:F700-8.
 70. Megyesi J, Safirstein RL, Price PM. Induction of p21WAF1/CIP1/SDI1 in kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure. *J Clin Invest* 1998;101:777-82.
 71. Basnakian AG, Apostolov EO, Yin X, Napirei M, Mannherz HG, Shah SV. Cisplatin nephrotoxicity is mediated by deoxyribonuclease I. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:697-702.
 72. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002;110:835-42.
 73. Ramesh G, Reeves WB. TNFR2-mediated apoptosis and necrosis in cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F610-8.
 74. Baliga R, Zhang Z, Baliga M, Ueda N, Shah SV. Role of cytochrome P-450 as a source of catalytic iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 1998;54:1562-9.
 75. Masuda H, Tanaka T, Takahama U. Cisplatin generates superoxide anion by interaction with DNA in a cell-free system. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;203:1175-80.
 76. Liu H, Baliga R. Cytochrome P450 2E1 null mice provide novel protection against cisplatin-induced nephrotoxicity and apoptosis. *Kidney Int* 2003;63:1687-96.
 77. Fukuoka K, Takeda M, Kobayashi M, et al. Distinct interleukin-1beta-converting enzyme family proteases mediate cisplatin- and staurosporine-induced apoptosis of mouse proximal tubule cells. *Life Sci* 1998;62:1125-38.
 78. Shiraishi F, Curtis LM, Truong L, et al. Heme oxygenase-1 gene ablation or expression modulates cisplatin-induced renal tubular apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F726-36.
 79. Dubourg L, Michoudet C, Cochat P, Baverel G. Human kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, a presumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1615-23.
 80. Clive DM. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984; 310:563-72.
 81. Ichihara A, Imig JD, Inscho EW, Navar LG. Cyclooxygenase-2 participates in tubular flow-dependent afferent arteriolar tone: interaction with neuronal NOS. *Am J Physiol* 1998;275:F605-12.
 82. Cooper K, Bennet WM: Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med* 1987;147:1213-1218.
 83. Takano M, Ohishi Y, Okuda M, Yashuhama M, Hari R: Transport of gentamicin and fluid phase endocytosis markers in the LLC-PK1 kidney epithelial cell line. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:669-675.
 84. Sastrasink M, Weinberg JM, Humes HS. The effect of gentamicin on calcium uptake by renal mitochondria. *Life Sci* 1982;30:2309-15.
 85. Blaris A, Baleynoud MJ, Friad Lander G, Le-Girellae C: Primary culture of rabbit proximal tubules as acellular model to study nephrotoxicity of xenobiotics. *Kidney Int* 1993;44:13-18.
 86. Kaloyanides GJ. Metabolic interactions between drugs and renal tubulointerstitial cells: role in nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991;39:531-540.
 87. Simmons CF, Bogusky RT, Humes HD. Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;214:709-715.
 88. Rayson BM. Rate of synthesis and degradation of Na-K ATPase during chronic ouabain treatment. *J Biol Chem* 1993;268:8851-8854.
 89. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990; 88(suppl 3C):16S-20S.
 90. Sawaya BP, Weihprecht H, Campbell WR, Lorenz JN, Webb RC, Briggs JP, Schnermann J. Direct vasoconstriction as a possible cause for amphotericin B-induced nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 1991;87:2097-107.
 91. Branch RA. Prevention of amphotericin B-induced renal impairment. A review on the use of sodium supplementation. *Arch Intern Med* 1988;148:2389-94.
 92. Varlam DE, Siddiq MM, Parton LA, Russmann H. Apoptosis contributes to amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):679-85.
 93. Lieberthal W, Levine JS. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 1996;271:F477-88.
 94. Lachaal M, Venuto RC. Nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine. *Am J Med* 1989;87:260-3.
 95. Appel GB, Neu HC: The nephrotoxicity of antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1977;296: 784-787.
 96. Novick AC, Hwei HH, Steinmuller D, et al. Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. Results of a randomized prospective study. *Transplantation* 1986;42:154-8.
 97. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993;91:2144-9.
 98. Takenaka T, Hashimoto Y, Epstein M. Diminished acetylcholine-induced vasodilation in renal microvessels of cyclosporine-treated rats. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:42-50.
 99. De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR, Gabbai FB. Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 1993;92:1859-65.
 100. Ruggenenti P, Perico N, Mosconi L, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993;43:706-11.
 101. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1553-61.
 102. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experi-

- mental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol* 1989;256:F446-55.
- 103.Zager RA, Foerder CA. Effects of inorganic iron and myoglobin on in vitro proximal tubular lipid peroxidation and cytotoxicity. *J Clin Invest* 1992;89:989-95.
- 104.Nath KA, Balla G, Vercellotti GM, Balla J, Jacob HS, Levitt MD, Rosenberg ME. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J Clin Invest* 1992;90:267-70.
- 105.Nakahira K, Takahashi T, Shimizu H, et al. Protective role of heme oxygenase-1 induction in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Biochem Pharmacol* 2003;66:1091-105.
- 106.Sengul S, Batuman V. Renal involvement in multiple myeloma: new insights into mechanisms. *Turk J Haematol* 2004; 21:59-70.
- 107.Smolens P, Venkatachalam M, Stein JH. Myeloma kidney cast nephropathy in a rat model of multiple myeloma. *Kidney Int* 1983;24:192-204.