

RATLARDA SİSPLATİN NEFROTOKSİSİTESİ ÜZERİNE VERAPAMIL VE BALIK YAĞININ ETKİLERİ

THE EFFECTS OF VERAPAMIL AND FISH-OIL ON CISPLATIN-INDUCED NEPHROTOXICITY IN RATS

T.Rıfık Evrenkaya, Oğuz Bilgi*, E.Murat Atasoyu, Mustafa Gültepe**, M.Yaşar Tulbek

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniği,
* İç Hastalıkları Kliniği, ** Biyokimya Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Sisplatin günümüzde sık kullanılan etkin kemoterapötik ajanlardan birisidir. En sık gözlenen yan etkisi toksik akut böbrek yetmezliğidir. Sisplatin nefrotoksitesini önlemeye yönelik çalışma sayısı sınırlıdır.

Bu çalışmada amaç, Sisplatin nefrotoksitesinin önlenmesi ve tedavisinde yüksek doz Verapamil ve Omega-3 poliansatüre yağ asitlerinden zengin olan Balık yağı'nın etkilerini saptamaktır.

Bu çalışma, vücut ağırlıklarına göre seçilmiş erkek Wistar rafları üzerinde yapılmıştır (220±24 gr, n =32). Tüm raflara intraperitoneal olarak 6 mg/kg Sisplatin uygulanmıştır. Tüm ratlar 3 gruba ayrılarak 14 gün süreyle takip edilmiştir. Kontrol grubu (n=8): İlaç uygulanmamıştır. Verapamil grubu (n=8): 5mg/kg/gün Verapamil cilt altı uygulanmıştır. Balık yağı grubu (n=8): 5 ml/kg/gün Balık yağı gavaj ile verilmiştir. Tüm raflarda serum üre, kreatinin ve GFR değerleri 0, 3, 7, 10, 14. günlerde ölçülmüştür.

Çalışma sonunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Verapamil grubunun üre değerlerinde anlamlı fark yokken (p>0,05), kreatinin ve GFR değerlerinde anlamlı düzeyde düzelleme saptanmıştır (p<0,05). Kontrol grubu ile Balık yağı grubu karşılaştırıldığında üre, kreatinin ve GFR değerlerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Yüksek doz kalsiyum kanal blokerlerinin sisplatin nefrotoksitesinin iyileştirilmesinde etkin olduğu (p<0,05), önlenmesinde gözlenen etkinliğin istatistiksel anlam taşımadığı (p>0,05), Balık yağı'nın (p>0,05) etkinliğinin ise olmadığı sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, denek sayısının sınırlı olması ve daha önce yapılan sisplatin dışındaki maddelere bağlı bazı toksik akut böbrek yetmezliği çalışmalarında Balık yağı'nın etkinliği gösterilmiş olduğundan, bu maddelerin sisplatin nefrotoksitesini üzerine etkilerini kesin olarak ifade edebilmek için daha ayrıntılı ve daha çok denek içeren araştırmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin nefrotoksitesisi, verapamil, fish-oil

SUMMARY

Cisplatin is one of the mostly preferred effective chemotherapeutic agent currently. Toxic acute renal failure (ARF) is the most prevalent adverse effect of the drug. The number of the studies to prevent its nephrotoxicity is limited.

In this study, we aimed to detect the effects of high-dose Verapamil and Omega-3 polyunsaturated fatty acid rich fish-oil in the prevention and treatment of Cisplatin nephrotoxicity.

This study was performed on body weight-matched male Wistar rats (220±24gr, n=32). Cisplatin was injected to the rats intraperitoneal in the dose of 6 mg/kg. Rats were separated to 3 groups and followed up for 14 days. Control group (n=8): No medication; Verapamil group (n=8): 5 mg/kg/day, subcutaneously; Fish-oil group (n=8): 5 ml/kg/day, with gavage. Blood urea, creatinine and glomerular filtration rate (GFR) values of rats were measured on the days 0, 3, 7, 10 and 14.

Although, there were no significant difference in blood urea levels between control and Verapamil group at the end of study (p>0,05), creatinine and GFR levels of Verapamil group were improved significantly (p<0,05) compared to control. Compared to control group the levels of creatinine, urea and GFR did not differ significantly, in Fish-oil group (p>0,05).

We concluded that, high-dose calcium channel blockers were effective in the treatment of Cisplatin nephrotoxicity (p<0,05), while the drug was not effective to prevent it (p>0,05). There was no significant positive effect of Fish-oil (p>0,05) to treat and prevent the Cisplatin nephrotoxicity. However, fish-oil had been shown to be effective to treat ARF caused by some toxic agents except Cisplatin. In this study, the number of subjects are insufficient to make a decision about the effects of the drugs on ARF. Hence, more detailed investigations are needed to express their effectiveness on Cisplatin nephrotoxicity.

Key Words: Cisplatin nephrotoxicity, verapamil, fish-oil

GİRİŞ

Birçok farmakolojik ajan ve endojen olarak oluşan bazı maddelerin yüksek konsantrasyonları akut böbrek yetmezliğine (ABY) yol açabilirler. Böbrek; yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantrasyon etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle nefrotoksik zedelenmeye oldukça duyarlıdır. Nefrotoksik ATN'de. proksimal tübülüsün kıvrıntılı bölümünde zedelenme vardır. Sisplatin tübüloglomerüler feedback nedeniyle renal vazokonstriksiyona yol açar. Sisplatin kullanımı sırasında % 70'e varan oranlarda gelişen ABY idrar konsantrasyon yeteneğinin erkenden bozulması sonucu genellikle non-oligüriktir (1, 2). Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum(II), Cisplatin, CDDP) DNA'nın ağır metal alkilleyicisidir. Nativ ilaç (%30) ve metabolitleri üriner yolla atılır. Proksimal tübülüs dışında distal nefronu da etkiler. İlk tedavi küründen sonra %25-35 akut tübüler nekroz gelişir. Doza bağımlı oluşan kümülatif renal yetmezlik oranı % 20-25'e kadar çıkar. Periferik sensoriyal nöropati ilacın dozu 200 mg/m²'yi aştıktan sonra başlar. Ayrıca ototoksisite, hipokalemi, hipomagnezemi ve hafif miyelosupresyona neden olabilir (3). Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), intrasellüler kalsiyum aşırı yüklenmesini önleyerek böbrek transplantasyonunda akut ve kronik siklosporin nefrotoksisitesini önlemede etkindir (4,5). KKB preglomerüler vazodilatasyon yaparak mikrovasküler kan akımını korur (4,6), hasarlı bölgeye kalsiyum akışını azaltır, kalsiyum yardımı ile aktifleşen ve tübüler zedelenmeye neden olan fosforilazı bloke ederek, mitokondride kalsiyum birikimine engel olur (7,8,9). Gentamisin ve siklosporin nefrotoksisitesinde verapamil ve diltiazem'in yararlı etkisi olduğu gözlenmiştir (4,8,10,11). Sisplatin nefrotoksisitesinde yapılan çalışma sayısı sınırlıdır (12,13,14,15,16). Balık yağı içinde eikozapentaenoik asit (eicosapentaenoic acid=EPA) ve dokoza-heksoenoik asit (docosahexaenoic acid=DHA) gibi Omega-3 poliansatüre yağ asitleri mevcuttur. Bunlar alfa-linoleik asit deriveleridir ve ana kaynakları denizdir (17, 18). EPA ile vücutta 3 serisi prostanooidler ve bu arada Prostaglandin 13 (PGI3) ve Tromboksan A3(TxA3) oluşur. PGI3 etkin bir antitrombotiktir, TxA3 ise trombosit fonksiyonlarının zayıf bir stimülanıdır. EPA prostasiklin/tromboksan dengesinin antitrombotik yönde değişmesini sağlar, damar endotelinde nitrik oksit yapımını artırır (18).

Kısa süreli klinik çalışmalarda Omega-3 poliansatüre yağ asitlerinin, siklosporine bağlı nefrotoksisitenin ve hipertansiyonun tehlikeli komplikasyonlarının önlenmesinde etkin olduğu tespit edilmiştir (19, 20).

Bu çalışmada, ratlarda deneysel olarak oluşturulan sisplatinle bağlı nefrotoksik akut böbrek yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisinde; yüksek doz verapamil ve Omega-3 poliansatüre yağ asitlerini içeren balık yağının etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada denek olarak 200-250 gr. ağırlığında erkek Wistar ratları kullanıldı. Denekler çalışma öncesi ve çalışma sırasında şehir şebeke suyu ve standart rat gıdasıyla (% 49,5 karbonhidrat, % 25 protein ve % 20 yağ) beslendi.

Tüm ratlara intraperitoneal olarak 6 mg/kg sisplatin uygulandı (Cisplatin DBL (Orna®) 50 ml flakon, 1mg Sisplatin/ml) (12, 21).

Denekler, her birinde 8 rat bulunan toplam 3 gruba ayrıldılar:

1.Kontrol Grubu: İlaç kullanılmadı.

2.Verapamil Grubu: Verapamil (İsoptin (Knoll®) ampul, 5 mg Verapamil hidroklorür/2,2 ml), 5 mg/kg/gün cilt altı uygulandı (22).

3.Balık yağı Grubu: Balık yağı (Marincap (Koçak®) kapsül, 500 mg somon kaynaklı Omega-3 Balık yağı), 5ml/kg/gün gavaj ile verildi (23).

Tüm deneklerden 0, 3, 7, 10 ve 14ncü günlerde kan ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Serum üre - kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı belirlendi. Kreatinin klirensi için gerekli olan 24 saatlik idrar metabolik kafes kullanılarak toplandı. Memelilerde (kedi, köpek, tavşan ve ratlarda) kreatinin tübüler sekresyonu ve reabsorbsiyonunun çok düşük olduğuna ilişkin yayınların varlığına dayanılarak GFR ölçümünde kreatinin klirensi kullanıldı (24).

Üre ve kreatinin değerleri için gerekli kan kuyruk veninden en az 250 mikrolitre olacak şekilde mikrotüplere alındı. Kanlar Sigma 1-13 santrifüj aletinde 5000 devir/dk'da 5 dk. süreyle santrifüj edildi. Ortalama 100-150 mikrolitre serum elde edildi. Serum ve idrar üre-kreatinin ölçümleri "Modifiye Jaffe (Kinetik)" metodu ile otoanalizörde (RA, 1000 Technicon Autoanalyser, USA) yapıldı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEME

Çalışmada elde edilen verilerin tümü ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Grupların ortalama değerleri kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılarak, farklılıkların anlamlılığı Mann-Whitney U, sağ kalım analizleri ise Kaplan Meier testi ile değerlendirildi, p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

İlaç alan grupların kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmaları sonucunda başlangıç ağırlık, üre, kreatinin ve GFR değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (**Tablo-1**).

Tablo 1: Tüm Grupların Başlangıç Ağırlık, Üre, Kreatinin ve GFR Değerleri

	AĞIRLI K (gr)	ÜRE (mg/dl)	KREA (mg/dl)	GFR (ml/dk)
Kontrol	218 ± 28	36 ± 8,5	0,48 ± 0,12	0,61 ± 0,07
Verapamil	221 ± 21	33 ± 5,6	0,49 ± 0,12	0,61 ± 0,05
Balık yağı	213 ± 23	35 ± 7,3	0,53 ± 0,21	0,59 ± 0,10
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Çalışma devam ederken (3, 7 ve 10ncü günlerde) tüm ratlarda dereceleri farklı olmak üzere böbrek yetersizliği gelişti. Balık yağı grubunda 1 rat 6. günde gelişen ABY nedeniyle öldü . Bu ratın ölümü istatistiksel anlamlılık ve ortalamalarda belirgin değişikliğe neden olmadı ($p>0,05$) (**Tablo 2,3,4**).

Tablo 2: Grupların 3. Günde Ortalama Üre, Kreatinin ve GFR değerleri

	ÜRE (mg/dl)	KREA (mg/dl)	GFR (ml/dk)
Kontrol	217 ± 290	1,7 ± 2,41	0,23 ± 0,13
Verapamil	77 ± 27	0,76 ± 0,23	0,29 ± 0,14
Balık yağı	106 ± 50	0,92 ± 0,42	0,25 ± 0,14
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Tablo 3: Grupların 7. Günde Ortalama Üre, Kreatinin ve GFR değerleri

	ÜRE(mg/dl)	KREA(mg/dl)	GFR (ml/dk)
Kontrol	103 ± 100	0,94 ± 0,40	0,23 ± 0,10
Verapamil	93 ± 69	0,94 ± 0,56	0,24 ± 0,11
Balık yağı	91 ± 45	0,93 ± 0,34	0,22 ± 0,11
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Tablo 4: Grupların 10. Günde Ortalama Üre, Kreatinin ve GFR değerleri

	ÜRE (mg/dl)	KREA (mg/dl)	GFR (ml/dk)
Kontrol	75 ± 51	0,76 ± 0,32	0,27 ± 0,10
Verapamil	64 ± 30	0,75 ± 0,21	0,28 ± 0,07
Balık yağı	65 ± 20	0,71 ± 0,25	0,27 ± 0,11
	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Çalışma sırasında Verapamil grubunda ABY'den ölüm gözlenmezken; kontrol grubunda 1 ve Balık yağı grubunda 1 olmak üzere toplam 2 denekte ABY'de düzelme görülmezsizin ölüm gözlenmiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5: Grupların Çalışma Öncesi ve Bitiminde Rat Sayısı

	Çalışma Başlangıcı	Çalışma Bitimi
Kontrol	8	7
Verapamil	8	8
Balık yağı	8	7

Çalışmanın bitiminde (14ncü günde) kontrol ile verapamil gruplarının üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$) ; her iki gruba ait kreatinin ve GFR ortalamaları arasındaki farkın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Balık yağı grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmalarında ise, üre, kreatinin ve GFR değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6: Grupların Çalışma Bitiminde (14. Gün) Üre, Kreatinin ve GFR Değerleri

	ÜRE (mg/dl)	KREA (mg/dl)	GFR (ml/dk)
Kontrol	80 ± 56	0,84 ± 0,18	0,26 ± 0,05
Verapamil	69 ± 16	0,64 ± 0,16*	0,31 ± 0,04*
Balık yağı	98 ± 52	0,94 ± 0,41	0,24 ± 0,12

* $P<0,05$

TARTIŞMA VE SONUÇ

Sisplatin nefrotoksisitesinde hipovolemi ve asidozdan korunma, magnezyum ve potasyum replasmanı temel önleyici tedaviler içindedir (1,2).

Verapamil'in sisplatin nefrotoksisitesinde kullanımı hakkında bazı çalışmalar bulunmasına rağmen, balık yağı'na ilişkin veriler, sisplatin dışı ilaç nefrotoksisitelerinde kullanımları ile sınırlıdır (19, 25).

Verapamil

Çalışma başlangıcında gruplar arasında üre, kreatinin ve GFR değerleri arasında anlamlı fark belirlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışma süresince üre, kreatinin ve GFR değerlerinde, kontrole göre düzelme olmasına rağmen; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışma sonunda ise üre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememişken ($p>0,05$) kreatinin ve GFR değerlerindeki düzelmenin kontrole göre belirgin olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, verapamil uygulanan 8 ratın hiçbirinde ABY nedeniyle ölüm gözlenmemiş ve bu fark sağ kalım yönünden değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır.

Deray'in 1989 yılındaki bir incelemesinde ratlarda nifedipinin sisplatin nefrotoksisitesini arttırdığı, verapamil'in ise önlediği; insanda yapılan çalışmalarda sisplatin nefrotoksisitesinin önlenmesinde verapamil'in etkin olduğu ifade edilmiştir (10).

Haragsim, ratlarda sisplatin ve karboplatin nefrotoksisitesinin önlenmesinde verapamil kullanmış, üçüncü günde GFR ölçümünü yapmış ve verapamil'in her iki platinum derivesine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesinde etkin olduğunu göstermiştir (13).

Capasso ve arkadaşlarının 18 paratiroidektomize ve Sisplatin uygulanmış ratta yaptıkları 72 saatlik incelemede, Verapamil'in üre ve kreatinin değerlerinde anlamlı değişiklik yapmadığı ve bu bulguların bizim çalışmamızdaki 3. gün bulguları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir (12).

Uozumi ve arkadaşları, Sisplatin nefrotoksisitesi oluşturdukları Sprague-Dawley radarında; Verapamil'in, böbrekte Sisplatin birikimini ve dolayısıyla nefrotoksisiteyi arttırdığını bildirmişlerdir (16). Bu bizim çalışmamızda elde edilen bulgular ile uyumsuz bulunmuştur.

Campbell ve arkadaşları, ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada Sisplatin nefrotoksisitesinin mekanizmasında, renal kortekste kalsiyum aracılı mitokondri hasarının olduğunu göstermişlerdir. Bu da kalsiyum antagonistlerinin Sisplatin nefrotoksisitesini

önleyebileceğini düşündürmektedir (26). Bizim çalışmamızda mikroskopik inceleme yapılamadığından farklılık net olarak değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda verapamil, nefrotoksisiteyi önlemede etkisiz, tedavisinde etkin bulunmuştur ki, bu bulgu Capasso ve Deray'in çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur.

Balık yağı

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma başlangıcında, süresince ve sonunda üre, kreatinin ve GFR değerlerinin arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Çalışmamızda Balık yağı grubunda, 8 rattan 1'inde ABY nedeniyle ölüm gözlenmiştir ve bu farklılık sağ kalım yönünden değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır.

Morphake ve arkadaşları, Wistar raflarında oluşturdukları siklosporin nefrotoksisitesi sonrası Balık yağı vererek, üriner TxB2 artışı ve 6-keto-PGFI alpha ve PGE-2 ekskresyonunda azalma; dolayısıyla PG/Tx oranında düşme tespit etmişlerdir (20).

Bennett ve arkadaşlarının kadavradan transplantlı, Siklosporin kullanan 90 hasta üzerinde 1995 yılında yaptıkları çalışmada, erken transplantasyon döneminde Balık yağı'nın (EPA) rejeksiyon epizotlarını azalttığını; ancak geç dönemde kullanıldığında etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir (21). Badalamenti ve arkadaşları, karaciğer transplantlı siklosporin kullanan 27 hastada 2 ay süreyle yaptıkları prospektif, randomize, çift-kör çalışmada; Balık yağı ile efektif renal plazma akımında % 22, renal kan akımında % 17 ve GFR'de % 33 artma, total vasküler dirençte % 20 ve üriner TxB2 atılımında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir (19).

El Daly, balık yağı'nın Gentamisin nefrotoksisitesini düzeltmede etkin olduğunu ve bu etkinin de Gentamisin'in renal kortekste yaptığı biyokimyasal değişiklikleri yok ederek oluşturduğunu bildirmiştir (26).

İlaca bağlı nefrotoksisitenin Balık yağı kullanılarak önlenmesinde, Sisplatin'in yer aldığı her hangi bir çalışmaya rastlanmamış olması bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların literatür ile karşılaştırılmasını olanaksız kılmıştır. Çalışmanın sonunda, Balık yağı'nın Sisplatin nefrotoksisitesini önlemediği görülmüştür.

Çalışmamızın sonunda yüksek doz kalsiyum kanal blokerlerinin sisplatin nefrotoksisitenin iyileştirilmesinde etkin olduğunu ($p<0,05$), önlenmesinde gözlenen etkinliğin istatistiksel anlam taşımadığını ($p>0,05$), balık yağı'nın etkinliğinin ise olmadığını ($p>0,05$) göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Brady, H.R., Brenner, B.M.: Acute Renal Failure. Harrison's Principles of Internal Medicine 13th Ed. Vol.2, (Eds) Wilson, J.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Fauci, A.S., Root, R.K.. New York, St. Louis, San Francisco, Colorado Springs, Auckland, Bogota,
2. Süleymanlar, G.: Akut Böbrek Yetmezliği. Temel İç Hastalıkları 1. Cilt, (Derleyenler) tliçin, G., Ünal, S., Biberöglü, K., Akalın, S., Süleymanlar, G.. Ankara, Güneş Kitabevi. 1996, 757-769.
3. Emmerson, B.T.: Toxic Nephropathy. Oxford Textbook of Medicine 3rd Ed. Vol.3 (Eds), Weatherall, D.J., Ledingham, J.G.G., Warrell, D.A. Oxford, New York, Tokyo, Oxford University Press. 1996, 3258-3267.
4. Abraham, J.S., Bentley, F.R., Garrison, R.N.: Calcium Channel Blockade in Rats with Cyclosporine-Induced Vasoconstriction. *J. Invest. Surg.*, 6 (5): 401-412, 1993.
5. Rodicio, J.L., Morales, J.M., Alcazar, J.M., Ruilope, L.M.: Calcium Antagonists and Renal Protection. *J. Hypertens. Suppl.* 11 (1): S49-S53, 1993.
6. Epstein, M.: Diltiazem and Renal Hemodynamics: Implications for Renal Protection. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 18 Suppl 9: S21-S25, 1991.
7. Greif, F., Anais, D., Frei, L., Arbeit, L., Sorroff, H.S.: Blocking the Calcium Cascade in Experimental Acute Renal Failure. *Isr. J. Med. Sci.* 26 (6): 301-305, 1990.
8. Salducci, M.D., Chauvet-Monges, A.M., Berland, Y., Dussol, B., Elsen, R., Crevat, A. The Restoration of ATP Synthesis May Explain the Protective Effect of Calcium Antagonists Against Cyclosporine A Nephrotoxicity. *Life Sci.*, 50 (26): 2053-2058, 1992.
9. Schrier, R.W.: Role of Calcium Channel Blockers in Protection Against Experimental Renal Injury. *Am. J. Med.* 90(5A):21S-26S, 1991.
10. Deray, G., Dubois, M., Martinez, F., Baumelou, A., Jacobs, C: Possible Protective Role of Calcium Inhibitors in Drug Nephrotoxicity. *Therapie* 44(3): 183-187, 1989.
11. Sokol, P.P., Huiatt, K.R., Holohan, P.D., Ross, C.R.: Gentamicin and Verapamil Compete for A Common Transport Mechanism in Renal Brush Border Membrane Vesicles. *J. Pharmacol. ExpTher.*,251 (3): 937-942, 1989.
12. Capasso, G., Giordano, D.R. De Tommaso, G., De Santo, N.G., Massry, S.G.: Parathyroidectomy Has a Beneficial Effect on Experimental Cisplatin Nephrotoxicity *Clin. Nephrol.*, 33 (4): 184-191, 1990.
13. Haragsim, L., Zima, T.: Protective Effects of Verapamil on Cis-Platinum and Carboplatinum Nephrotoxicity in Dehydrated and Normohydrated Rats. *Biochem. Int.*, 28 (2): 273-276, 1992.
14. Offerman, J.J., Meijer, S., Sleijfer, D.T., Mulder, N.H., Donker, A.J., Schraffordt Koops, H., Van Der Hem, G.K.: The Influence of Verapamil on Renal Function in Patients Treated with Cisplatin. *Clin. Nephrol.* 24 (5): 249-255, 1985.
15. Sleijfer, D.T., Offerman, J.J., Mulder, N.H., Verweij, M., Van Der Hem, G.K., Schraffordt Koops, H.S., Meijer, S.: The Protective Potential of the Combination of Verapamil and Cimetidine on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Man. *Cancer*, 60 (11): 2823-2828, 1987.
16. Uozumi, J., Ueda, T., Yasumasu, T., Koikawa, Y., Kumazawa, J.: Calcium Blockers Enhance Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Int. Urol. Nephrol.*, 24 (5): 549-553, 1992.
17. Donadio, J.V.: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Potential New Treatment of Immune Renal Disease. *Jr. Mayo Clin. Proc*, 66 (10): 1018-1028, 1991.
18. Kayaalp, O.: Eikozanoidler (Araşidonik Asit Metabolitleri) Ve Diğer Otakoidler: Siklooksijenaz Ürünleri (Prostaglandinler, Prostatiklin Ve Tromboksanlar). *Tıbbi Farmakoloji* 7.Baskı 3. Cilt. (Derleyen) Kayaalp, O., Ankara. Feryal Matbaacılık. 1997, 2820-2842.
19. Badalamenti, S., Salerno, F., Lorenzano, E., Paone, G., Como, G., Finazzi, S., Sacchetta, A.C., Rimola, A., Graziani, G., Galmarini, D.: Renal Effects of Dietary Supplementation with Fish Oil in Cyclosporine-Treated Liver Transplant Recipients. *Hepatology*, 22 (6): 1695-1671, 1995.
20. Morphake, P., Bariety, J., Darlametsos, I., Tsipas, G., Gkikas, G., Hornysh, A., Papanikolaou, N.: Alteration of Cyclosporine (Csa)-Induced Nephrotoxicity by Gamma Linolenic Acid (GLA) and Eicosapentaenoic Acid (EPA) in Wistar Rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 50 (1): 29-35, 1994.
21. Bennett, W.M., Carpenter, C.B., Shapiro, M.E., Strom, T.B., Hefty, D., Tillman, M., Abrams, J., Ryan, D., Kelley, V.R.: Delayed Omega-3 Fatty Acid Supplements in Renal Transplantation. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Transplantation*, 59 (3): 352-356, 1995.
22. Popovic, M., Popovic, N., Jovanova-Nesic, K., Bokonjic, D., Dobric, S., Rosic, N.: Open Field Behavior in Nucleus Basalis Magnocellularis-Lesioned Rats Treated with Physostigmine and Verapamil. *Int. J. Neurosci.*, 91 (3-4): 181-188, 1997.
23. Abdel-Gayoum, A.A., Bashir, A.A., El-Fakhri, M.M.: Effects of Fish Oil and Sunflower Oil Supplementations on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rat. *Hum. Exp. Toxicol.*, 14 (11): 884-888, 1995.
24. Ganong, W.F.: Renal Function. Review of Medical Physiology 11th Ed., California, Lange Medical Publications. 1983,561.
25. De Caterina, R., Endres, S., Kristensen, S.D., Schmidt, E.B.: N-3 Fatty Acids and Renal Diseases. *Am. J. Kidney Dis.*, 24 (3): 397-415, 1994.
26. El Daly, E.S.: Effect of Methimazole and Fish Oil Treatment on Gentamicin Nephrotoxicity in Rats. *J. Pharm. Belg.*, 52 (4): 149-156, 1997.