

Kronik Böbrek Hastalığı Tedavisinde Oksidatif Stresin Hedef Alındığı Yeni Yaklaşımlar

Novel Approaches Targeted Toward Oxidative Stress for the Treatment of Chronic Kidney Disease

Sundararaman SWAMIHATHAN,^a
Sudhir V. SHAHA^b

^aDivision of Nephrology, Department of
Internal Medicine, University of
Arkansas for Medical Sciences

^bRenal Section, Medicine Service, Cen-
tral Arkansas Veterans Healthcare Sys-
tem, Little Rock, Arkansas, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sudhir V. SHAH, MD,
Division of Nephrology, University of
Arkansas for Medical Sciences,
4301 W Markham Street #501, Little
Rock, shahsudhirv@uams.edu

Current Opinion in Nephrology and
Hypertension 2008, 17:143-148

©2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins
1062-4821

ÖZET Derlemenin amacı: Kronik böbrek hastalığı, yetişkin popülasyonun yaklaşık %10'unu etkileyen, dünya çapında bir sağlık sorunudur. Son dönem böbrek yetersizliğine yol açan, kardiyovasküler olaylar ve yüksek ekonomik maliyetle ilişkili olan bu hastalığın tedavisinde büyük gelişmeler sağlanabilmiş değildir. Biz bu derlemede kronik böbrek hastalığının ilerleyişini durdurmak amacıyla halen araştırılmakta olan yeni tedavi yaklaşımlarını gözden geçirmeyi amaçladık. **Son bulgular:** Redoks dengesi sinyal yolağı, gen ekspresyonu, hücre proliferasyonu ve fibrozisin düzenlenmesi aracılığı ile böbrek hastalığının ilerlemesinde anlamlı patogenetik bir role sahiptir. Bu derlemede, biz, reaktif oksijen metabolitleri veya oksidanlar teriminin tanımını yaptık ve diyabetik ve diyabetik dışı kronik böbrek hastalığının yeni tedavi modalitelerini tartıştık. Bizim burada üzerinde durduğumuz konu, insan çalışmaları ile birlikte oksidatif stres ve katalitik (kararsız) demir ile direkt veya dolaylı bağlantısı olabilecek ajanlardır. **Özet:** Biz inanıyoruz ki bu yolların bir veya daha fazla ilaç ile kesilebilmesi kronik böbrek hastalığının ilerleyişini durdurmak için yeni tedavi modalitelerinin oluşmasına yol açacaktır.

Anahtar Kelimeler: Katalitik demir, kronik böbrek hastalığı, diyabetik nefropati, oksidatif stres

ABSTRACT Purpose of review: Chronic kidney disease is a worldwide health problem that affects about 10% of the adult population. No major advances have been made in the treatment of this common disease, which leads to end-stage kidney disease and is associated with cardiovascular events and high economic costs. We review new approaches that are currently being explored to halt progression of kidney disease. **Recent findings:** Redox balance plays a significant pathogenic role in the progression of kidney disease through regulation of signaling pathways, gene expression, cell proliferation, and fibrosis. In this review we define the term reactive oxygen metabolites, or oxidants, and discuss novel treatment modalities for diabetic and nondiabetic chronic kidney disease. Our emphasis here is on human studies and those agents that may have a direct or indirect link to oxidative stress and catalytic (labile) iron. **Summary:** We believe that intercepting these pathways with one or more drugs may provide novel therapeutic modalities for halting progression of chronic kidney disease.

Key Words: Catalytic iron, chronic kidney disease, diabetic nephropathy, oxidative stress

Türkiye Klinikleri J Nephrol 2008;3(2):83-90

Çoğu insan oksidanlar ve farklı birçok hastalıkta antioksidanların yararlılığı konusunda duyumlara sahiptir veya bununla ilgili yazılar okumuştur. Antioksidanlar nedir diye sorulduğunda çoğu kişi bu kelimeye aşınadır ve çoğu da "E vitamini" diye cevap verir. Gerçekten de E vitamini bir antioksidandır ve lipit peroksidasyonunu önler, ancak E vitamininin farklı birçok hastalıkta etkinliği araştırılmış ve çelişkili sonuç-

lar bildirilmiştir. E vitamininin rolü incelendiğinde yapılabilecek çıkarımlar, geç gelişen bir durum olan lipid peroksidasyonundaki (yağ bozulduğu zaman lipid peroksidasyonu gelişmiştir) rolü ile sınırlandırılmalıdır. Dikkat çekilmesi gereken önemli bir nokta şudur ki, oksidanlar erken hücre sinyalizasyonunda ve bir organın hastalıklı hale gelmesine neden olan farklı birçok biyolojik işlemlerde anlamlı rol oynamaktadır. Bu derlemede bahsi geçecek ajanlar, hastalık gelişim sürecinin patofizyolojisi ile bağlantılı olan proksimal yolakların çoğunu hedefleyen ajanlardır. "Oksidanlar inflamasyon ve doku hasarında önemli olabilir" anlayışı ilk olarak Joe McCord tarafından ileri sürülmüştür. Bu kişi, ilk olarak 1969 yılında süperoksit dismutaz enzimini tanımlayan Dr. Irwin Fridovich ile Duke Üniversitesinden aynı dönemde mezun olmuştur. McCord "Fagositoz yapan nötrofiller (akut inflamatuvar cevabın efektör hücreleri) büyük miktarda ekstrasellüler süperoksit saldıklarından ve süperoksit dismutaz (süperoksitleri temizleyen bir enzim) antiinflamatuvar aktiviteye sahip olduğundan, süperoksit anyon ve diğer oksijen metabolitleri inflamatuvar süreçte önemli mediatörler olabilir" çıkarımında bulunmuştur. Biz bu derlemede reaktif oksijen metabolitleri veya oksidanlar terimini tanımlayıp, diyabetik ve diyabetik dışı renal hastalıkta oksidanların rolünü destekleyen en son terapötik gelişmeleri sunacağız. Bu derlemede, yapılmış deneysel çalışmaların çoğunu kaynak gösterdik ve çoğunlukla insan hastalıklarında konu ile ilgili bilinenler üzerine odaklanmaya dikkat ettik.¹

REAKTİF OKSİJEN METABOLİTLERİ

Parsiyel oksijen indirgenmesi biyolojik sistemlerde oluşabilir. Bu durum da parsiyel olarak indirgenmiş ve potansiyel olarak toksik olan reaktif oksijen araçlarının (mediatörlerinin) ortaya çıkmasına neden olur. Bundan dolayıdır ki, univalan yolak boyunca oksijenin ardışık indirgenmesi süperoksit anyon, hidrojen peroksit, hidroksil radikal ve su ortaya çıkışına yol açar.²

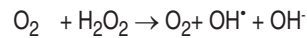
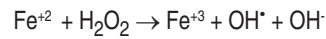
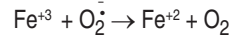
Oksijen → Süperoksit → hidrojen peroksit → hidroksil radikal → su
(serbest radikal) (serbest radikal)

Hidrojen peroksitin nötrofil kaynaklı miyeloperoksidaz (MPO) (pü'nün yeşil renginden sorumlu olan enzim) tarafından metabolize edilmesi antimikrobiyal aktivitesi olan hipoklorik asit (HOCl) (çamaşır suyundaki aktif içeriği) gibi oldukça reaktif toksik ürünlerin oluşumuna neden olur.³

MPO



MPO-hidrojen peroksit-klor sisteminden kaynaklanan diğer farklı ürünler ve bu ürünlerin böbrek hastalığındaki potansiyel rollerine Malle ve ark.nın bir derlemesinde detaylıca değinilmiştir.⁴ Süperoksit ve hidrojen peroksit oluşan başlıca ürünler gibi görünmektedir. Bu ürünler daha reaktif olan daha başka oksidanların oluşumunda rol oynuyor olabilir. Bunlar arasında oldukça reaktif olan hidroksil radikal (veya ilişkili olan oldukça oksidan ürünler) yer almaktadır. Bu ilave ürünlerin oluşumu, demir gibi metallerin katalizör olarak rol oynadığı ve sıklıkla metal-katalizörlü Haber-Weiss reaksiyonu olarak adlandırılan bir işlem sonucu olmaktadır.⁵



Transisyonel bir metal olan demir, kısmen de olsa ferröz ve ferrik formlar arasında reversibl olabilen ve kolay gerçekleşen bir dönüşüm gösterebildiğinden, kritik metabolik işlemlerde katalizör olarak görev yapabilmektedir. Demirin reversibl olan oksidasyon ve indirgenmesindeki kolaylık metabolik fonksiyonlardaki rolü için esastır. Ancak demirin bu özelliği, hidroksil radikal gibi güçlü oksidan türleri ve/veya ferril veya perferril iyon gibi reaktif demir-oksijen komplekslerinin oluşumuna katılabilme özelliği sağlamasından ötürü, demiri potansiyel olarak zararlı bir hale getirmektedir.⁵ Demir aynı zamanda lipid peroksidasyonunun başlatılması ve yaygınlaştırılmasında da temel bir role sahiptir.⁵ Her ne kadar katalitik metal iyonların in vivo mevcudiyetleri konusunda fikir birliği sağlanabilmiş değilse de, oksidan stresin bizat katalitik demir salınımına neden olduğu artık

bilinen bir konudur.⁵ Serbest radikal türleri olan süperoksit ve hidroksil radikal ile hidrojen peroksit ve hipohalöz asitler gibi diğer metabolitlerin de aralarında bulunduğu bu oksijen metabolitlerinin tamamı reaktif oksijen türleri veya basitçe oksidanlar olarak bilinmektedir.

DIYABETİK NEFROPATİDE YENİ TEDAVİLER

İyi glisemik kontrol, kan basıncında sağlanan düşüşler ve renin- anjiyotensin sisteminin inhibisyonu gibi onay almış tedavilerin yaygın olarak kullanılıyor olmasına rağmen, diyabetik nefropati halen son dönem böbrek yetersizliğinin en önde gelen nedenidir. Brownlee ve ark., hiperglisemik hasarın birbirinden bağımsız görünen ve kritik role sahip olan 4 yolağının aktivasyonunda hipergliseminin indüklediği mitokondriyal süperoksit aşırı üretiminin merkezi bir role sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir.^{6,7} Hiperglisemik hasarın bu 4 yolağı protein kinaz C (PKC)'nin glukoz ile indüklenmesi, ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu (AGE-Advanced Glycosylation End-product), sorbitol birikimi ve nükleer faktör κB'nin aktivasyonu şeklindedir.⁸ Bu bahsedilen biyolojik yolları etkileyen yeni tedavi modaliteleri değişik başlangıç, değerlendirme ve test aşamalarında olup, bunların arasında bir PKC- β inhibitörü (ruboksistaurin) ve bir AGE inhibitörü (piridoksamin) kullanımı, glikozaminoglikan (sulodeksid) verilmesi ve katalitik demirin etkilerini durdurmak için demir şelatörlerinin verilmesi yer almaktadır (Tablo 1). Bir sonraki bölümde diyabetik nefropati bulunan hastalarda artmış oksidatif stres ve katalitik demirin patogeneze rolü olduğuna işaret eden çalışmalar ve de oksidatif yollar ile ilişkili olan

potansiyel mekanizmalar göz önüne alınarak diyabetik nefropatinin tedavisinde kullanılan çeşitli ajanlar tartışılmıştır.

OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ

Son yapılan çeşitli insan çalışmalarında diyabetik hastaların idrarında oksidatif stres belirteçlerinin var olduğu ve proteinüri de dahil olmak üzere diyabetik komplikasyonlar ile korele olduğu dokümanete edilmiştir.⁹ 8-Okso-7, 8-2'-deoksiguanozin (8-oxoDG) oksidatif DNA hasarının bir ürünü olup, in vivo oksidatif DNA hasarı ve oksidatif stresin hassas bir belirteci olarak bilinmektedir. Hinokio ve ark., beş yıl süren prospektif uzun dönemli bir çalışmada, idrardaki 8-oxoDG düzeyi orta derecede yüksek veya düşük olanlara kıyasla daha yüksek idrar 8-oxoDG düzeyi olan hastalarda, diyabetik nefropatinin anlamlı olarak daha hızlı progresyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır.¹⁰ Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de bilinen çeşitli risk faktörleri arasında üriner 8-oxoDG düzeyinin, nefropatinin en güçlü prediktörü olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, Monnier ve ark., diyabetik hastalarda oksidatif stresin iyi tanımlanmış bir belirteci olan F2 isoprostan 8-isoprostaglandin F_{2α} (8-iso-PG F_{2α})'nın artmış olduğunu saptamışlardır.¹¹ Bu bağlamda, bu durumla ilgili olarak, insülin, oksidanların başlıca kaynağı olan nikotinamid adenin dinukleotid fosfat [NAD(P)H] düzeyini azaltır ve NAD(P) H oksidazı indirger. Oksidanların diyabetik nefropatideki rolüne ilave bir destek de insanlardaki diyabetik nodüler lezyonların, lipit peroksidasyonunun bir işareti olan malondialdehid ile pozitif boyandığının gösterilmesinden gelmektedir.¹²

TABLO 1: Kronik böbrek hastalığı için geliştirilmekte olan terapötik ajanlar.

Ajan	Firma	Etki	Antioksidan etki	Mevcut durum
Demir şelatörü (deferiprone)	CorMedix	Labil demirin uzaklaştırılması	Evet	Preklinik ve insan için tasarım aşamasında
Ruboksistaurin (LY333531)	Lilly	PKC-β inhibitörü	Evet	Faz II tamamlandı
Piridorin (piridoksamin)	Biostratum	AGE inhibitörü	Evet	Faz II tamamlandı
Pirfenidon	InterMune	↓ TGF- β	Evet	Preklinik ve insan için tasarım aşamasında
Sulodoksid (KRX-101)	Keryx	GAG replasmanı	Olası	Faz II tamamlandı; Faz III hazırlık aşamasında

AGE: İleri glikozilasyon son ürünü; GAG: Glikozaminoglikan; PKC: Protein kinaz C; TGF: Transforme edici büyüme faktör.

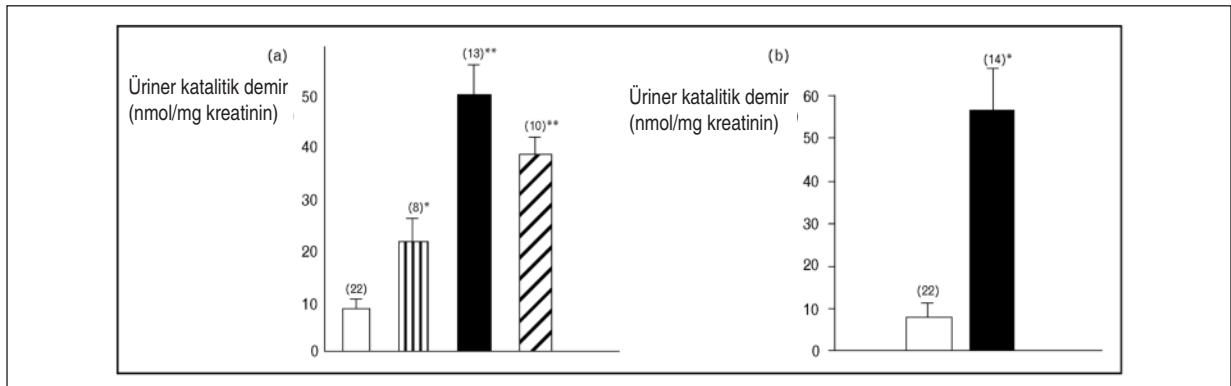
KATALİTİK DEMİRİN DİYABETİK NEFROPATİDEKİ ROLÜ

İn vivo ortamda, demir hem veya nonhem proteine bağlanır ve hidroksil radikaller veya benzeri oksidanların oluşumunu direkt olarak katalize etmez.⁵ Proteinlerin glikasyonu ile demir ve bakır gibi geçiş metallerine karşı olan afinite de anlamlı bir artış olduğu önceden ortaya konulmuştur.¹³ Bu glikoşelatların serbest radikal reaksiyonlarına katılabilme özellikleri mevcuttur. Demir şelatörlerinin diyabette fizyolojik uyarı ve kan akımına karşı koroner arter cevabını iyileştirdiği gösterilmiştir.¹⁴ İlginç olarak, son çalışmalarda, transferin dışı bağlı demir düzeylerinin diyabetik hastalarda sıklıkla yüksek olduğu gösterilmiş ve çok az sayıdaki çalışmalarda bunun diyabetin vasküler ve renal komplikasyonlarının gelişiminde rolü olabileceği ileri sürülmüştür.^{15,16}

Bleomisin ile tespit edilebilen demir tayini yöntemi, bir antitümör antibiyotik olan bleomisinin demir tuzu ve uygun indirgeyici bir ajan varlığında DNA'ya bağlanarak onu yıkıma uğratması ve sonrasında da kromogen oluşturmak üzere tiyobarbiturik asit ile etkileşen ürünlerin ortaya çıkması temeline dayanır. Bundan dolayıdır ki, bu tayin yöntemi biyolojik örneklerde serbest radikal reaksiyonlarını katalize edebilen demir kom-

plekslerinin gösterilmesinde yardımcıdır.⁵ Şekil 1a'da da gösterildiği gibi, yaptığımız ön çalışmalarda, renal hastalığı veya diyabeti olmayan bireyler ile diyabetli hastaları katalitik demir yönünden karşılaştırdık. Elde ettiğimiz veriler gösterdi ki, aşırı diyabeti bulunan hastalarda üriner katalitik demir düzeyi belirgin olarak artmaktadır. Benzer şekilde, mikroalbuminüri bulunan hastalarda da belirgin ve oldukça yüksek üriner katalitik demir düzeyleri söz konusu idi. Dolayısı ile, bu bulgular, üriner katalitik demirin sadece albuminüriye özgü bir yansıma olmadığına işaret etmektedir. Son olarak, diyabetik kontrol grubunda olup mikroalbuminüri olmayan bazı hastalarda da yüksek üriner katalitik demir düzeylerinin mevcudiyeti, üriner katalitik demirin mikroalbuminüri başlangıcına öncülük ettiği ve diyabetik nefropati gelişimi açısından risk altındaki hastaları önceden belirlenmesinde yardımcı olabileceği sonucunu çıkarmamızı sağlamıştır.

Ön çalışmalarda, Rajapurkar ve ark. diyabetik nefropati bulunan hastaların bir oral demir şelatörü ile tedavi edilmesinin proteinüride belirgin azalmaya neden olduğunu ve 9 aydan daha uzun bir sürede renal fonksiyonların stabilizasyonunu sağladığını göstermişlerdir.¹⁷



ŞEKİL 1: Üriner katalitik demir.

(a) Diyabetik nefropati bulunan hastalar da (□, Kontrol; ▨, Diyabet kontrol; ■, Mikroalbuminüri; ▩, Diyabet proteinüri); ve biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefritlerde (□, Kontrol; ■, glomerülonefrit) üriner katalitik demir düzeyleri. *p<0.05, **p<0.001

PROTEİN KİNAZ C İNHİBİTÖRÜ: RUBOKSİSTAUİRİN

Diyabetik komplikasyonların patogenezindeki anahtar metabolik yollardan birisi PKC'nin aşırı ekspresyonudur. Hücre içi kinazların bu ailesinin birçok aktivatörü tanımlanmış olup, PKC aktivasyonu, hücre dışı sinyal-kontrollü kinaz yolağının aktivasyonu ve NAD(P)H oksidazın aktivasyonu aracılığı ile oksidanların oluşumu gibi çeşitli mekanizmalar aracılığı ile doku hasarına neden olabilmektedir.¹⁸ Hayvan modellerinde, PKC- β inhibitörü olan ruboksistaurin'in albuminüri, diyabete bağlı histolojik değişiklikler ve böbrek zedelenmesini azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ Ayrıca, NAD(P)H oksidazın inhibisyonu ile de oksidatif strese azalma gözlenmiştir.²⁰ Diyabetik nefropati hastalarda ruboksistaurin kullanılarak gerçekleştirilen insan çalışmalarında karmaşık sonuçlar elde edilmiştir. Öncül insan çalışmalarında, bir yıllık bir süre ile verilen ruboksistaurin plaseboya kıyasla proteinüride %24 oranında azalmaya neden olmuş ve glomerüler filtrasyon hızının stabilizasyonu sağlanmıştır.²¹ Ancak, başlangıçtaki bu bulguların yarattığı heyecan, PKC Diyabetik Retinopati Çalışması 2 araştırmacılarının, ruboksistaurin ile tedavi edilen grupta diyabetik nefropati gelişiminin plasebo alan gruba kıyasla daha sık izlendiğini bildirmeleri [$n=0$ 'a karşın $n=7$ (% 2); $p=0.015$] ile sönmüştür.²² Diyabetik retinopati çalışmalarının son yapılan daha geniş kapsamlı ve toplu bir değerlendirmesinde, nefropati gelişimi açısından ruboksistaurin ile tedavi edilen grup ile plasebo arasında farklılık olmadığı görülmüştür.²³

Bu ilacın diyabetik nefropatideki yararlılığının değerlendirilmesi için daha büyük klinik çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

İLERİ GLİKASYON SON ÜRÜN İNHİBİTÖRÜ: PİRİDOKSAMİN

Diğer bir hedef iyi tanımlanmış biyokimyasal yollar aracılığı ile AGE'lerin nonenzimatik olarak ortaya çıkmasıdır. Protein amino gruplarının glukoz ile modifiye edilmesi sonucu oluşan AGE'ler diyabetik komplikasyonların patogenetik mekanizmalarından birisi olarak kabul edilmektedir.

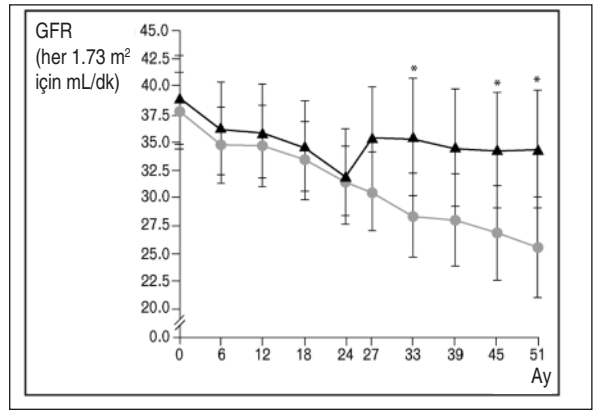
Halen geliştirilme aşamasında bir AGE inhibitörü olan piridoksamin çeşitli etkilerle glikasyonu inhibe etmektedir. Piridoksamin kullanılarak Mailard reaksiyonunun inhibe edilmesi görüşü transaminasyon reaksiyonlarındaki karbonil grupları ile var olduğu bilinen reaktivitesi temeline oturtulmuştur. Buna dayanarak ortaya atılan hipoteze göre piridoksamin Amadori ara ürünleri ile birlikte bileşik oluşumunu sağlayabilir ve böylelikle AGE'lerin oluşumu bloke edilebilir. Gerçekten de, glukoz ile inkübe edilmiş protein modellerinde pyridoxaminin bu reaksiyonu diğer B6 vitaminlerinden daha etkili bir şekilde inhibe etmekte ve antijenik AGE formasyonunu önlemektedir. Önemli olan nokta şudur ki, pyridoxamine glukoz kökenli AGE'ler üzerine aminoguanidinlere kıyasla daha anlamlı bir inhibitör etkiye sahiptir.²⁴ Oksidanların AGE'lerle indüklenen mezangial hücre aktivasyonunda önemli olduğu,²⁵ yanı sıra piridoksaminin de oksidan oluşumu ve lipid peroksidasyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.²⁶ Farklı birçok yolak diyabet seyrinde dokularda biriken muhtelif AGE'lerin oluşumuna neden olmaktadır. Diyabetik nefropati hayvan modellerinde AGE depolanmasının patogeneze katkısı olduğu ortaya konmuş ve piridoksaminin diyabetik hayvan modellerinde renal lezyonların oluşumunu önlemiştir.²⁷ Nefropatisi bulunan diyabetik hastalarda yapılan Faz II çalışmasında üriner albümin atılımı üzerine bir etki olmadığı, ancak hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı bildirilmiştir.²⁸

İLERLEYİCİ BÖBREK HASTALIĞININ DİĞER FORMLARI İÇİN YENİ TEDAVİLER

Kronik böbrek hastalığında artmış bir oksidatif stres olduğuna dair deliller var olmakla birlikte,^{29,30} ilerleyici böbrek hastalığında oksidanların rolüne ait ilişkisel ve neden-etki ile ilgili bilgiler sınırlıdır.^{29,30} Kuo ve ark., fokal segmental glomerüler sklerozda plazma ve idrarda malondialdehid son ürünlerinin anlamlı olarak arttığını bildirmişler ve oksidatif stresin erken dönemde oluştuğunu, dolaşımı ile de hastalık patogenezinde rol oynayabile-

ceği çıkarımında bulunmuşlardır.³¹ İleri protein oksidasyon ürünlerinin IgA nefropatisinde prognozun ön görülebilmesinde önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Çok değişkenli analizde, renal prognozun kötü seyretmesinde proteinüri, hipertansiyon ve plazma ileri protein oksidasyon ürünleri etkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Descamps-Latscha ve ark. ileri protein oksidasyon ürünlerinin kötü prognozun belirteci olarak kullanılabileceğini ve tedavi modalitelerinin etkinliğini değerlendirmede yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.³²

Nankivell ve ark., kronik böbrek hastalığı bulunan bireylerde demir düzeyinin artmış olduğunu bildirmişlerdir.³³ Bizim yaptığımız bir çalışmada, biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefriti bulunan olgularda, daha önceden tarif edilen yöntem ile ölçülen üriner katalitik demir düzeyini belirgin şekilde artmış olarak tespit ettik (Şekil 1b). Amerikan Nefroloji Cemiyeti (American Society of Nephrology)'nin yıllık toplantısında sunulan ve Rajapurkar ve ark.'nın yakın zamanda yapmış olduğu açık uçlu, nonrandomize bir ön çalışmada, biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefriti bulunan hastalara demir şelatörü verilmesinin proteinüride anlamlı düzeyde azalmayı sağladığı gösterilmiştir.³⁴ Literatürde metal şelatörlerinin ilerleyici böbrek hastalığı üzerine etkisinin araştırıldığı ve hakemli bir dergide yayınlanmış en az bir tane çalışma mevcuttur. Lin ve ark. diamin tetra-asetik asit (EDTA) ile şelasyon tedavisi yapılmasının kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda glomerüler filtrasyon hızındaki düşme oranını yavaşlattığını göstermişlerdir (Şekil 2).³⁵ Yazarlar burada sağlanan yararın, aynı zamanda Fenton reaksiyonuna da katılan, kurşunun şelasyonu ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak, biz, burada elde edilen yararın kurşundan ziyade demirin şelasyonu ile ilgili olduğuna inanmaktayız. Bunu düşünmemizin sebepleri arasında ise her 2 metalin de EDTA'ya afinitelerinin eşit olması, böbrek hastalığında demirin rol oynadığına dair çok sayıda deneysel veri elde edilmiş olması ve EDTA verilmesinin üriner demir atılımını arttırmasındaki etkinliğinin gösterilmiş olması yer almaktadır.³⁶



ŞEKİL 2: Şelasyon tedavisi ile glomerüler filtrasyon hızındaki değişim.

Gözleme ve müdahale etme süreleri boyunca şelasyon (n = 31) ve kontrol (n = 30) grubundaki tahmini ortalama (± standart hata) glomerüler filtrasyon hızları. Şelasyon grubundaki hastalar 24 ile 51 aylar arasında şelasyon tedavisi almışlardır. *P < 0.05 (Student t-testi). Lin ve ark.³⁵ (N Engl J Med 348 (4): 277-286, 2003) New England Journal of Medicine'dan alınan izinle basılmıştır. Copyright © 2003 Massachusetts Medical.

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA DİĞER YENİ TEDAVİ MODALİTELERİ

Burada bahsedilmeyen daha birçok ajan da kronik böbrek hastalığının tedavisindeki etkinliği açısından halen denenmektedir (Faz II çalışmalarda). Bu ajanların çoğunun antioksidan etkinliği mevcut olmakla birlikte, başlıca etki mekanizmaları antioksidan etkinlikleri olmayabilir. Pirfenidon öncelikle transforme edici büyüme faktör- β inhibitörü olarak takdim edilmiş olan, ancak aynı zamanda antioksidan etkinliği de bulunan bir ajandır.³⁷ Son zamanlarda, glomerülosklerozun ilerleyişini yavaşlattığı gösterilmiştir.³⁸ Diğer ajanlar arasında oral fenofibrat, oral endotelin antagonisti SPP301 ve potent bir metalloproteinaz inhibitörü olan XL784 yer almaktadır.^{39,40} Bu ajanların oksidan üretimi üzerine de anlamlı inhibe edici etkileri mevcuttur.^{41,42} Ek olarak, Takebayashi ve ark. diyabetik nefropatili hastalarda spironolakton tedavisinin, monosit kemoatraktan protein-1 ve üriner albuminde düşme ile birlikte 8-iso-PG2a (bir oksidan stres ölçütü) seviyelerinde de anlamlı ölçüde azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.⁴³

Son olarak, diyabetik nefropati tedavisi için geliştirilmiş en ileri ilaç bir glikozaminoglikan olan sulodeksitir. Glikozaminoglikanların diyabetik hayvan modellerinde glomerül bazal membranı ve

mezangiumda glikoproteinlerin restorasyonunu sağlayarak etki ettiklerine inanılmaktadır.⁴⁰ Glikozaminoglikanların oksidan üretimini azalttıkları da gösterilmiştir.⁴⁴ İnsanlarda yapılan ilk çalışmalarda sulodexide tedavisinin erken diyabetik böbrek hastalığının bir göstergesi olan albuminürde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir.⁴⁵ Çok merkezli faz II çalışması ABD'de tamamlanmış olup kesin olmayan sonuç analizlerine göre sulodeksid tedavisi üriner albumin atılımında azalmaya neden olmaktadır.⁴⁶ Bu ilacın Faz III çalışmaları tip 2 diyabetli hastalarda başlatılmış olup, kısa süre içerisinde uzun dönem etkileri ile ilgili sonuçlar elimizde olmaktadır.

SONUÇ

Klinik kontrollü çalışmalarda oksidatif yolağı etkileyen ve katalitik demiri ortamdan uzaklaştıran ajanların incelenmesi için yeterli sayıda deneysel veri olduğuna inanılmaktadır. Bildirilen çalışmalarda her ne kadar proteinürdeki azalma üzerine odaklanılmışsa da, hatırlanmalıdır ki, diyabet dışı kronik böbrek hastalığı ile ilgili olarak hem hayvan hem de insan çalışmalarında, proteinürde bir azalma elde edilmeksizin yararlı etkiler olabileceğinin altı çizilmiştir. Alfrey ve ark.nın çalışmalarında, bir nefrotoksik serum modelinde demirden kısıtlı diyet ve demir şelatörü ile proteinüri üzerine herhangi bir etki olmadan progresyona karşın

hem fonksiyonel hem de histolojik korunma sağlanmıştır.^{47,48} Benzer şekilde, yukarıda bahsedilen Lin ve ark.nın çalışmasında, EDTA verilmesi proteinürde azalma olmadan hastalığın ilerleme göstermesine karşın koruyuculuk sağlamıştır.³⁵ Bundan dolayıdır ki, proteinürünün tübüller üzerine olan etkisini ortadan kaldırarak veya tübüller üzerine direkt koruyucu bir etki oluşturarak tübulo-interstisyel bölgede koruma sağlayacak terapötik ajanlar üzerinde de durulmalıdır. Örnek olarak, tübüler hipertrofi hiperglisemiden sonraki birkaç gün içerisinde belirginleşir ve böbrek tübüllerindeki değişiklikler, glomerüldeki değişikliklere ve albuminüriye öncülük eder veya en azından birlikte başlar.⁴⁹ Bundan dolayıdır ki, hastalık progresyonunu durdurmayı hedefleyen çalışmalar, yalnızca kısa süreli olarak proteinüri üzerine olan etkiye odaklanmamalı, aynı zamanda renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerin incelenmesi açısından da yeterli bir süre devam ettirilmelidir.

BİLGİLENDİRME

SVS'nin teknolojisini CorMedix, Inc.'a ruhsatlandırmış olan Shiva Biomedical, LLC ile finansal ilişkisi mevcuttur.

Yazarlar yaptığı editöryal yardımdan dolayı Cinty Reid'e müteşekkirdir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar

• özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

- 1 Shah SV, Baliga R, Fonseca VA, Rajapurkar M. Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:16–28.
- Kronik böbrek hastalığında oksidanlar ve demirin rolü ile ilgili olarak deneysel verilerin detaylı ve geniş kapsamlı bir derlemesi
- 2 McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 1978; 89:122–127.
- 3 Klebanoff S. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005; 77:598–625.
- 4 Malle E, Buch T, Grone HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64:1956–1967.
- 5 Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview.

Methods Enzymol 1990; 186:1–85.

- 6 Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. *Kidney Int Suppl* 2000; 77:S26–S30.
- 7 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813–820.
- 8 Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–790.
- 9 Nishikawa T, Sasahara T, Kiritoshi S. Evaluation of urinary 8-hydroxydeoxyguanosine as a novel biomarker of macrovascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1507–1512.
- 10 Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, et al. Urinary excretion of 8-oxo-7,8-dihydro-20- deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2002; 45:877–882.
- 11 Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in

patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295:1681–1687.

- 12 Horie K, Miyata T, Maeda K, et al. Immunohistochemical colocalization of glycoxidation products and lipid peroxidation products in diabetic renal glomerular lesions. *J Clin Invest* 1997; 100:2995–3004.
- 13 Qian M, Liu M, Eaton JW. Transition metals bind to glycosylated proteins forming redox active 'glycochelatates': Implications for the pathogenesis of certain diabetic complications. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250:385–389.
- 14 Nitenberg A, Pycha F, Ledoux S, et al. Coronary artery responses to physiological stimuli are improved by deferoxamine but not by L-arginine in noninsulin-dependent diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and no other risk factors. *Circulation* 1998; 97:736–743.
- 15 Lee D-H, Liu DY, Jacobs DR, et al. Common presence of nontransferrin-bound iron among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1090–1095.

- 16 Swaminathan S, Fonseca VA, Alam MG, Shah SV. The role of iron in diabetes and its complications. *Diabetes Care* 2007; 30:1926–1933.
- 17 Rajapurkar MM, Baliga R, Shah SV. Novel treatment for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007 (in press).
- 18 Kitada M, Koya D, Sugimoto T, et al. Translocation of glomerular p47phox and p67phox by protein kinase C-beta activation is required for oxidative stress in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2003; 52:2603–2614.
- 19 Anderson PW, McGill JB, Tuttle KR. Protein kinase C b inhibition: the promise for treatment of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:397–402.
- 20 Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, et al. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes:role of vascular NAD(P)H oxidase. *J Am Soc Nephrol* 2003; 8 (Suppl 3):S227–S232.
- 21 Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, et al. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2686–2690.
- 22 Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113:2221–2230.
- 23 Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ, et al. Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:631–636.
- 1000'den fazla hasta ve medyan takip süresi 3 yıl kadar olan farklı çalışmaların elde edilen veriler göstermiştir ki, proteinüride azalma olduğunu bildiren erken dönemdeki çalışmaların aksine, ruboxistaurin tedavisi diabetik nefropatinin ilerlemesini durdurmuyor görünmektedir.
- 24 Voziyan PA, Hudson BG. Pyridoxamine: the many virtues of a maillard reaction inhibitor. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1043:807–816.
- 25 Lal MA, Brismar H, Eklof A-C, Aperia A. Role of oxidative stress in advanced glycation end product-induced mesangial cell activation. *Kidney Int* 2002; 61:2006–2014.
- 26 Kannan K, Jain SK. Effect of vitamin B6 on oxygen radicals, mitochondrial membrane potential, and lipid peroxidation in H2O2-treated U937 monocytes. *Free Radic Biol Med* 2004; 36:423–428.
- 27 Degenhardt TP, Alderson NL, Arrington DD, et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002; 61:939–950.
- 28 Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007; 27:605–614.
- 200'den fazla hastanın dahil edildiği bu çalışmada üriner albümin atılımında herhangi bir değişiklik olmadan böbrek yetmezliği ilerleme hızında azalma olduğunu ortaya koyuyor görünmektedir.
- 29 Vaziri ND. Roles of oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney disease and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:93–99.
- 30 Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:1009–1016.
- 31 Kuo H-T, Kuo M-C, Chiu Y-W, et al. Increased glomerular and extracellular malondialdehyde levels in patients and rats with focal segmental glomerulosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:245–250.
- 32 Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, et al. Early prediction of IgA nephropathy progression: Proteinuria and AOPP are strong prognostic markers. *Kidney Int* 2004; 66:1606–1612.
- 33 Nankivell BJ, Boadle RA, Harris DCH. Iron accumulation in human chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:580–584.
- 34 Rajapurkar MM, Baliga R, Shah SV. Treatment of patients with glomerulonephritis with an oral iron chelator. *J Am Soc Nephrol* 2007 (in press).
- 35 Lin J-L, Lin-Tan D-T, Hsu K-H, Yu C-C. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:277–286.
- 36 Owda AK, Alam MG, Shah SV. Environmental lead exposure and chronic renal disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1810–1812.
- 37 Misra HP, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals. *Mol Cell Biochem* 2000;204:119–126.
- 38 Cho ME, Smith DC, Branton MH, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:906–913.
- 39 Wenzel R, Mann J, Jurgens C. The ETA-selective antagonist SPP301 on top of standard treatment reduces urinary albumin excretion rate in patients with diabetic nephropathy [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:58A.
- 40 Williams ME. New potential agents in treating diabetic kidney disease: the fourth act. *Drugs* 2006; 66:2287–2298.
- 41 Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, et al. Endothelin A receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:143–154.
- 42 Libby P, Plutzky J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Am J Cardiol* 2007; 99 (4A):27B–40B.
- 43 Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2214–2217.
- 44 Sela S, Shurtz-Swirski R, Shapiro G, et al. Oxidative stress during hemodialysis: effect of heparin. *Kidney Int Suppl* 2001; 78:S159–S163.
- 45 Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1615–1625.
- 46 Lewis EJ, Lewis JB, Hunsicker LG. Interim analysis of a pilot trial of sulodexide in type 2 diabetic nephropathy with microalbuminuria [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Abstracts issue):58A.
- 47 Alfrey AC, Froment DH, Hammond WS. Role of iron in the tubulo-interstitial injury in nephrotoxic serum nephritis. *Kidney Int* 1989; 36:753–759.
- 48 Alfrey AC. Toxicity of tubule fluid iron in the nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1992; 263:F637–F641.
- 49 Thomas MC, Burns WC, Cooper MD. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12:177–186.