

İç hastalıkları

Nefrotoksik İlaçlar

AYLA SAN*
LUTFİ GÖKMEN **

İLAÇLARIN VÜCUTTAN ATILIMI

İlaçların en büyük itrahi yolu böbreklerdir. Safra yollarından da bazı metabolit ve ilaçlar atılır. Bunlara ilave olarak barsak, tükürük, süt, akciğerler ve ter yoluyla da az da olsa itrahi yapılmaktadır. Buhar şeklindeki anestetik maddelerin ise en büyük itrahi akciğerler yoluyla olur.

İlaçların vücuttan atılımında rolü olan faktörlerin başında biyolojik yarılanma ömrü gelmektedir.

İlaçların ekskresyonu ve reabsorbsiyonunda pH'nın etkisi vardır. İdrar pH'sı 4.5 ile 8.0 arasında değişir, ilaç ekskresyonunda bunun önemli derecede etkisi vardır. Zayıf asit ve bazların noniyonize formları tübülülardan reabsorbe edilirler. İdrarın asidifiye edilmesiyle bu reabsorbsiyon artar, eliminasyon azalır. İdrarın alkaünizasyonu ile bu maddelerin itrahi artar, reabsorbsiyonu azalır. Örneğin, şahsilik asit, fenobarbital ve probenesid'iri idrarın alkali edilmesiyle üriner salınımları artar.

Böbrek tarafından ilaçların eliminasyonu, kandaki ilaç konsantrasyonu, proteine bağlanma oranı, glomerul filtrasyon hızına bağlıdır. Tubuler sekresyon sonucu açığa çıkan bileşikler aktif ilaçlar olduğu gibi, onların inaktif metabolitleri de olabilir.

Salınımı böbrek yoluyla olan birçok ilaç bilinmemektedir. Şüphesiz bunların eliminasyonu renal fonksiyondan etkilenecektir. İlaçların en büyük itrahi yolunun böbrekler olması, böbreğin özellikleri ve spesifik fonksiyonları nedeniyle, ilaçların böbrek için toksisite riskleri mevcuttur. İlaçlar tarafından böbreğin zedelenmesinden sorumlu faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

1. Büyük kan akımı (Böbrekler vücut ağırlığının % 0.4'ü olmasına karşın, kardiyak output'un % 25'ini alır).
2. Yüksek metabolik aktivite
3. Geniş endoteryal yüzey bölgesinin mevcut oluşu (Bu durum özellikle hipersensibilite reaksiyonlarında önemlidir).
4. Birçok enzim sistemlerinin mevcut oluşu

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim
** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim

(Ağır metaller temel enzim sistemlerinin intraselüler SH gruplarıyla bağlanarak katekoller teşkil ederler ve enerjik hücreler bloke olur).

5. Medüller interstisiyel konsantrasyon
6. Üremide ilaçların proteine bağlanmalarının azalması
7. Tubuler sekresyon, tubuler reabsorbsiyon işlemleri.

NEFROTOKSİSİTE

Böbreklerde etki ederek fonksiyon bozukluğu veya böbrek hastalığı meydana getiren birçok ilaç mevcuttur. Nefrotoksisite akut veya kronik zehirlenme şeklinde, tesadüfen veya intihar maksadıyla civa klorür, etilen, glikol, karbontetraklorür gibi maddelerin alınmasıyla meydana gelebileceği gibi, çevresel veya endüstriyel tehlikeyi oluşturan civa, kurşun, kadmiyum, çeşitli hidrokarbonlara bağlı olarak da oluşabilir. Son günlerde nefrotoksisitenin en sık ve yaygın sebebi ilaçlardır. Terapötik ve diagnostik amaçla kullanılan birçok ilacın nefrotoksik etkilerinin mevcut olduğu çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.

Çeşitli ajanlar ve böbreklerde meydana getirdikleri değişiklikler Tablo T de özetlenmiştir.

Teşhis ve tedavide kullanılmak üzere mütemadiyen yeni ilaçlar bulunmakta ve bunlar piyasaya sürülmektedir. Bu durum şüphesiz, renal problemleri artırmaktadır. Bununla birlikte ilaç endüstrisinin amacı toksik olmayan, ya da en az toksik olan ilacı bulup piyasaya vermektir. Ancak bu durum bugüne kadar nadiren başlanabilmiştir.

NEFROTOKSİSİTE MEKANİZMALARI

İlaçların oluşturduğu nefrotoksisite iki mekanizma ile meydana gelmektedir:

1. Direkt ilaç toksisitesi: En sık nefrotoksisite şeklidir. Doz ve renal fonksiyonla ilgili vardır. İlaçların bizzat kendisiyle oluşabileceği gibi (örneğin CC1., aminoglikozidler ve lithium), onların metabo-

öğretim Üyesi
Araştırma Görevlisi

lileriyle de oluşabilmektedir (örneğin fenasetin, metoksisfloran ve cis platinumun metabolitleri gibi).

Tablo 1

Haçların Böbreklerde Oluşturduğu Değişiklikler

1. Antibakteriyel İlaçlar	— Akut böbrek yetmezliği — Akut interstisiyel nefrit — Renal tubuler asidoz — Poliüri — Elektrolit kaybı — Proteinim
2. Analj ezik İlaçlar	Kronik interstisiyel nefrit Papiller nekroz Nefrolithiazis
3. Lithium	Poliüri İnkomplet renal tubuler asidoz Kronik interstisiyel nefrit
4. Radyografik Kontrast Maddeler	— Akut böbrek yetmezliği
5. Fluorhı Anestetik Maddeler	— Poliüri — Akut böbrek yetmezliği — Kronik interstisiyel nefrit
6. Antikanserojen haçlar	— Akut böbrek yetmezliği — Kronik böbrek yetmezliği — Elektrolit kaybı

2. Hipersensibilite reaksiyonu: Direkt ilaç toksisitine göre daha az rastlanır. Dozla ilişkisi yoktur. Renal fonksiyondaki azalmadan etkilenmez. İmmüno- lojik bir olay söz konusudur. Bu mekanizma ile etki ederek böbrek hasan yapan ilaçlara örnek olarak penisilinler, sulfonamidler ve rifampisini verebiliriz.

NEFROTOKSİSİTENİN FONKSİYONEL VE KLİNİK BULGULARI

Aminoglikozid grubu antibiyotikler ve cis platinum gibi antikanserojen ajanlar mitokondriyal, lizozomal ve enzimatik hasar oluşturarak selüler bozukluğa yol açarlar.

Probenesid, penisilamin, tolbutamid, anti epileptik ajanlardan tridion ve paradion, eroinin kötüye kullanılması, altın tedavisi, nefrotik sendrom ve proteinüri ile birlikte anormal protein yapımına neden olur.

Antimigrenial ajan olarak kullanılan methisergid, peri ureteral fibrozis yoluyla obstrüktif üropati yapar.

Radioiyonize kontrast maddeler, antikanserojen maddelerden methotrexate, 7-hidroksilat metaboliti ve sulfonamidler ise kristalüri yoluyla obstrüktif üropati nedeni olur.

Haçların sebep olduğu tubuler sendromlar, tubuler bozuklukların bir kısmını kapsar ve glikoz, fosfor, protein, amino asit, ürik asit, kalsiyum, magnezyum, potasyum, sodyum ve suyun renal işlenmesinde bozukluk mevcuttur. Geçen birkaç yıl içinde ilaçların klinik önemi, suyun renal işlenmesinde bozukluk yaptıklarından dolayı daha da artmıştır. Bazı ajanlar böbrek tarafından suyun korunmasını bozarak, poliüri, dehidratasyon ve akut böbrek yetmezliğine neden olurlar. Bazı ajanlar da ADH sekresyomjnu bozarak su retansiyonuna yol açarlar.

İlaç kullanımına bağlı olarak geüşen nefrotoksisitenin en sık bulgusu akut böbrek yetmezliğidir. Bununla birlikte diğer klinik belirtiler de gelişebilir. Bunlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2

İlaç Kullanımı Sonucu Gelişen Klinik Sendromlar

1. Akut böbrek yetmezliği
 - Akut tubuler nekroz
 - Akut interstisiyel nefrit
 - Akut glomerulonefrit
 - Renal angitis
2. Kronik böbrek yetmezliği
 - Kronik interstisiyel nefrit
 - Arteriolar nefroskleroz
 - Kronik glomerulonefrit
3. Obstrüktif üropati
 - Periureteral fibrozis
 - Kristalüri
4. Nefrotik sendrom, proteinüri
5. Tubuler sendromlar
 - Fankoni sendromu
 - Renal tubuler asidoz
 - Nefrojenik diabetes insipitus
 - Uygun olmayan ADH salınımı
 - Potasyum tutulması
 - Sodyum kaybı
 - Magnezyum kaybı
 - Hidrojen kaybı
 - Hipokalsemi

İlaçlara bağlı olarak gelişen akut böbrek yetmezliğinin en sık nedeni akut tubuler nekrozdur. Akut tubuler nekrozdan büyük bir sıklıkla antibakteriyel ajanlar sorumludur. Akut böbrek yetmezliğinin en nadir nedeni akut interstisiyel nefrittir.

Akut tubuler nekroz nedeni olarak bilinen ilaçlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Penisilin G tedavisi ile açığa çıkan çözücülerin nadiren Good Pasture sendromuna ve akut glomerulonefrite sebep olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca eroin ve amfetamin gibi bazı ajanların intravenöz kullanılması

ması sonucunda da nekrotizan renal vaskülit gelişebileceği bildirilmektedir.

İlaçların böbrekte meydana getirdiği zararlanmalar hastayı kronik böbrek yetersizliğine götürebilir. Genellikle bu kronik interstisiyel nefrit sonucu olur. Analjezik ilaçların yüksek dozda ve uzun süre kullanılmaları kronik interstisiyel nefrite neden olur. Manik depressif hastaların tedavisinde kullanılan litium tuzları ile, sık sık kullanılan antineoplastik ajanlar da hastayı kronik böbrek yetersizliğine götürür. Son zamanlarda son dönem böbrek hastalıklarının bir nedeninin de eroin alışkanlığının olduğu ileri sürülmüşse de, bu durum kesin olarak aydınlanmıştır.

Tablo 3

Akut Tabuler Nekroza Neden Olan İlaçlar

1. Metaller:	
Civa	— Gümüş
— Bizmut	— Demir
Uranyum	— Antimon
Arsenik	— Bakır
2. Çözücüler:	
Karbon tetra klorür	
Tetra klor etilen	
Glikol	
3. Antibakteriyel Ajanlar:	
Aminoglikozidler	— Pentamidin
— Sefaloridin	— Amfoterisin B
Sefaloglisin	— Tetrasiklin
Sefalotin	- Polimiksin B
Colistin	- Sulfonamidler
4. Antikanserojen Ajanlar:	
— Cis platinum	— Adriamisin
— Methotrexate	— Azathiopirin
5. Radiografik Kontrast Maddeler:	
6. Çeşitli Ajanlar:	
Yüksek doz asetaminofen	
DDT	- Yılan zehiri
— Karbon monoksit	— Mantarlar

NEFROTOKSİK İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Diagnostik ve terapötik amaçla kullanılan birçok ajan renal hasara sebep olabilir. Bu bölümde, son zamanlarda nefrotoksisite ile sıklıkla birlikte olan aminoglikozid grubu antibiyotiklerle, spesifik nefrotoksik mekanizmaları izah edilmiş olan diğer bazı nefrotoksik ajanlardan bahsedilecektir.

Antibakteriyel Ajanlar:

Antibakteriyel olarak kullanılan birçok ajan renal fonksiyon bozukluğu veya renal hastalığa neden olur. Bu ajanlarla meydana gelen böbrek bozuklukları ve sebep olan ilaçlar Tablo 4'de özetlenmiştir.

Rifampisin Nefrotoksisitesi:

Nadirdir. Tipik belirtiler akut olarak başlayan ateş, üşüme, titreme, bel ağrısı ve hematürüdür. İlaç alındıktan sonraki ilk birkaç saat içinde bu belirtiler başlar. Klinik belirtiler ortaya çıkınca ilaç kesilmelidir.

Rifampisin nefrotoksisitesi histopatolojik olarak immün globulin depolanmasının olmadığı akut interstisiyel nefrit olarak tanımlanır. Patogenezinde hipersensibilite reaksiyonu söz konusudur. Üaca karşı antikor reaksiyonu olduğu ve açığa çıkan vazoaktif maddelerin renal kortikal iskemiye yol açtığı, bu durumun da akut böbrek yetmezliği gelişimini hızlandırdığı belirtilmiştir. Son yayınlarda rifampisin tedavisinin başlaması ile birlikte akut böbrek yetmezliğinin gelişmeye başladığı, bu durumun da tubuluslara çöken immünglobulinlere bağlı olduğu bildirilmektedir.

Rifampisin tedavisinin kesilmesi ve kortikosterooidlerin verilmesiyle renal yetersizlik durumu düzelir.

Amfoterisin B Nefrotoksisitesi:

Amfoterisin B antifungal etkisi olan bir antibiyotiktir. Tedavide kullanılmasıyla birlikte distal veya tip 1 renal tubuler asidoz nedeni olmaktadır.

Amfoterisin B hem distal, hem de proksimal tubulusta kalsifikasyonla birlikte tubuler nekroza yol açar. Amfoterisin B nefrotoksisitesi saptanınca doz azaltılmalı ya da kesilmelidir. Ayrıca manitolla diürez yapılmalı, idrar alkalileştirilmelidir.

Aminoglikozid Nefrotoksisitesi:

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerle oluşan renal komplikasyonlar oldukça çeşitlidir.

Klinikte kullanılan aminoglikozid grubu antibiyotiklerin nefrotoksisite yönünden birbirleri arasında farklılıklar mevcuttur. Bu gruptan tobramisin ve metilmisin diğerlerine nazaran daha az toksiktir. Gentamisin ve tobramisin doz yönünden birbirleriyle karşılaştırıldığında, renal toksite yönünden tobramisin, gentamisinden daha az toksik olduğu görülmüştür. Nefrotoksisite oranı tobramisin için % 12, gentamisin için % 26 olarak bulunmuştur.

Gentamisinin nefrotoksisite oranı 1969 yılında % 2 iken, 1979 yılında bu oran % 16-25 olarak bulunmuştur. Bu artışın nedeni yüksek dozda ve uzun süre kullanılması, yaşlı hastaların kullanılması, nefrotoksisitenin tanınmasında bazı kriterlerin ortaya çıkarılması gibi sebeplerdir.

Tablo 4

*Antibakteriyel Ajanların Kullanılmam
Sonucu Gelişen Renal Bozukluklar ve
Neden Olan ilaçlar*

1. Akut böbrek yetmezliği:	
a - Aminoglikozid grubu antibiyotikler	
— Amikasin	— Tobramisin
- Streptomisin	— Kanamisin
— Sisomisin	— Neomisin
b - Sefalosporin grubu antibiyotikler	
- Sefaloridin	— Sefazolin
— Sefalotin	— Sefapirin
- Sefaleksim	— Sefedrin
— Sefamendol	
c - Diğer antibiyotikler	
— Colistimethate	— Rifampisin
— Pentamidin	— Sulfamethazol
— Amfoterisin B	— Vankomisin
2. İnterstisiyel nefrit:	
— Ampisilin	— Penisilin
— Methisilin	— Rifampisin
— Nafsilin	— Sulfonamidler
— Oksasilin	
3. Nefrojenik diabetes insipidus:	
— Declomisin	
4. Renal tubuler asidoz:	
— Proksimal tubulus : Tetrasiklin	
- Distal tubulus : Amfoterisin B	
5. Elektrolit kaybı:	
— Aminoglikozidler	— Tikarsilin
— Amfoterisin B	— Penisilin
— Carbenisilin	— Tetrasiklin
6. Proteinüri:	
— Griseofulvin	
7. Metabolik alkaloz (Hidrojenin renal kaybı yoluyla):	
— Karbenisilin	
— Tikarsilin	
8. Obstrüksiyon (Kristalüri yoluyla):	
— Sulfonamidler	

Gentamisin oluşturduğu renal hasar yeni doğan ve çocukluk devrinde yetişkinlere nazaran daha azdır. Bununla birlikte uzun süreli tedavilerden sonra çocuklarda da sık görülmektedir.

Aminoglikozid tedavisiyle ortaya çıkan renal bozuklukların klinik tezahürü büyük bir sıklıkla non oligürik akut böbrek yetmezliğidir. Fakat oligürik tip

akut böbrek yetmezliği de görülebilir. Genellikle akut böbrek yetmezliği tedrici olarak başlar. Hastalığın seyri diğer böbrek yetmezliklerine benzer. Bazı hastalar diyalize ihtiyaç gösterir.

Prokamal tubulus zedelenmelerinde enzimüri, proteinüri, aminoasidüri, glikozüri ve elektrolit denge bozukluklarının meydana geldiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Deneysel hayvanlarında ve insanlarda yapılan çalışmalarda da hipomagnesemi, hipokalsemi ve hipopotasemi tarif edilmiştir. Renal tubuler hasarın erken olarak tespitinde enzimlerin üriner salınımının ölçülmesinin faydalı olacağı düşünülmüş ve bu konuda yapılan çalışmalarda gentamisin alınmasından sonraki 3. günde lizozomürinin mevcut olduğu gösterilmiştir.

Akut böbrek yetmezliğinin diğer formlarında olduğu gibi ilerlemiş yaş, dihidratasyon, önceden böbrek hastalığının bulunması, diğer bazı ajanlarla kombinasyon gibi bazı predispozan faktörler söz konusudur.

Gentamisin, sefalotin ve cis platinum kombinasyonu şiddetli nefrotoksisiteye yol açmaktadır.

Aminoglikozid nefrotoksisitesinin patogenezi: Aminoglikozid grubu antibiyotikler önce glomeruler filtrasyona, daha sonra da tubuler reabsorbsiyona uğrarlar.

İnsanlarda ve hayvanlarda gentamisin alınmasından sonra ultrastrüktürel karakteristik lezyonlar gösterilmiştir. Işık mikroskopu ile proksimal tubulusun bazı kısımlarında nekroz görülür. Elektron mikroskopu ile yapılan incelemelerde lizozomlarda değişik derecelerde bozulmalar gözlenir. Otoradiyografik çalışmalar aminoglikozidlerin proksimal tubulus hücrelerindeki fırça kenar membranına bağlandığını ve daha sonra lizozomal, endositoz sekestrasyona uğradığını göstermiştir. Sekestrasyona uğrayan bu prosesmiyeloid cisimciklerde formasyona neden olur ve lizozomal hidroksilaz enziminin salınımı ile birlikte lizozomüri ve hücre hasarına neden olur.

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin lizozomal sfingomiyelinaz enziminin fonksiyonunu bozarak lizozomlarda sfingomiyelinaz yetmezliği oluşturduğu ve fosfolipidozis yoluyla toksisiteye neden olduğu belirtilmektedir.

Aminoglikozid nefrotoksisitesinin önlenmesinde risk faktörleri ortadan kaldırmak, doz ve süreyi ayarlamak, kanda aminoglikozid seviyesinin kontrolünü yapmak, bu grup ilaçları diğer ilaçlarla kombine olarak kullanmaktan sakınmak ve makul indikasyon olmadıkça kullanmamak gerekir.

Lithium Nefrotoksisitesi:

Lithium tuzlarının son zamanlarda manik depresif hastaların tedavisinde kullanılması, bu alkali metalin tubuler toksisitesi üzerine dikkatleri çekmiştir. Lithiumun başlıca atılım yeri böbreklerdir. Glomerul filtrasyon ve tubuler reabsorbsiyonla atılır. Renal

fonksiyonda azalma mevcutsa, lithiumun kan seviyesinde yükselme ile birlikte lithium akumülasyonu oluşur.

Lithium kullanımına bağlı olarak gelişen nefrotoksisitede huzursuzluk, nöromuskuler iritabilite, tremor olur. Miyoklonik kontraksiyonlar, obduntasyon, nöbetler ve bunları takiben de ölüm oluşur.

Lithiumun oluşturduğu nefrotoksisite renal diyabete insipitusa bağlı poliüri ile karakterizedir. Bu durum dozla ilgilidir. Lithium tedavisi kesildikten sonra geri döner. Lithium su transportunu bozarak ve vazopressin stimülasyonunu inhibe ederek su reabsorpsiyonunu azaltır. Lithium nefrotoksisitesi tesbit edilince poliüri ile oluşan kayıp yerine koyulmalı ve thiazid grubu diüretikler verilmelidir.

Radiografik Kontrast Maddelerin Nefrotoksisitesi:

Son zamanlarda radiografik kontrast maddelerin nefrotoksik etkilerinin önceye nazaran arttığı bildirilmektedir. Hemen hemen her kontrast maddenin intravenöz alınmasının sonucunda böbreklerde fonksiyon bozukluğu olur.

Radiografik kontrast maddelerin alınması sonucu gelişen akut böbrek yetmezliği pek sık değildir. Ancak insidansın giderek arttığı bildirilmektedir.

Radiografik kontrast maddelerin kullanımını sonucu böbrek bozukluğu gelişmesini hızlandıran faktörler, ilerlemiş yaş, önceden böbrek hastalığının mevcut oluşu, dehidratasyon, diyabete mellitus, hiperürisemi, proteinüri ve yüksek dozda kontrast madde verilmesi gibi durumlardır.

Radiografik kontrast maddelerin sebep olduğu akut böbrek yetmezliğinin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bazı deneysel çalışmalarda kontrast maddelerin direkt tubuluslara etki ettiği gösterilmiştir. Tubuluslara olan bu etki sonucunda proteinler, oksalatlar, ürik asit tarafından intratubuler obstrüksiyon olduğu, bunun da akut böbrek yetmezliğine yol açtığı düşünülmektedir. Kontrast maddelerin sebep olduğu böbrek bozukluğunun prognozu iyidir. Yüksek riskli hastalarda % 5 - 10 mortalite görülebilir. Bazı hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.

Radiografik kontrast maddelerin sebep olduğu böbrek yetersizliğinin önlenmesinde hastaların hidrasyonu, risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, manitol verilmesi gibi yöntemler uygulanır.

Antikanserojen İlaçların Nefrotoksik Etkileri:

Son 10 yıl içinde antineoplastik ajanlardan bazıları, birçok malignitenin tedavisinde yaygın klinik denemelere alınmıştır. Bu ajanlardan birçoğu böbrek fonksiyonunu çeşitli derecelerde bozarak akut böbrek yetmezliği, prerenal azotemi, hiperkalsemi, hi-

perürisemi, hipernatremi gibi böbrek bozukluklarına yol açar. Örneğin bu ajanlardan siklofosfamid, uygun olmayan ADH salınımına, streptozotocin ve methotrexate ise akut böbrek yetmezliğine neden olurlar.

Antikanserojen ilaçlardan cis platinum ve nitrosürea yaygın klinik kullanıma sahiptir ve bunların nefrotoksik etkileri geniş olarak tanımlanmıştır.

Cis platinum tümörlere etki eden bir platinum bileşiğidir ve baş, boyun, testis, mesane, over kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Bu anti kanserojen ilaçların yaygın olarak kullanılmamasının nedeni, oluşturduğu böbrek bozuklukları nedeniyledir.

Cis platinumun, gentamisin ve sefalotinle olan kombinasyonlarının kullanılmasının nefrotoksisite yönünden özel önemi vardır. Bu kombinasyonun kullanıldığı 4 hastada şiddetli akut tubuler nekroz ve bunu izleyen birkaç gün ile haftada ölüm meydana gelmiştir.

Cis platinumla tedavi edilmekte olan hastaların glomerul filtrasyon hızının kronik olarak düştüğü tesbit edilmiştir.

Tablo 5

Antineoplastik Ajanların Kullanımı Sonucu Gelişen Böbrek Fonksiyon Bozuklukları

1. Şiddetli ve uzamış ekstremiteler sıvı volümünün çekilmesi
 - a — Bulantı ve kusma
 - Cis-platinum
 - Streptozotocin
 - Daktinomisin
 - b — Diyare
 - Cis - platinum
 - 5 fluorouracil
 - Methotrexate
2. Hiperkalsemi ve hiperürisemi
3. Hiponatremi ve su retansiyonu
 - Siklofosfamid
 - Vinkristin
 - Vinblastin
4. Akut böbrek yetmezliği
 - Cis - platinum
 - Nitrosürea
 - Methotrexate
 - Streptozotocin
5. Kronik böbrek yetmezliği
 - Cis - platinum
 - Nitrosürea
 - Mitomycin C
6. Diğer nefrotoksik ajanlarla kombinasyon sonucu nefrotoksik etkinin artışı
 - Cis - platinum
 - Aminoglikozid grubu antibiyotikler
 - Sefalosporinler
 - Radiografik kontrast maddeler

Cis platinumun meydana getirdiği böbrek bozukluğunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Platinumun renal kortekste biriktiği ve sekiler akümülyasyona uğradığı, daha sonra metabolitlere dönüşerek SH gruplarıyla reaksiyona girdiği ve bunun sonucunda doku hasarına neden olduğu bilinmektedir. Vogl 158 kanserli vakanın cis platinumla tedavisi sonucunda bunlardan sadece % 5'inde (8 vaka) böbrek bozukluğu meydana geldiğini tesbit etmiştir.

Cis platinumun oluşturduğu böbrek fonksiyon bozuklukları hastanın hidrasyonu, mannitol tedavisi ile düzelir.

Antikanserojen ilaçlardan nitrosurea'nın iki tipinin tedavide kullanılmasıyla böbrek toksisitesi meydana geldiği bildirilmiştir. Bunlar:

- 1— BCNU (1, 3 bis 2 klor etil nitrosurea)
- 2— CCNU (metil klor etil siklo heksil nitrosurea)

Bu alkilfeyici ajanlar halen solid beyin tümörünün tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların kullanıldığı 164 çocuk ve erişkin hastanın 14'ünde akut böbrek yetmezliği ve akut interstisiyel nefrit geliştiği bildirilmiştir. Diğer bazı araştırmacılar bu ajanların kullanıldığı vakalarda interstisiyel fibrozis, immüngloou-ün depozisyonu veya proliferasyonu sonucunda glomerul sklerozu gelişebileceğini bildirmektedirler.

Nitrosurea dozunun düşük tutulması, akut böbrek yetmezliği insidansını önemli ölçüde azaltır.

Antikanserojen ajanların sebep olduğu böbrek fonksiyon bozuklukları Tablo 5'de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Dawbom, J.K.: Renal failure and the action of drugs. Drug and Kidney. Printed in Switzerland by Schöler A G, Biel. Vol 19, 1974, pp. 207-220.
2. David, K., Edward, G.: Drug and Kidney. Progression Biochemical Pharmacology. Printed in Switzerland by Schöler A G, Biel. Vol 9, 1974, pp. 206-218.
3. Hamburger, J., Cronier, J., Grunfeld.: Nephrology. Third ed. J.P. Willey Flammarion, Paris 1979, pp. 386-405.
4. Robert W. Schrier.: The patient chronic azotemia with emphasis on chronic renal failure. Edited by Robert W. Schrier. Manual of nephrology. First edition, Boston 1981, pp. 185-200.
5. Teixeira, R.B., Kelley, J., Alpert, H., Rardo, V., and Vaamonde, C.A.: Complete protection from gehtamycin induced renal failure in the diabetes mellitus rat. Kidney, int Vol 21, pp. 600-612, 1982.
6. Vaamonde, C.A.: Drug induced nephrotoxicity. Nephrology and Hypertension review course. Department of Medicine, University of Miami School of Medicine. Printed in the United States of America. May 1981, pp. 348-366.
7. Vaamonde, C.A., Ruth, D.: The use of drugs in the patient with uremia. Nephrology and hypertension review course. Department of Medicine University of Miami School of Medicine. Printed in the United States of America. May 1981, pp. 379.
8. Vaamonde, C.A., Teixeira, R.B., Ruth, D., Kelley, J., Alpert, H., Pardo, V.: Experimental acute renal failure and nephrotoxins. A new model for studying drug induced acute renal failure. The rat with untreated diabetes mellitus. Acute renal failure. Edited by H.E. Eliahou. John Libbey, London 1983, pp. 96-101.