

NEFROTOKSİSİTE

BÖBREK

Böbreklerimiz, omurganın her iki yanında, karın boşluğu içerisinde ve bel bölgesinin biraz yukarısında yer alırlar. Her insanda iki tane böbrek bulunur. Fakat sağlıklı tek bir böbrek de normal yaşam sürdürmeye yeterlidir. Şekil olarak fasulyeye benzerler. Ağırlık ve yapı olarak çok küçük görünen bu organların vücudumuz için önemi çok büyüktür.

Böbreklerin Görevleri

1) Metabolik artıkların, endojen ve ekzojen toksik maddelerin vücuttan atılması

Böbreklerimizin en önemli görevi vücudumuzdaki toksik ve metabolik atık maddeleri (üre, kreatinin) süzerek vücuttan idrar yolu ile atmaktır.

2) Kan basıncının düzenlenmesi

Böbreklerimiz çeşitli hormonlar salgılar. Bunların birinin adı **RENİN** dir. Bu hormon yardımı ile tansiyonumuz düzenlenir.

3) Sıvı dengesini ve kandaki pH düzenlenmesi

Vücudumuza gerekli olan bazı minerallerin, (tuz, potasyum, fosfor, magnezyum v.b.) suyun, glikozun ve proteinlerin dengede tutulmasını sağlarlar.

4) Kan yapımının kontrolü

Böbreklerimiz salgıladığı bir hormon olan **ERİTROPOETİN** ile kemik iliğini uyararak kan yapımına yardımcı olurlar.

5) Kemik yapımının kontrolü

Vücudumuza alınan D vitamininin kullanılmasını sağlayarak kandaki kalsiyum – fosfor seviyesini dengeler ve sağlıklı bir kemik yapısının olmasına katkıda bulunurlar.

6) Sentez

Hippurik asit, amonyak, ve az miktarda glukoz sentez eder

NEFRON

Böbreklerin yapısal birimleri **ürinifer tübüller**dir. Ürinifer tübüller iki esas birimden oluşur; **nefron** ve **toplayıcı tübül/toplayıcı kanallar**. Nefronlar böbreğin fonksiyonel birimleridir. Her böbrekte 1 ila 4 milyon arasında nefron bulunur.

Her nefronun 2 ana bölümü vardır;

1-Glomeruller ve Bowman kapsülünden oluşan Renal korpüskül

2-Proksimal tübül, ince bölüm ve distal tübülden oluşan Renal tübül.

İDRAR OLUŞUM BASAMAKLARI

1. Glomerüllerde filtrasyon (**Glomerüler filtrasyon**),

2. Renal tübüllerde ise reabsorbsiyon ve sekresyon (**Tübüler reabsorbsiyon ve Tübüler sekresyon**) olur.

Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler filtrasyon, idrar oluşumunun ilk basamağıdır. Podosit hücrelerden oluşan filtrasyon membranı, glomerüller kapillerlerinden kanın plazma kısmını hidrostatik basınçla proksimal tübüllere süzer. Filtrat içinde kanın tüm protein olmayan ve hücresel olmayan kısımları yer alır:

- Su
- Çözünmüş iyonlar ve glukoz
- Amino asitler
- Nitrit ve üre gibi atıklar

Protein ve hücre filtratın içinde bulunmaz

- İdrar oluşumu ve buna bağlı olarak kan biyokimyasının kontrolü şu üç süreci içerir:
- Glomerüler filtrasyon oranının (Glomerular Filtration Rate: GFR) kontrolü (kan plazmasının kandan böbrek tübülüslerine ne kadar hızda süzüldüğü)
- Sıvının ve çözünmüş maddelerin filtrattan reabsorbsiyon yoluyla kana geri alınması
- Tübüler sekresyon ve belirli maddelerin kandan uzaklaştırılması

Glomerüler Filtrasyon

Glomerüler filtrasyon oranı lokal olarak:

- Glomerüler kapillerdeki kan basıncına
- Kandaki çözünmüş madde miktarı ile çevre glomerüler dokulardaki çözünmüş madde miktarı arasındaki osmotik basınca bağlıdır.

Glomerüler Filtrasyon

- Böbrek atardamarındaki basınç değişiklikleri de glomerüler filtrasyon oranına direkt olarak etki etmektedir.

Tübüler reabsorbsiyon

Nefronun tübüler kısmı, filtratın önemli bir kısmını (su ve tuzların%98-99'unu) reabsorbe eder. Böylece organizmanın fizyolojik mekanizması için gerekli glukoz, protein, belirli katyonlar, aminoasitler ve diğer birçok organik asitler reabsorbe olurlar. Lipofilik bileşikler, hücre duvarını polar maddelere göre daha kolay geçerler. Bu nedenle de lipofil bileşiklerin böbrekle atılımı daha az oranda olmaktadır.

Tübüler sekresyon

Tübüler sekresyon, bazı maddelerin kandan tübüllere doğrudan alınmasını sağlar.

Bu özellikle:

- H^+ iyonu (kan pH'ını düzenlenmesi)

- K⁺ iyonu (potasyum dengesinin sağlanması)
- Glomerüllerden filtre edilmeyen belirli ilaçlar için önemlidir.

NEFROTOKSİSİTE

Böbrekler fizyolojisi ve fonksiyonları nedeniyle toksisite riskine en fazla açık olan organ durumundadır.

NEFROTOKSİSİTE

A) DİREKT TOKSİSİTE

- Kimyasalın dozu
 - Kişinin renal fonksiyonlarına bağlı olarak oluşur
- Örnek olarak
CCl₄, Aminoglikozit, cisplatin, metoksifloran

B) HİPERSENSİBİLİTE REAKSİYONLARI

- Kimyasalın dozuna bağlı değildir

Örnek olarak Penisilin, sülfonamid, rifampisin

Ksenobiyotiklerin böbreklerde sebep olduğu hasarlar:

- Akut böbrek yetmezliği
 - Akut interstisyel nefrit
 - Akut glomerülonefrit
 - Renal nekroz
- ## NEFROTOKSİSİTE
- Poliüri ve anüri
 - Elektrolit kaybı
 - Proteinüri
 - Böbrek taşı (nefrolitiazis)
 - İdrarda azalma (Obstrüktif üropati)
 - Kristalüri (okzalat, ürik asit ve kalsiyum kristallerinin idrarda görülmesi)
 - Glukozüri
 - Kan, üre, nitrat (BUN) artışı

NEFROTOKSİK KİMYASALLAR

AĞIR METALLER

- | | | |
|-------|-------|-------|
| 1) Hg | 4) Pt | 7) Sb |
| 2) Cd | 5) As | 8) Fe |
| 3) Pb | 6) Au | 9) Tl |

AĞIR METALLER

Düşük dozda: Glukozüri, aminoasitüri ve poliüri

Yüksek dozda: Renal nekroz, anüri, BUN artışı, ölüm
NEFROTOKSİK KİMYASALLAR

Hg, a) besin zinciri birikimi ile renal hasar b) mitokondriyal enzim inhibisyonu ile hücre ölümü
Cd, proteinlerle bağlanma sonucu hücre ölümü

Pb, a) mitokondriyal enzim inhibisyonu ile hücre ölümü b) karsinojenik

Pt, Akut proksimal tübül nekrozu ve glomerüler filtrasyonda azalma

HALOJENLİ HİDROKARBONLAR

- 1) Kloroform
- 2) Hekzakloro-1,3 butadien (HKBD)
- 3) Bromobenzen

Kloroform, yüksek dozlarda:

- Böbrek ağırlığının artmasına
- Tübüler epitelyumun şişmesine
- Yağlanmaya bağlı dejenerasyona
- Proksimal tübüler epitelyumda nekroz
- Proteinüri, glukozüri
- Kanda üre azotu artışı

Hekzakloro-1,3 butadien (HKBD), trikloroetilen ve perkloroetilen üretiminde yan ürün olup

- Proksimal tübüler lezyonlar
- Glukozüri, proteinüri
- Renal klerenste azalmaya neden olur.

Bromobenzen:

- Renal nekroza neden olur.

Bu etkisini özellikle 2-bromohidrokinon aktif ara metaboliti aracılığıyla oluşturmaktadır.

PETROL HİDROKARBONLARI

- 1) Kurşunsuz benzin
- 2) Dekalin
- 3) Jet yakıtı
- 4) İzoforon
- 5) 1,4-diklorobenzen
- 6) d-limonen

Kurşunsuz benzin (erkek sıçanlarda):

- Nefropati (akut)
- Renal adenom ve karsinomlar (kronik)

ÇEVRESEL KİRLLETİCİLER

- 1) Pestisitler
- 2) Herbisitler
- a) 2,4,5-triklorofenoksiasetikasit (2,4,5-T)

- b) Parakuat
- 3) Poliklorobifeniller ve Polibromobifeniller
- 4) Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD)

İLAÇLAR

- 1) Analjezikler
- 2) Anestezikler
- 3) Antibiyotikler

Analjezikler

Aspirin ve fenasetin karışımı böbrekte:

- medüller interstisyel nefrit
- kronik böbrek yetmezliği
- renal pupilla hasarı oluşturur.

Anestezikler

Metoksifluran:

- Böbrek yetmezliğine neden olur

Antibiyotikler

- Aminoglikozitler (Streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin) glomerüler fonksiyonları bozarak akut böbrek harabiyeti oluştururlar
- Sefalosporinler böbrek korteksinde nefrotoksik etki oluştururlar
- Tetrasiklin ve demokolşisin (gut tedavisi), tübüler hasara neden olurlar.
- Penisilin ve sülfonamidler, doza bağlı olmaksızın immünolojik olarak iltihaplı interstisyel nefrit oluştururlar.

MİKOTOKSİNLER

- 1) Aflatoksin B1
- 2) Okratoksin A
- 3) Citrin

Mikotoksinler, renal proksimal hasr oluştururlar

DİĞER NEFROTOKSİKLER

- 1) Dimetilnitrozamin (böbrek kanseri)
- 2) Difenilamin (sistik böbrek)
- 3) Maleik asit (nefropati)
- 4) Alkol
- 5) Glikoller
- 6) Dioksan
- 7) Fenol ve türevleri