

Gentamisine Bağlı Nefrotoksisteyi Önleme Potansiyeli Olan Tedavilerin Gözden Geçirilmesi

Review of Treatments with Gentamicin-Induced Nephrotoxicity Prevention Potential

Murat ÇELEBİ¹ , Çağla ÇELEBİ² , Elif AKSÖZ^{3*} 

¹ Balıkesir Üniversitesi, Savaştepe Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Balıkesir, Türkiye

² Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Balıkesir, Türkiye

³ Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, Balıkesir, Türkiye

ÖZET

Aminoglikozitler, düşük maliyetleri, yüksek etkililikleri ve diğer antibiyotiklere kıyasla nispeten düşük bakteri direncine sahip olmaları nedeniyle dünya çapında sıklıkla kullanılan antibiyotikler arasındadır. Yaygın kullanımlarına ve olumlu etkilerine karşın böbrek proksimal tübülüs epitel hücrelerinde birikerek toksisite gelişimine neden olabileme ihtimalleri bu ilaçların rahatça kullanımını sınırlamaktadır. Aminoglikozitlere bağlı oluşabilecek nefrotoksisteye karşı koruyucu olması ümidiyle deney hayvanlarında birçok farmakolojik ajan denenmiş olmasına rağmen hali hazırda rutin olarak kullanılan bir nefroprotektan ajan bulunamamıştır. Çalışmaların çoğunda nefrotoksiste oluşturmak için aminoglikozitlerin prototipi olarak gentamisin kullanılmıştır. Muhtemel koruyucu etkinliği değerlendirmek için antioksidan indeksler, inflamatuvar yanıtlar ve apoptotik belirteçler değerlendirilmiştir. Doğal ürünler, vitamin ve mineraller, hormonlar ve birçok konvansiyonel ilaç nefrotoksisteyi önlemek için potansiyel etkiler göstermiştir. Ayrıca, sadece kullanılan ajan değil uygulama yolu ve süresine göre de sonuçların değişebildiği görülmektedir. Konuyla ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, net sonuçlar elde etmek için daha fazla araştırma yapılması gerekliliği açıktır. Bu çalışmada, nefrotoksiste oluşturma potansiyeli taşıyan aminoglikozitlerden gentamisin kullanılarak kemirgenler üzerinde son on yılda yapılan klinik öncesi araştırmalar gözden geçirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda tedavi ve koruma amacı ile kullanılan ajanlar, doğal ürünler, mineral ve vitaminler, hormonlar, kimyasal ajanlar ve konvansiyonel ilaçlar olarak gruplandırılmış ve kullanılan ajanların ne kadar geniş bir spektrumda olduğu gösterilmeye çalışılmıştır. Her bir çalışmada değerlendirmede kullanılan parametreler konusunda bilgi verilerek ileride yapılacak araştırmalarda çalışmaların karşılaştırılabilir olması için standardizasyona katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aminoglikozit, gentamisin, nefrotoksiste, oksidatif stres.

Alınış / Received: 16.09.2022 Kabul / Accepted: 23.08.2023 Online Yayınlanma / Published Online: 29.12.2023



ABSTRACT

Aminoglycosides are among the antibiotics frequently used worldwide due to their low cost, high efficacy, and relatively low bacterial resistance compared to other antibiotics. Despite their widespread use and positive effects, the possibility of accumulating in the renal proximal tubule epithelial cells and causing toxicity limits the comfortable use of these drugs. Although many pharmacological agents have been tried in experimental animals in the hope of being protective against nephrotoxicity that may occur due to aminoglycosides, no nephroprotectant agent that is used routinely has been found yet. Gentamicin has been used as a prototype of aminoglycosides to induce nephrotoxicity in most studies. Antioxidant indices, inflammatory responses, and apoptotic markers were evaluated to assess possible protective efficacy. Natural products, vitamins and minerals, hormones, and many conventional drugs have shown potential effects to prevent nephrotoxicity. In addition, it is seen that the results may vary not only according to the agent used but also the method and duration of administration. Although there are many studies on the subject, it is clear that more research is needed to obtain clear results. In this study, preclinical studies conducted in rodents over the last ten years using gentamicin, an aminoglycoside with the potential to cause nephrotoxicity, were reviewed. In studies on this subject, agents used for treatment and protection were grouped as natural products, minerals and vitamins, hormones, chemical agents and conventional drugs, and it was tried to show how wide a spectrum the agents used were. By providing information about the parameters used in the evaluation in each study, it is aimed to contribute to standardization so that studies can be compared in future studies.

Keywords: Aminoglycoside, gentamicin, nephrotoxicity, oxidative stress.



1. Giriş

Aminoglikozit (AG) grubu antibiyotikler güçlü etkili, geniş spektrumlu, bakterisit etkili bir ilaç grubudur. AG'ler, gram negatif bakterilerden kaynaklı birçok enfeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle septisemi, hastane enfeksiyonları, solunum yolu ve komplike idrar yolu enfeksiyonlarında tercih listesinin başında AG'lerin geldiği ifade edilmektedir. Piyasaya çıkışının üzerinden yarım yüzyıldan fazla bir süre geçen bu ailenin ilk üyesi 1944 yılında üretilen streptomisindir. Takiben yaklaşık 3000 kadar doğal veya yarı sentetik AG türevi piyasaya sürülmüştür [1].

AG'ler, sağaltım dozlarında kullanıldıklarında hastaların %10-20'sinde renal proksimal kıvrımlı tübüllerde belirgin derecede histolojik hasara neden olan akut tübüler nekroz ile karakterize nefrotoksisiteye neden olmaktadır [2]. Tübül hücrelerinin işlevsel veya ölümcül olarak etkilenmesinin, ilaca olan maruziyetin düzeyine bağlı olduğu ve tübüler disfonksiyondan başlayarak tübüler dejenerasyona kadar değişen derecede akut nekroz tablosu oluşturabileceği belirtilmektedir. Yaşamı tehdit eden bu durumun kritik hastalarda ölüm oranlarını %50-80'e kadar yükseltebileceği ifade edilmektedir [3]. Bazı deneysel çalışmalarda en az nefrotoksik AG ajanının netilmisin olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte, çalışmalarda renal fonksiyonları saptamada aynı biyobelirteçler veya testler kullanılmadığı için mutlak toksisite riski ya da AG'ler arasında göreceli riskin hesaplanması zordur. Bu nedenle, tüm AG'lerin potansiyel nefrotoksik etkisi olduğunu düşünmek gerektiği ifade edilmektedir. Klinik deneylerden ve hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre eşit terapötik dozlar kullanıldığında AG'lerin nefrotoksik etki güçleri "Neomisin > Gentamisin ≥ Tobramisin ≥ Amikasin ≥ Netilmisin > Streptomisin" olarak sıralanmakta ve ortadaki dört ilaç arasında çok az fark olduğu bildirilmektedir [4].

AG'lerin sık kullanılmasından dolayı yaygın olarak karşılaşılan nefrotoksisite geçmişten günümüze bilimin yoğun ilgisini çekmiştir. Bu önemli ilaç grubunun neden olduğu yan etkiyi önlemek için de birçok

ilaç ve doğal ürün denemeye tabi tutulmuştur [Tablo 1]. Oluşan nefrotoksisitenin altında yatan patofizyolojik mekanizmaların çeşitlilik ve farklılık göstermesi her bir üründen sağlanabilecek farklı nefroprotektif etkiyi de ayrıca değerli kılmaktadır.

Tablo 1. Gentamisine bağlı nefrotoksisitede önleyici/tedavi edici potansiyeli değerlendirilen ajanlar

Değerlendirilen Ajan					
Doğal ürünler	Aday tedavi uygulaması	Gentamisin uygulaması	Deneş hayvanı	Potansiyel Etki	Kaynak
Allium paradoxum	200 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün	Erkek NMRI fareler	Koruyucu Etki	Nabavi ve ark., 2012 [5]
Aminoguanidin	100 mg/kg, intraperitoneal, 12 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Dişi Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Polat ve ark., 2006[6]
Likopen	4 mg/kg, oral, 6 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 6 gün	Erkek Spraque-Dawley sıçan	Koruyucu Etki	Karahan ve ark., 2005 [7]
Pancar kökü ekstresi	250 mg/kg, oral, 8 gün	85 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Erkek ve Dişi Wistar albino sıçan	Tedavi Edici Etki	El Gamal ve ark., 2014 [9]
Kafeik asit fenetil ester	10 µmol/kg, oral, 8 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Dişi Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Parlakpınar ve ark., 2005 [10]
Öjenol	100 mg/kg, oral, 10 gün	80 mg/kg, intramusküler, 6 gün	Erkek Spraque-Dawley sıçan	Koruyucu Etki	Said ve ark., 2011 [13]
Kurkumin	200 mg/kg, oral, 8 hafta	100 mg/kg, gün intraperitoneal,	Erkek Wistar albino	Koruyucu Etki	El-Zawahry ve Abu El Kheir., 2007 [14]
Palmatin	50 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	Erkek Spraque-Dawley sıçan	Koruyucu Etki	Khaksari ve ark., 2021 [15]
Tarçın asidi (Sinnamik asit)	50 mg/kg, intraperitoneal, 12 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 12 gün	Erkek Wistar albino	Tedavi Edici Etki	Babaeenezhad ve ark., 2021 [16]
Mineral ve vitaminler					
Kalsiyum Dobesilat	50 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	Erkek Spraque-Dawley sıçan	Koruyucu Etki	Jafarey ve ark., 2014 [17]
Selenyum	1 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Erkek Wistar albino	Koruyucu Etki	Randjelovic ve ark., 2012 [18]
C Vitamini	200 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Erkek ve Dişi Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Stojiljkovic ve ark., 2012 [19]
Bor Minerali	5, 10, 20 mg/kg, intraperitoneal, 14 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	Erkek Wistar albino	Tedavi Edici Etki	İnce ve ark., 2020 [20]
Hormonlar					
Melatonin	15 mg/kg, intraperitoneal, 6 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 6 gün	Erkek Spraque-Dawley sıçan	Koruyucu Etki	Lee ve ark., 2012 [21]
α-Melanosit Uyarıcı Hormon	25 µg, intraperitoneal, 8 gün	80 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Erkek ve Dişi Spraque-	Koruyucu Etki	Kolgazi ve ark., 2007 [22]

			Dawley sıçan		
Androjen/Androjen Reseptörleri	Testosteron 50 mg/kg, intramusküler, 4 hafta	80 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün	Erkek Wistar albino sıçan	Tedavi Edici Etki	Elsakka ve ark., 2020 [23]
Kimyasal ajanlar					
Hidrojen Sülfür	56 µmol/kg, intraperitoneal, 14 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 14 gün	Erkek Wistar albino	Tedavi Edici Etki	Otuñçtemur ve ark., 2014 [25]
Konvansiyonel ilaçlar					
Pentoksifilin	50 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Dişi Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Kasap ve ark., 2013 [26]
Atorvastatin	10 mg/kg, oral, 10 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün	Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Özbek ve ark., 2009 [27]
Kalsiyum Kanal Blokörleri	Kalsiyum karbonat 0,5 ve 1 g/kg, oral, 6 gün Verapamil 7 mg/kg, intramusküler, 6 gün	80 mg/kg, intramusküler, 6 gün	Erkek ve Dişi sıçan ve tavşan	Koruyucu Etki	Patil ve ark., 2014 [28]
Ebselen	2.5 ve 5 mg/kg, intraperitoneal olarak, 4 gün	100 mg/kg, deri altı, 4 gün	Erkek Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Dhanarajan ve ark., 2006 [29]
Angiotensin II Reseptör Blokörleri	Losartan 10 mg/kg/gün, intraperitoneal, 7 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	Erkek Wistar albino sıçan	Tedavi Edici Etki	Heeba ve ark., 2011 [31]
Agomelatin	25 mg/kg, oral, 15 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün	Erkek Wistar albino sıçan	Koruyucu Etki	Mahmoud ve ark., 2021 [32]
Selekoksisib	80 mg/kg, oral, 7 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	Erkek Balb-C fare	Tedavi Edici Etki	Abd- Eldayem ve ark., 2022 [33]
Aposinin	10 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün	Erkek Wistar albino sıçan	Tedavi Edici Etki	Abdelrahman ve ark., 2018 [34]

Bu çalışmada, nefrotoksisite oluşturma potansiyeli taşıyan aminoglikozitlerden gentamisin kullanılarak kemirgenler üzerinde son 10 yılda yapılan klinik öncesi araştırmalar gözden geçirilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda tedavi ve koruma amacı ile kullanılan ajanlar, doğal ürünler, mineral ve vitaminler, hormonlar, kimyasal ajanlar ve konvansiyonel ilaçlar olarak gruplandırılmış ve kullanılan ajanların ne kadar geniş bir spektrumda olduğu gösterilmeye çalışılmıştır. Her bir çalışmada değerlendirmede kullanılan parametreler konusunda bilgi verilerek ileride yapılacak araştırmalarda çalışmaların karşılaştırılabilir olması için standardizasyona katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Doğal Ürünler

Allium Paradoxum

Allium paradoxum (*A. paradoxum*) kükürt içeren ve İran'ın kuzeyinde yaygın olarak tüketilen bir sebzedir. Sistein sülfoksit ve allijinaz aktiviteleri olduğu bildirilen *A. paradoxum*'un ekstraktlarının gentamisin başta olmak üzere AG grubu antibiyotiklerden kaynaklanan nefrotoksisiteye karşı terapötik etkileri olduğu öne sürülmüştür. Erkek NMR1 fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, *A. Paradoxum* ekstraktlarının (200 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün), gentamisine (100 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün) bağlı artan kan-üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin (Cr) seviyelerini düşürdüğü ve nefrotoksisiteye karşı koruyucu etkiler gösterdiği ifade edilmiştir [5].

Aminoguanidin

Diyabetik böbrek hastalığının tedavisi için geliştirilen ve uzun süredir nefrotoksisiteye karşı koruyucu bir ajan olarak kullanılan aminoguanidin etkili bir antioksidan olduğu bilinmektedir. İn vivo olarak dişi Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada aminoguanidin gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı olası koruyucu etkisi araştırılmıştır. Gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) uygulaması renal malondialdehit (MDA) ve nitrik oksit (NO) düzeylerini yükseltirken, glutasyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) aktivitelerini ve glutasyon (GSH) düzeyini azaltmıştır. Aminoguanidin (100 mg/kg, intraperitoneal, 12 gün) gentamisin uygulamasından önce iki gün, gentamisine birlikte sekiz gün ve gentamisinden sonra 2 gün daha uygulandığında, gentamisine bağlı gelişen MDA, NO oluşumunu azalttığı; azalan GSH-Px, SOD, CAT aktivitelerini ve GSH düzeyini önemli ölçüde artırdığı; artan serum BUN ve Cr seviyelerini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca gentamisine eş zamanlı aminoguanidin uygulaması böbrekte gentamisine bağlı oluşan böbrek hasarını da azaltmıştır. Aminoguanidin güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olarak gentamisin biyokimyasal ve morfolojik toksik etkilerini önlemede önemli bir koruma sağladığı bildirilmiştir [6].

Likopen

Karotenoid ailesinin önemli bir üyesi olan likopen; domates, karpuz, greyfurt gibi sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan onlara pembe rengini veren bir pigmenttir. Oldukça lipofilik olduğu ve hücreler arasındaki bağları kuvvetlendirmenin yanı sıra hücreleri serbest radikal hasarından koruduğu ifade edilmiştir. Sprague-Dawley sıçanlarda gentamisin kaynaklı böbrek hasarına karşı likopenin (4 mg/kg, oral, 6 gün) olası koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; likopenin gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 6 gün) uygulamasına bağlı artan plazma BUN, Cr ve böbrek MDA düzeylerini düşürdüğü ve azalmış GPx ile CAT aktivitelerini ise artırdığı ifade edilmiştir. Likopen ile gentamisin eş zamanlı uygulanmasının nefrotoksisitenin biyokimyasal göstergelerinde iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Araştırmacılar doğal bir antioksidan olan likopenin sıçanlarda gentamisin kaynaklı nefrotoksisite ve oksidatif strese karşı koruyucu etkileri olabileceğini göstermişlerdir [7].

Pancar Kökü Ekstresi

Pancar kökünden elde edilen pancar ekstraktı (PE), uzun yıllar boyunca Arap tıbbında soğuk algınlığı, kardiyovasküler hastalıklar ve çeşitli tümörlerin sağaltımında kullanılan antioksidan etkiye sahip doğal bir bileşiktir. Bir çalışmada, PE'nin immünosupresif ve anti-inflamatuar aktivitelerinin yanı sıra interferon gama gibi tip-1 yardımcı hücre ile ilişkili sitokinlerin üretimini de azalttığı ifade edilmiştir [8]. Her iki cinsiyetten Wistar albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma, 8 gün boyunca gentamisin (85 mg/kg, intraperitoneal) uygulaması ile eşzamanlı PE (250 mg/kg, oral) uygulamasının, gentamisin kaynaklı artan renal inflammatuar sitokinlerden Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) ile miyeloperoksidaz aktivitesi (MPO) ve NO seviyesini önemli ölçüde aşağı yönde regüle ettiğini göstermiştir. PE tedavisi aynı zamanda Bax miktarını azaltmış ve Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırmıştır. Bu bulgular, PE'nin böbrekte gentamisin kaynaklı inflamasyonu azalttığı ve apoptotik süreci büyük ölçüde engellediğini göstermiştir [9].

Kafeik Asit Fenetil Ester

Aktif bir bileşen olan kafeik asit fenetil ester (KAFE), bal arısı propolisinden ekstrakte edilen geleneksel bir ilaçtır. Dişi Wistar sıçanların böbrek dokusunda KAFE (10 μ mol/kg, oral, 8 gün), gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) kaynaklı artan MDA ve NO oluşumunda önemli bir azalmaya; gentamisine bağlı azalan SOD, CAT aktiviteleri ve GSH seviyelerinde ise artışa yol açmıştır. Ayrıca KAFE, nefrotoksisitenin bir sonucu olarak artan serum BUN ve Cr seviyelerini de önemli ölçüde azaltmıştır. Çalışmada KAFE, tübüler nekroz da dahil olmak üzere gentamisine bağlı olarak böbrekte meydana gelen doku hasarını geriye döndürmüştür. Araştırmacılar, KAFE'nin, böbrek dokusunda gentamisin kaynaklı histolojik ve biyokimyasal toksik etkileri önlemede güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olma potansiyeli taşıdığını öne sürmüşlerdir [10].

Öjenol

Öjenol, karanfil, tarçın, fesleğen veya hindistan cevizi gibi baharatlardan elde edilen uçucu yağın ana bileşimini oluşturur. Öjenolün lipit peroksidasyonu inhibisyonunu sağlayarak ve P-450 bağlantılı monooksijenaz aktivitelerini önemli ölçüde inhibe ederek kuvvetli bir antioksidan olarak görev yaptığı

ifade edilmiştir. Ayrıca analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar aktivitelere de sahip olduğu bildirilmiştir. Fenolik bir antioksidan olan öjenolün (100 mg/kg, oral gavaj, 10 gün) gentamisin (80 mg/kg/gün, intramusküler, 6 gün) kaynaklı nefrotoksisite üzerindeki etkisinin Sprague-Dawley sıçanlarda araştırılmıştır. Gentamisin uygulamasının, serum BUN, Cr düzeylerinde anlamlı bir artış ve serum potasyum düzeyinde önemli bir azalma ile kendini gösteren belirgin akut böbrek yetmezliğine neden olduğu, hipoksinin bir göstergesi olarak böbrek laktat dehidrojenaz aktivitesinin de önemli ölçüde arttığı, SOD ve CAT aktivitelerinin azaldığı, GSH tükenmesi ve lipid peroksidasyonunda artışa yol açtığı ifade edilmiştir. Gentamisin uygulamasından dört gün önce ve gentamisinle eş zamanlı altı gün boyunca uygulanan öjenolün böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği, gentamisinin neden olduğu oksidatif stres ve hipoksiyi baskıladığı bildirilmiştir. Ek olarak, böbrekte gentamisine bağlı oluşan şiddetli tübüler nekroz ve hücrel inflamatuvar süreçler, öjenolün birlikte uygulanmasıyla önemli ölçüde azalmıştır. Sonuç olarak, öjenolün, serbest oksijen radikallerini temizleyerek, lipid peroksidasyonunu azaltarak ve hücre içi antioksidan savunmayı geliştirerek gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir [11, 12, 13].

Kurkumin

Aslen baharat olarak kullanılan ve son zamanlarda bağışıklık güçlendirici olarak sıklıkla bahsi geçen kurkumin de nefrotoksisite üzerinde oldukça etkili olan bir ajandır. Kurkumin polifenolik kurkuminoidlerin aktif bileşimidir ve güçlü bir antioksidandır. Antioksidan aktivitesinin reaktif oksijen radikalleri ile doğrudan etkileşmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kurkuminin farmakolojik aktivitelerinin ve aminoglikozit nefrotoksisitesine karşı koruyuculuğunun araştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Wistar albino sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) ile tedavi edilen sıçanlarda kurkumin (200 mg/kg/gün, oral, 8 hafta) uygulamasının antioksidan durum ve nefrotoksisite üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Gentamisin ile tedavi edilen sıçanlarda böbrek ağırlığı, plazma Cr, BUN ve 24 saatlik idrar çıkışı önemli ölçüde artarken, Cr klirensi azalmıştır. Kurkumin tedavisinin, gentamisin uygulanan sıçanlarda artan plazma Cr, BUN düzeylerini ve azalmış Cr klirensi ile SOD, CAT, GPx ve GSH gibi gentamisin uygulamasına bağlı olarak değişen biyobelirteçleri başarılı bir şekilde normale döndürdüğü bulunmuştur. Elde edilen veriler, kurkuminin böbrekteki oksidatif hasarı engelleyerek ve antioksidan enzim profilini eski haline getirerek gentamisine bağlı renal oksidatif hasara karşı güçlü bir koruyucu olarak kullanılabileceğini göstermiştir [14].

Palmatin

Palmatin, yaygın kullanılan şifalı bitkilerin (*Coptis chinensis franch*, *Berberis aristata* ve *Coptidis rhizome*) birkaçından ekstrakte edilen bir izokinolin alkaloididir. Palmatinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanserojen etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Palmatinin renoprotektif etkilerinin Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde araştırıldığı bir çalışmada gentamisinin (100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) neden olduğu nefrotoksisitede gentamisinle eş zamanlı palmatin (50 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) uygulamasının etkileri araştırılmıştır. Palmatin tedavisi, Gentamisin uygulamasına bağlı olarak artan plazma aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin (Cr) değerlerini kontrol grubunun düzeylerine yaklaştırmış, azalan idrar akış hızı ve Cr klirensini de arttırmıştır. Ek olarak gentamisinle artan renal MDA düzeylerini düşürmüş, azalan GSH düzeylerini arttırmış ve gentamisin grubunda görülen apoptozu tersine çevirmiştir. Bu sonuçlara dayanarak palmatinin oksidatif stres ve apoptozu inhibe ederek nefrotoksisiteyi azalttığı öne sürülmüştür [15].

Tarçın Asidi (Sinnamik Asit)

Sinnamik asit (SA), tarçının ana aktif fenolik bileşenidir. Yapılan çalışmalarda SA'nin farklı farmakolojik özellikleri keşfedilmiştir. Bu fenolik bileşiğin anti-oksidatif, anti-inflamatuvar, anti-tümoral, anti-mikrobiyal ve anti-fungal özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Erkek Wistar sıçanlar üzerinde gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 12 gün) ile indüklenen böbrek fonksiyon bozukluklarına karşı eş zamanlı SA uygulamasının (50 mg/kg, intraperitoneal, 12 gün) olası koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; 12 günlük tedaviyi takiben kan ve 24 saatlik idrar örnekleri toplanmış ve böbrekte biyokimyasal, histopatolojik ve moleküler analizler yapılmıştır. Gentamisin tedavisi ile artan serum BUN, Cr, AST, ALT aktiviteleri ve idrarda protein atılım oranı, SA tedavisi ile önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak SA, serum MDA ve NO seviyelerini gentamisin grubuna kıyasla azaltmış; renal CAT ve GPx aktivitelerinde artış sağlayarak oksidatif stresi de hafifletmiştir. Histopatolojik değerlendirmeler SA uygulanan hayvanlarda tübüler hasarın hafiflediği ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun azaldığını ortaya koymuştur. Sonuç

olarak, SA'nın antioksidan aktiviteleri aracılığıyla sıçanlarda gentamisin neden olduğu nefrotoksisiteyi hafiflettiği bildirilmiştir [16].

Mineral ve Vitaminler

Kalsiyum Dobesilat

Çeşitli hücrel mekanizma ve işlemlerde ikincil haberci olarak görev alan kalsiyumun dobesilat türevi vasküler geçirgenliği azaltan güçlü bir antioksidandır. Sprague-Dawley sıçanlarda gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) kaynaklı nefrotoksisite oluşturulan bir çalışmada eş zamanlı kalsiyum dobesilat (50 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) uygulanarak Cr, BUN, Sodyum (Na), Potasyum (K), ve ozmolarite konsantrasyonları ve böbrekte MDA düzeyleri ölçülmüştür. Kalsiyum dobesilat uygulaması (Gentamisin ile eş zamanlı) tek başına gentamisin uygulanan grup ile karşılaştırıldığında Cr, BUN düzeylerinde ve Na'un fraksiyonel atılımında anlamlı bir azalmaya ve Cr klirensinde artışa yol açmıştır. Ayrıca kalsiyum dobesilat böbrek MDA düzeyini de azaltmıştır. Kalsiyum dobesilat'ın sıçanları gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye karşı koruyabildiği ve bu koruyucu etkinin muhtemelen antioksidan etkisinden kaynaklandığı ifade edilmektedir [17].

Selenyum

Temel eser elementlerden biri olan selenyum son yıllarda reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinden kaynaklanan oksidatif strese karşı koruyucu olarak değerlendirilmektedir. Wistar albino sıçanlar üzerinde gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) kaynaklı oksidatif stres ve nefrotoksisite üzerinde selenyumun (1 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) koruyuculuğunu araştırmak için yapılan bir çalışmada gentamisinle eş zamanlı selenyum (sodyum selenit) uygulanmıştır. Selenyum, gentamisine bağlı olarak serumda BUN ve Cr artışını, böbrekte MDA artışını ve böbreklerdeki tübüler nekrozu bloke etmiştir. Selenyumun gentamisin toksitesindeki bu yararlı etkisinin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu sebeple selenyumun ön tedavi olarak oksidatif stres ve nefrotoksisiteye karşı kullanılabileceği öne sürülmüştür [18].

C Vitamini

C vitamininin, aktif oksijen türlerine ve serbest radikallere karşı güçlü bir koruyucu özellik sağladığı ifade edilmektedir. Bir elektron donörü olan C vitamini, reaktif oksijen radikallerini nötralize ederek hücre zarlarındaki oksidatif hasarları, ayrıca DNA ve gen mutasyonlarını azaltarak koruyucu bir rol üstlenir. Erkek ve dişi Wistar sıçanlar üzerinde gentamisin ilişkili akut böbrek hasarına karşı C vitamininin olası koruyucu etkilerini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) ve C vitamini (200 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) eş zamanlı uygulanmıştır. Tek başına gentamisin uygulanan grupta proksimal tübül epitel hücrelerinde koyu inklüzyonlarla birlikte sitoplazma vakuolizasyonu, koagülasyon nekrozu ve glomeruler bazal membranda kalınlaşma gözlemlenmiştir. Vitamin C uygulaması ile morfolojik ve fonksiyonel böbrek değişikliklerinde önemli ölçüde azalma görülmüş, ayrıca, gentamisine bağlı artan kan üre ve serum Cr konsantrasyonu, vitamin C verildiğinde önemli ölçüde azalmıştır. C vitamininin gentamisinle indüklenen oksidatif strese karşı koruyucu bir şekilde hareket ettiği ve böbreklerdeki yapısal ve fonksiyonel hasarları onardığı bildirilmiştir [19].

Bor Minerali

Bor; metal ve ametal özelliklere sahip, doğada genellikle serbest halde bulunmayan bir mineraldir. Bitkiler için iz element olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen hayvanlar ve insanlar için bu durum hala araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarla borun, oksidatif stres ve DNA hasarı üzerine yararlı etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Sıçan (Erkek, Wistar albino) böbreklerinde gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) ile indüklenen oksidatif stres, proinflamatuvar sitokinler ve histopatolojik değişiklikler üzerinde borun (5, 10, 20 mg/kg, intraperitoneal, gentamisin uygulamasından 4 gün önce başlanarak 14 gün boyunca) koruyucu etkileri gösterilmiştir. Gentamisin MDA seviyelerini arttırırken, kan ve böbrekteki GSH seviyelerini azaltmıştır. Ayrıca SOD ve CAT aktiviteleri azalmış, serum ve böbrek NO düzeyleri yükselmiştir. TNF- α , NF κ B, IL-1 β ve IFN- γ 'nın serum düzeyleri ve böbrek mRNA ekspresyonları gentamisin grubunda en yüksek bulunmuştur. Histopatolojik olarak, gentamisin grubunda interstisyel hemoraji ve tübüler nekroz tespit edilmiştir. Bununla birlikte, bor uygulaması gentamisininin neden olduğu lipid peroksidasyonunu, antioksidan durumu ve enflamasyonu tersine

çevirmiştir. Sonuç olarak, araştırmacılar borun gentamisin kaynaklı nefrotoksisite de böbrek dokularını iyileştirdiğini ifade etmişlerdir [20].

Hormonlar

Melatonin

Epifiz bezinden salgılanarak mevsimsel üreme ve bağışıklık üzerinde önemli fizyolojik etkilere sahip olan melatonin (MT), antioksidan savunma sistemlerini stabilize eden bir hormondur. Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan bir çalışmada gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 6 gün) uygulaması Bcl-2 ve kaspaz-3 seviyelerindeki artış ile seyreden ciddi bir nefrotoksisiteye sebep olmuştur. Ayrıca böbrek dokularında indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve nükleer faktör-kappa B (NF-KB) faktörlerinde artışa neden olmuştur. GSH içeriği, CAT ve SOD aktivitelerindeki önemli düşüşler ile MDA içeriğindeki artış, GM kaynaklı doku hasarının oksidatif reaksiyonlar aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir. MT (15 mg/kg, intraperitoneal, 6 gün) tedavisi ise sıçan böbreğinde NF-KB ve iNOS aktivasyonunu bloke ederek gentamisin tarafından indüklenen nefrotoksisiteyi önlemiştir [21].

α -Melanosit Uyarıcı Hormon

Memelilerde yangı önleyici rolü bulunan α -melanosit uyarıcı hormonun (α -MSH) biyolojik aktivitesi iNOS'u kodlayan genlerin down regülasyonu ile ilişkilidir. Her iki cinsiyetten Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde gentamisin kaynaklı akut böbrek hasarı üzerine α -MSH etkisinin araştırıldığı bir çalışmada gentamisin (80 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) uygulanan sıçanlara takiben α -MSH (25 μ g, intraperitoneal, 8 gün) uygulanmıştır. α -MSH ile tedavinin, böbrek lezyonlarının şiddetini mikroskobik olarak azalttığı, MDA düzeyini ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini azalttığı ancak bozulmuş böbrek fonksiyonlarını (Serum Cr düzeyleri, BUN ve Cr klirensi) düzeltmediği bildirilmiştir. Koruyucu etki mekanizmasının, kısmen doku lökosit infiltrasyonunun azalmasına ve dolayısıyla oksijen kaynaklı reaktif metabolit üretiminin azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Sonuç olarak; α -MSH tedavisinin, histolojik değerlendirme ve biyokimyasal tahlillerle teyit edildiği üzere, gentamisin kaynaklı akut nefrotoksisite üzerinde faydalı bir etkisinin olduğu, fakat gentamisin kaynaklı böbrek fonksiyon bozukluğunu iyileştiremediği ifade edilmiştir [22].

Androjen/Androjen Reseptörleri

Androjenler ve reseptörlerinin bazı ilaç taşıyıcılarının ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir. Bu taşıyıcılardan biri olan Megalin reseptörleri böbrekte filtrelenmiş proteinleri, vitaminleri ve hormonları geri alma görevi görür. Ayrıca, böbrek hücre hasarına neden olan aminoglikozitler gibi ajanları geri alarak böbrek hasarının ilerlemesini hızlandırdığı da bildirilmiştir. Bu sebeple androjenler ve reseptörlerinin megalin ekspresyonunu ve işlevselliğini dolayısıyla da aminoglikozitlerin alımını ve nefrotoksisiteyi düzenleyebileceği düşünülmektedir. Wistar sıçanlar üzerinde gentamisin (80 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün) ile indüklenen nefrotoksisitede testosteron (50 mg/kg, intramusküler, haftada 2 kez 4 hafta) ve flutamid'in (15 mg/kg, derialtı, 4 hafta boyunca her gün) etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kombine testosteron ve flutamid tedavisinin megalin ekspresyonunu mRNA ve protein seviyelerini artırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca flutamid ile tedavi, megalin işlevselliğini de iyileştirmiştir. Sonuç olarak, androjen ve androjen reseptörlerinin gentamisin kaynaklı nefrotoksisitede megalin ifadesini düzenlediği ve nefrotoksisitenin tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir [23]. Bununla birlikte nefrotoksisiteden koruyucu ya da tedavi edici etkileri ile ilgili kanıt sunulmamıştır. Megalinin nefrotoksisitedeki yeri üzerine daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kimyasal Ajanlar

Hidrojen Sülfür

Yıllardır zehirli bir gaz olarak kabul edilen hidrojen sülfürün (H_2S), sağaltımda takviye olarak kullanılmasının oksidatif stres, inflamasyon ve nitrozatif stresin inhibisyonu konusunda başarılı olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle H_2S ; yeni bir sitoprotektif araç olarak değerlendirilmektedir. Dişi Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün) uygulanan sıçanlarda H_2S biyosentezinin inhibisyonu değerlendirilmiş ve H_2S 'nin biyosentezinde yer alan endojen enzimlerin, gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteyi iyileştirmek için terapötik bir alternatif olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür [24]. Ayrıca erkek Wistar albino sıçanlar üzerinde gentamisin

(100 mg/kg, intraperitoneal, 14 gün) ve sodyum hidrojen sülfür (NaHS) (56 µmol/kg, intraperitoneal, 14 gün) kullanılarak yapılan çalışmada, serum BUN ve Cr seviyeleri tek başına gentamisin ile tedavi edilen sıçanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Gentamisin uygulanan sıçanların böbrek dokusundaki GSH seviyeleri, kontrol grubundakilerden önemli ölçüde düşüktür; NaHS uygulanan grupta GSH seviyelerinde artış sağlandığı bildirilmiştir. Gentamisin ve NaHS verilen grubun böbrek korteks dokusundaki MDA ve NO seviyeleri, tek başına gentamisin verilenlere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, H₂S'nin oksidatif stresi azaltarak sıçanlarda gentamisin kaynaklı böbrek hasarını önleyici bir etki gösterdiği görülmüştür. [25].

Konvansiyonel İlaçlar

Pentoksifilin

Potansiyel renoprotektif etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılan sentetik ilaçlardan bir diğeri olan pentoksifilin bir metilksantin türevidir. Bu madde, serbest radikal oluşumunun önlenmesi, programlanmış hücre ölümünün engellenmesi ve antiinflamatuvar etkiler gibi çok yönlü özellikler gösterir. Yapılan bir çalışmada dişi Wistar sıçanlarda pentoksifilin (50 mg/kg, intraperitoneal, günde iki kez, 8 gün) gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) kaynaklı histolojik ve apoptotik parametrelerdeki değişiklikler üzerinde koruyucu etkileri ortaya konulmuştur. Tek başına gentamisin grubundaki sıçanlarda belirgin kilo kaybı, tübüler hasar ve apoptoz artışı görülürken, gentamisin ve pentoksifilin beraber uygulandığı grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir [26].

Atorvastatin

Atorvastatin başta olmak üzere statinlerin lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal üretimini azalttığı birçok çalışmada ifade edilmiştir. Wistar albino sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 10 gün) kaynaklı nefrotoksisiteye karşı atorvastatinin (10 mg/kg, oral gavaj, 10 gün) koruyucu etkinliği araştırılmış ve immünohistokimyasal değerlendirmede atorvastatinin NF-κB ve iNOS dahil olmak üzere çeşitli hücre sinyal yollarının inhibisyonu vasıtasıyla serbest radikalleri azaltabildiği gösterilmiştir [27].

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Renal kan akımının iyileştirilmesinin de, tübüler hasardan bağımsız olarak aminoglikozit nefrotoksisitesini hafifletebildiği ifade edilmiştir. Verapamil gibi kalsiyum kanal blokörlerinin gentamisin nefrotoksisitesi üzerine koruma sağladığı gösterilmiştir. Her iki cinsiyetten sıçanlar ve tavşanlarda farklı dozlarda kalsiyum ve verapamilin gentamisin kaynaklı nefrotoksisite üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hayvanlara gentamisin (80 mg/kg, intramusküler, 6 gün), kalsiyum karbonat (0,5 ve 1 g/kg/gün oral, 6 gün) ve verapamil (7 mg/kg/gün intramusküler, 6 gün) uygulanmıştır. Kalsiyum tedavisi, gentamisin uygulanan sıçanlarda ve tavşanlarda BUN, serum Cr, idrar proteini artışını ve böbrek SOD seviyelerindeki düşüşü doza bağımlı bir şekilde kontrole döndürmüş, tübüler nekroz ve mezangiyal proliferasyonu tersine çevirebilmiştir. Fakat verapamilin nefroprotektif ya da nefrotoksik etkiye sahip olmadığı belirtilmiştir [28].

Ebselen

Ebselen, hem in vitro hem de in vivo modellerde bir GPx taklitçisi, NO sentaz inhibitörü ve peroksinitrit temizleyicisi olarak hizmet eden ve toksik olmayan bir selenoorganik bir ilaçtır. Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışma ebselen (2.5 veya 5 mg/kg, intraperitoneal olarak, 4 gün) ile ön tedaviye tabi tutulan sıçanların, gentamisin (100 mg/kg, deri altı, 4 gün) kaynaklı böbrek hasarından korunduğunu ortaya koymuştur. Ebselen, gentamisin uygulaması sonucu ortaya çıkan GSH, SOD ve GPx seviyelerindeki azalmayı tersine çevirmiş, artan MDA seviyelerini düşürmüştür. Gentamisin kaynaklı oksidatif ve nitrozatif hasar ve böbrek hasarı Ebselen uygulaması ile sıçanların %78'inde neredeyse tamamen önlenmiş, %22'sinde ise azaltılmıştır. Koruyuculuğunun GPx taklitçisi ve tioredoksin redüktaz aracılı peroksidaz aktivitesine bağlı olarak antioksidan etkisinden kaynaklandığı ifade edilmiştir. Bu nedenle ebselen; anti-inflamatuvar ve sitoprotektif özelliklere sahip bir ilaç olarak tanımlanmakta olup iskemik yaralanmalarda ve sisleptin kaynaklı böbrek hasarında nefroprotektif bir ajan olarak değerlendirilebilmektedir [29].

Angiotensin II Reseptör Blokörleri

Gentamisin tarafından indüklenen çeşitli mekanizmalar (renal renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu vb.); angiotensin II (Ang II), endotelin-1 ve tromboksan A2 gibi çeşitli vazokonstriktörlerin üretimine yol açarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artırır ve mezengiyal hücre kasılmalarına neden olur. Ang II'nin böbrekte, proksimal tübül hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde serbest radikal üretime, özellikle süperoksit üretimine aracılık ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, Ang II tarafından indüklenen süperoksit üretimine fosfolipaz D aracılık eder ve bunu vasküler düz kas hücrelerinde endojen SOD yoluyla hücre içi peroksit artışı izler. Bu sebeple Ang II reseptör blokörlerinin, Ang II ile indüklenen serbest radikal oluşumunu ve ardından böbrekte lipid peroksidasyonu engelleyebileceği öne sürülmüştür [30]. Wistar sıçanlarda gentamisinle (100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) eş zamanlı olarak uygulanan Ang II reseptör blokörü losartanın (10 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün), sadece gentamisin uygulananlara kıyasla idrar hacmini, mikroalbüminüriyi, ayrıca serum BUN, Cr ve MDA düzeylerini önemli ölçüde azalttığı, CAT ve SOD aktivitelerini ise artırdığı gözlemlenmiştir. Buna karşılık, 7 gün süresince losartan ve ardından 7 gün gentamisin uygulanan grupta gentamisine bağlı gelişen oksidatif stres parametreleri ile idrar hacminde bir değişiklik görülmediği ifade edilmiştir. Buna göre losartanın, aynı anda gentamisin ile tedavi edilen hipertansif hastalar için uygun bir antihipertansif ilaç olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir [31].

Agomelatin

Agomelatin (AGM), major depresif bozukluk ve anksiyete tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresan türevi bir ilaçtır. Aynı zamanda antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu da bildirilmiştir. AGM'nin gentamisin nefrotoksisitesindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Wistar sıçanlara AGM (25 mg/kg, oral, 15 gün) ve 7. günden başlayarak gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 8 gün) verilmiştir. AGM ile tedavi, sıçanlarda gentamisin kaynaklı oluşan yüksek serum Cr, BUN ve KIM-1 seviyelerini düşürmüştür. Ayrıca, böbrek dokularında artan MDA, TNF- α , IL-1 β , NO ve MPO düzeylerini azaltıp GSH, SOD ve CAT aktivitelerini ise arttırmıştır. AGM, böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerini önemli ölçüde iyileştirmiş ve doku hasarını önlemiştir. Sonuç olarak, araştırmacılar AGM'nin oksidatif hasarı ve enflamasyonu hafifleterek sıçanlarda gentamisin nefrotoksisitesini önlediğini ifade etmişlerdir [32].

Selekoksisib

Selekoksisib, COX-2 inhibitörü ve nonsteroid antiinflamatuar bir ilaçtır. Erkek Balb-C farelerde gentamisin (100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) ile tedaviden önce ve sonra selekoksisib (80 mg/kg, oral gavaj, 7 gün) uygulandığında gentamisin uygulanan farelere kıyasla kan BUN, Cr ve doku MDA seviyeleri düşmüş, GSH seviyeleri artmıştır. Ayrıca IL-6 ve TNF- α düzeyleri de azalmış ve gentamisin kaynaklı böbrek hasarı önlenmiştir. Ek olarak, selekoksisib, böbrek dokusunda COX-2, NF- κ B, IL-6 ve TNF- α ekspresyonunu inhibe etmiştir. Selekoksisib tedavisinin gentamisinden önce veya sonra uygulanması arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak selekoksisibin gentamisin kaynaklı nefrotoksisitede oksidatif stresi ve enflamasyonu engelleyen terapötik bir araç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [33].

Aposinin

Aposinin (APO), *Apocynum cannabinum* isimli bitkiden ekstrakte edilen, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Vücutta serbest radikal, oksijen iyonu ve peroksidaz oluşumunu engelleyerek anti-inflamatuar özellik gösterdiği ifade edilmiştir. Wistar sıçanlar kullanılarak yapılan bir çalışmada gentamisinin (100 mg/kg, intraperitoneal, 7 gün) neden olduğu nefrotoksisite üzerine APO'nun (10 mg/kg, intraperitoneal, gentamisin enjeksiyonundan 7 gün önce başlanarak ve gentamisin enjeksiyonuyla beraber 7 gün) olası koruyucu etkileri bildirilmiştir. APO, gentamisine bağlı bozulan doku morfolojisini iyileştirmiş, renal SOD aktivitesini artırmış, gentamisine bağlı artan 24 saatlik idrar hacmini, renal somatik indeksi, serum Cr, LDH, BUN ve NO'i önemli ölçüde azaltarak oksidatif hasarı ve nefrotoksik etkiyi geri döndürmüştür. Araştırmacılar, APO'nun antioksidan etkileriyle gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteyi iyileştirebileceğini ifade etmişlerdir [34].

2. Tartışma ve Sonuç

Aminoglikozitlerin kullanımlarını kısıtlayan en büyük dezavantajlarından biri çeşitli mekanizmalara bağlı olarak gelişen nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite gelişiminin patogenezi tübüler hasar ve tübüler disfonksiyonu içeren bir tübülopatidir.

DeneySEL çalışmalarında AG nefrotoksisitesine karşı koruyucu ve/veya engelleyici etkinliği olduğu bildirilen birçok madde kullanılmıştır. Bunların arasında doğal ürünler, kimyasal ajanlar, vitaminler, mineraller, sentetik ilaçlar gibi birçok farklı sınıfa ait ajanlar bulunmaktadır. Bu ajanların nefrotoksisite üzerindeki koruyucu ve/veya engelleyici etkilerinin mekanizmaları da farklı olabilmektedir. Bu etkinlikleri değerlendirmek için genellikle böbrek fonksiyonları, oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz belirteçleri kullanılmaktadır. Çalışmaların çoğunda AG kullanımına bağlı gelişen böbrek hasarında oksidatif stresin rolü üzerinde durulmuş ve antioksidanların sağladığı inhibisyonun yararlı etkileri değerlendirilmiştir. Bununla birlikte bu durum diğer mekanizmaların nefroprotektan etkinliğinin olmadığı anlamına gelmemektedir. Farklı nefroprotektan etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanımında ortaya konabilecek muhtemel sinerjistik etki, nefroprotektanların tek tek incelenmelerinin yanı sıra birlikte incelenmelerinin de önemli olabileceğine işaret etmektedir. Denenen birçok ajan aminoglikozit nefrotoksisitesinde kreatinin sonuçlarına göre anlamlı bir iyileşme sağlamıştır. Vicente-Vicente ve ark. nın yaptıkları geniş çaplı meta analizde, kreatinin sonuçlarına dayanarak 54 ürünün 40'ının gentamisin yol açtığı nefrotoksisiteyi iyileştirme potansiyeli olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, farklı biyolojik aktiviteler içerisinde en yüksek nefroprotektif etkinliğin antioksidanlara ait olduğu, oral ve intraperitoneal yol karşılaştırıldığında ise oral yoldan uygulanan nefroprotektanların koruyucu etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Çalışmalarda nefroprotektan özellikleri olduğu bulunan bazı ajanların antioksidan etkiler dışında tübüler sitotoksisite ile ilişkili birkaç çekirdek mekanizmayı etkileyerek nefrotoksisiteyi kısmen önleyebileceği bildirilmiştir. Verapamil ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörleri de gentamisin nefrotoksisitesine karşı koruyucu etki göstermiş, bu etkinin kalsiyum antagonistlerinin preglomerular ve postglomerular damarlar üzerine yaptıkları güçlü vazodilatatör etkiden kaynaklandığı ifade edilmiştir. Ang II reseptör blokleri losartan, gentamisine bağlı artan idrar hacmini, mikroalbuminüriyi ve ayrıca serum BUN ve Cr düzeylerini ve oksidatif stres belirteçlerini önemli ölçüde azaltarak renal tübüler hasarı önlemiştir.

Birçok çalışmada yukarıda bahsedilen biyobelirteçlerden sadece bir kısmı değerlendirilebilmiştir. Değerlendirilen parametrelerde muhtemel koruyucu etkiler görülse bile tam manasıyla koruyucu bir ajan maalesef bulunamamıştır. Nefrotoksisitenin önlenmesi amacıyla gentamisin sağaltımından önce kullanılacak ajanlar ile koruyucu; gentamisin sağaltımı esnasında kullanılması öngörülen ajanlarla ise önleyici tedavi protokolleri oluşturularak sağaltımda daha verimli sonuçlara ulaşılabilir.

Sonuç olarak; bu derlemede hem doğal hem de kimyasal ajanların, aminoglikozit grubu antibiyotik kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisite üzerine gösterdikleri etkiler ve bu etkilerin oluş mekanizmaları, örnek gösterilen bazı deneysel çalışmalar ışığında ele alınmıştır. Aminoglikozit grubu antibiyotiklerin kullanımlarını sınırlandıran nefrotoksisite gibi bir dezavantajlarının olması ve her ne kadar yaygın olarak kullanılsalar da hali hazırda bu toksisiteyi önleyebilecek bir tedavi bulunmaması nefroprotektan ajanlara duyulan ihtiyacı halen devam ettirmektedir. Bu nedenle daha geniş çaplı ve çok yönlü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynakça

- [1] Huth ME, Ricci AJ, Cheng AG. Mechanisms of Aminoglycoside Ototoxicity and Targets of Hair Cell Protection. *Int. J. Otolaryngol.* 2011; 2011:937861. <https://doi.org/10.1155/2011/937861>
- [2] Hong H, Dooley KE, Starbird LE. ve ark. Adverse outcome pathway for aminoglycoside ototoxicity in drug-resistant tuberculosis treatment. *Archives of Toxicology.* 2019;93(5):1385–1399. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02407-8>
- [3] Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L. ve ark. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney International.* 2011;79(1):33–45. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/ki.2010.337>
- [4] Begg EJ ve Barclay ML. Aminoglycosides-50 years on. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995;39(6):597–603.

- [5] Nabavi SF, Nabavi SM, Moghaddam AH. ve ark. Protective effects of *Allium paradoxum* against gentamicin-induced nephrotoxicity in mice. *Food & function*. 2012;3(1):28-29.
- [6] Polat A, Parlakpınar H, Tasdemir S. ve ark. Protective role of aminoguanidine on gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Acta Histochemica*, 2006;108(5):365–371. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acthis.2006.06.005>
- [7] Karahan İ, Ateşşahin A, Yılmaz S. ve ark. Protective effect of lycopene on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Toxicology*. 2005;215(3):198–204. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.07.007>
- [8] Winkler C, Wirleitner B, Schroecksnadel K. ve ark. In vitro effects of beet root juice on stimulated and unstimulated peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Biochem. Biotechnol.* 2005;1(4):180-185.
- [9] El Gamal AA, AISaid MS, Raish M. ve ark. Beetroot (*Beta vulgaris* L.) Extract Ameliorates Gentamicin-Induced Nephrotoxicity Associated Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Rodent Model. *Mediators of Inflammation*. 2014;2014:983952. <https://doi.org/10.1155/2014/983952>
- [10] Parlakpınar H, Tasdemir S, Polat A. ve ark. Protective role of caffeic acid phenethyl ester (cape) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology*. 2005;207(2):169–177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.08.024>
- [11] Kumaravelu P, Dakshinamoorthy DP, Subramaniam S, Devaraj H, Devaraj NS. Effect of eugenol on drug-metabolizing enzymes of carbon tetrachloride-intoxicated rat liver. *Biochemical Pharmacology*. 1995;49(11):1703–1707. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00083-C](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00083-C)
- [12] Nagababu E, Lakshmaiah N. Inhibition of Microsomal Lipid Peroxidation and Monooxygenase Activities by Eugenol. *Free Radical Research*. 1994;20(4):253–266. <https://doi.org/10.3109/10715769409147521>
- [13] Said MM. The protective effect of eugenol against gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2011;25(6):708–716. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2010.00900.x>
- [14] El-Zawahry BH ve Abu El Kheir EM. The Protective Effect of Curcumin Against Gentamicin-Induced Renal Dysfunction and Oxidative Stress in Male Albino Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2007;29(1):546–556. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2007.17699>.
- [15] Khaksari M, Esmaili S, Abedloo, R. ve ark. Palmatine ameliorates nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by gentamicin in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2021;127(3):273-278.
- [16] Babaeenezhad E, Nouryazdan N, Nasri M. ve ark. Cinnamic acid ameliorate gentamicin-induced liver dysfunctions and nephrotoxicity in rats through induction of antioxidant activities. *Heliyon*. 2021;7(7):e07465.
- [17] Jafarey M, Changızı Ashtıyanı S, Najafı H. Calcium Dobesilate for Prevention of Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Iranian Journal of Kidney Disease (IJKD)* 2014;8(1):46–52. <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=357722>
- [18] Randjelovic P, Veljkovic S, Stojiljkovic N. Protective effect of selenium on gentamicin-induced oxidative stress and nephrotoxicity in rats. *Drug and Chemical Toxicology*. 2012;35(2):141–148. <https://doi.org/10.3109/01480545.2011.589446>
- [19] Stojiljkovic N, Stojiljkovic M, Randjelovic P, Veljkovic S, Mihailovic D. Cytoprotective effect of vitamin C against gentamicin-induced acute kidney injury in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012;64(1-2):69-74.
- [20] Ince S, Kucukkurt I, Demirel H. ve ark. Boron, a trace mineral, alleviates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biological Trace Element Research*. 2020;195(2):515-524.
- [21] Lee IC, Kim SH, Lee SM. Melatonin attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Archives of toxicology*. 2012;86(10):1527-1536.
- [22] Kolgazi M, Arbak S, Alican I. The Effect Of α -Melanocyte Stimulating Hormone On Gentamicin-Induced Acute Nephrotoxicity in Rats. *Journal of Applied Toxicology*. 2007;27(2):183–188. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jat.1191>.
- [23] Elsakka G, Elsisı M, Mansour M. ve ark. Androgen/androgen receptor affects gentamicin-induced

- nephrotoxicity through regulation of megalin expression. *Life Sciences*. 2020;251:117628.
- [24] Dam VP, Scott JL, Ross A, Kinobe RT. Inhibition of cystathionine gamma-lyase and the biosynthesis of endogenous hydrogen sulphide ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity. *European Journal of Pharmacology*, 2012;685(1):165–173. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.04.030>
- [25] Otunctemur A, Ozbek E, Dursun M. ve ark. Protective effect of hydrogen sulfide on gentamicin-induced renal injury. *Renal failure*. 2014;36(6):925-931.
- [26] Kasap B, Türkmen M, Kiray M. ve ark. Effects of pentoxifylline on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Renal Failure*. 2013;35(10):1376–1381. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.828359>
- [27] Özbek E, Cekmen M, İlbey YO, Simsek A, Polat EC, Somay A. Atorvastatin Prevents Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats through the Inhibition of p38-MAPK and NF-kB Pathways. *Renal Failure*. 2009;31(5):382–392. <https://doi.org/10.1080/08860220902835863>
- [28] Patil AN, Arora T, Desai A, Tripathi CD. Comparison of the species-sensitive effects of different dosages of calcium and verapamil on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats and rabbits. *Toxicology International*. 2014;21(3):225–231. <https://doi.org/10.4103/0971-6580.155320>
- [29] Dhanarajan R, Abraham P, Isaac B. Protective Effect of Ebselen, a Selenoorganic Drug, against Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2006;99(3):267–272. https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_474.x
- [30] Kobori H, Mori H, Masaki T. ve ark. Angiotensin II Blockade and Renal Protection. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(17):3033–3042.
- [31] Heeba GH. Angiotensin II Receptor Blocker, Losartan, Ameliorates Gentamicin-Induced Oxidative Stress and Nephrotoxicity in Rats. *Pharmacology*. 2011;87(3–4):232–240. <https://doi.org/10.1159/000325457>
- [32] Mahmoud M, Abd El-Ghafar A, Alzoghbi A. ve ark. Agomelatine prevents gentamicin nephrotoxicity by attenuating oxidative stress and TLR-4 signaling, and upregulating PPAR γ and SIRT1. *Life Sciences*. 2021;278:119600.
- [33] Abd-Eldayem M, Dahpy A, Badary M. ve ark. Celecoxib has preventive and therapeutic benefits against nephrotoxicity caused by gentamicin in mice. *Drug Research*. 2022;72(05):259-267.
- [34] Abdelrahman S. Protective effect of apocynin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology*. 2018;37(1):27-37.
- [35] Vicente-Vicente L, Casanova G, Hernández-Sánchez T. ve ark. A systematic meta-analysis on the efficacy of pre-clinically tested nephroprotectants at preventing aminoglycoside nephrotoxicity. *Toxicology*. 2017;377:14-24.