

39815

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA GENTAMİSİNLE OLUŞTURULAN

AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE

NİTRENDİPİN ve NİKARDİPİNİN KORUYUCU ETKİSİ.

- UZMANLIK TEZİ -

Dr. Halil Rahman SİYAHAN

ESKİŞEHİR-1990

Anadolu Üniversitesi
Merkezi Kütüphane

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa no</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
YÖNTEM ve GEREÇLER	58
BULGULAR	64
TARTIŞMA	126
SONUÇ	141
ÖZET	146
KAYNAKLAR	148
EKLER	165

G İ R İ Ő

Akut böbrek yetmezliği en sık olarak iskemik ve nefrotoksik etkilerle oluşur. Akut tubuler nekroz oluşturan nefrotoksik ilaçlar böbreklerde akut glomerulotubuler fonksiyon kayıpları ve histopatolojik değişiklikler gösterirler, genellikle bu bulgular reversiblidir (1-4).

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerin nefrotoksik etkileri klinik ve deneysel olarak gösterilmiştir. Günümüzde aminoglikozidler yaygın bir Şekilde kullanılmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar hastanede yatan akut böbrek yetmezlikli hastaların % 10-20 sinde aminoglikozid alımına bağlı olduğunu göstermektedir. Aminoglikozid nefrotoksisitesinin geliŐmesini arttıran risk faktörleri mevcuttur (1). Gentamisin hem insanlarda hem de hayvanlarda nefrotoksiktir. Birçok çalışmada sıçanlarda nefrotoksisitesini oluşturmak için yüksek dozda kullanılmaktadır (5-8). Gentamisinin böbrekler üzerine nefrotoksik etkisi, ilacın dozu ve uygulama süresine bağlıdır. Sıçanlarda gentamisikle oluşturulan akut böbrek yetmezliğinde laboratuvar ve patolojik değişiklikler insanda oluşan nefrotoksisiteye benzer. Bu nefrotoksisitede en önemli histopatolojik değişiklik kortekste yer alan proximal tubul epitellerinde degenerasyon ve hücre nekrozudur (9,10).

Akut böbrek yetmezliği tedavisinde farmakolojik ajanlar ve diyet hemodinamiği düzeltmesine rağmen, histopatolojik değişikliklerde düzelme sağlaması daha geç olur.

Nitrendipin ve nikardipin dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleridir. Son zamanlarda nitrendipin ve nikardipin gentamisinin nefrotoksisitesini önlediği hakkında çalışmalar bildirilmiştir (8,11,12,13).

Bizim çalışmamızda amaç sıçanlarda gentamisinle deneysel olarak oluşturulan nefrotoksisitede nitrendipin ve nikardipinin koruyucu etkisini fonksiyonel, histopatolojik olarak göstermek, hangi dozda daha etkin olduğunu araştırmak ve her iki kalsiyum kanal blokerini karşılaştırmaktır. Bu çalışma klinikte görülen akut böbrek yetmezliği olgularında kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılmasının ne derece fayda sağladığına ışık tutmak amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Böbrek fonksiyonlarının kısa zamanda normale göre azalması, vücudun su ve solüt dengesinin bozulmasına akut böbrek yetmezliği denir. % 80 oligürik, % 20 non-oligürik seyreder, genellikle reversibldir (1,2).

Akut böbrek yetmezliği iskemik veya nefrotoksik etkiye karşı dakikalar veya günler içinde oluşan ani ve devamlı glomerül filtrasyon hızı (GFR) düşüşüyle tanımlanır. GFR de akut düşmeyle seyreden 6 ana sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromlar Tablo I de verilmiştir.

Akut Renal Yetmezlikle Seyreden Sendromların Tipik Görünümleri ve Etyolojileri:

Prerenal Azotemi:

Hipotansiyon, hipovolemi ve azalmış böbrek perfüzyonunun bazı kombinasyonları hastanede yatan hastalar arasında sıklıkla gözlenir (Tablo 2).

Extrasellüler volüm eksikliği sistemik ve renal cevapları oluşturur. Bu sistemik cevaplar arasında; otonom sinir sisteminin aktivasyonu, renal angiotensin sistemi, periferik vazokonstriksiyon sonucu ADH serbestleşmesi, susama merkezinin stimülasyonu ve terdeki elektro-

Tablo 1. GFR de akut düşmeyle seyreden sendromlar.

1. Prerenal azotemide GFR azalması renal hipoperfüzyondan kaynaklanır. Bu renal kan akımının sağlanmasıyla hemen geriye döner. Böbrekte hasar oluşturmaz.
2. Akut tubuler nekroza bağlı GFR azalması, renal hipoperfüzyondan ya da nefrotoksisiteden kaynaklanır. Neden ortadan kalkınca hemen reverse olmaz, tubul hücre hasarı ile birlikte dir.
3. Akut interstisyel nefrite bağlı GFR azalması.
4. Akut glomerulonefritisin veya vaskülitisin yaptığı azalma, glomerül ya da damar inflamasyonundan kaynaklanır.
5. Renal arterin veya venin obstrüksiyonundan kaynaklanan akut renovasküler azalmaya bağlı GFR azalması.
6. Obstrüktif üropatinin oluşturduğu GFR azalması (postrenal azotemi).

lit içeriğinde azalma sayılabilir. Renal cevapta en erken değişiklik sodyum ve su absorpsiyonundaki artıştır. Sonuçta idrar akımında meydana gelen azalma aynı zamanda üre klerensinde düşmeye neden olur. Daha ileri hipovolemide önce renal kan akımında azalma, bunu takiben GFR de azalmaya neden olur.

Akut (İntrensek) Böbrek Yetmezliği
(Akut Tubuler Nekroz)

Akut intrinsek böbrek yetmezliği; renal hipoperfüzyon (iskemi) veya nefrotoksinler (ekzojenöz veya endoje-

Tablo 2. Akut renal yetmezlik ile birlikte seyreden renal hipoperfüzyon nedenleri.

1. İnvasküler volüm azalması
 2. Travma, yanıklar, crush sendromu
 3. Hemoraji (post partum, gastrointestinal, cerrahi)
 4. Pankreatit, kusma, diare, peritonit, dehidratasyon
 5. Hipoalbuminemi
 6. Kardiyak output'un azalması
 7. İleri derecede konjestif kalp yetmezliği
 8. Pulmoner hipertansiyon, yaygın pulmoner embolizm
 9. Artmış renal/sistemik vasküler direnç oranı
 10. Renal vazokonstriksiyon (α adrenerjik agonistler, ve diğer nedenler)
 11. Sistemik vazodilatasyon (after load azalması, anti-hipertansif ilaçlar, anaflaktik şok, anestezi, yüksek dozda ilaç alınımı, sepsis)
 12. Karaciğer yetmezliği
 13. Renovasküler obstrüksiyon
 14. Glomerüler ve küçük damar obstrüksiyonu
 15. Glomerulonefrit
 16. Kan viskozitesinin artması (multibl myelom, macroglobulinemi, polisitemi)
 17. Vaskülit
 18. Hemolitik ürimek sendrom
 19. DIC
 20. Malign hipertansiyon
 21. Gebelik toksemisi
 22. Angiotensin konverting enzim inhibisyonu
 23. Prostaglandin sentez inhibitörleri
 24. Radyasyon
-

nöz) ya da sıklıkla her ikisinin kombinasyonu ile oluşur.

Renal Hipoperfüzyon: Renal hipoperfüzyon en sık görülen akut böbrek yetmezliği nedenidir. Travma, cerrahi, hemoraji ya da dehidratasyonda meydana gelebilir. Tablo 2 de sıralanan klinik durumlarda böbrek kan akımındaki kritik azalma GFR de orta derecede azalmaya neden olabilir (prerenal azotemi) ya da iskemik hasar oluşturabilir (akut tubuler nekroz).

Hipoperfüzyona böbrek cevabının klinik görünümü Tablo 3 te görülüyor. Orta derecede volüm azalması sonucu prerenal azotemi sendromu oluşur. Üre klirensinde daha belirgin bir azalma, GFR de orta derecede azalma meydana getirir. Ucr/Pcr (İdrar kreatinin/plazma kreatinin) oranı yüksektir. Sodyumun fraksiyonel ekskresyonu (FE Na) düşüktür. Prerenal azotemide düşük idrar sodyum (U Na), yüksek idrar kreatinini (Ucr), düşük Fe Na u ve renal failerindexi (RFI) olur (1).

Böbrek perfüzyonunda daha fazla bir azalma prerenal azotemi ile akut tubuler nekroz arasında bir ara sendrom oluşturur. Böbrek perfüzyonu düzeltilirse böbrek fonksiyonları hemen düzelmez, 1-3 gün gecikir.

Daha şiddetli ve daha uzun böbrek hipoperfüzyonu daha belirgin iskemik etkiyle birlikte olduğundan non-oligürik ya da oligürik akut renal yetmezliğine neden olur. Non-oligürik akut renal yetmezliğinin daha az böbrek etkileşmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Non-oligü-

Tablo 3. Renal hipoperfüzyon sendromu.

Patojenik mekanizma	Sendrom	İdrar volümü	İdrar konsantrasyonu	FE Na	GFR (ml/dk)
Kortikal hipoperfüzyon	Prerenal azotemi	Düşük	Uosm 500 mOsm	Düşük	40-100
Medullar hipoperfüzyon	Ara sendrom	Değişir	Azalma	Düşük	20-60
Medullar iskemi	ATN non-oligürrik ABY	400 ml/gün	İsostenüri	Değişir	2-25
		Oligürrik ABY	400 ml/gün	İsostenüri	% 1
Kortikal iskemi	Tam olmayan kortikal nekroz	Oligo-anüri		% 1	0-5
		Komple kortikal nekroz	Anüri (100 ml/gün)		0

rükde daha düşük serum kreatinin düzeyi olup, daha hızlı iyileşmesi, oligürük akut renal yetmezlikle karşılaştırıldığında görülür.

Değişik derecelerdeki kortikal nekroz en çok ablasyo plesenta, plesenta previa, septik abortus, DIC ya da ağır şoklarda meydana gelir. Buna göre hipoperfüzyon dereceli parankim yaralanmasıyla birlikte dir. Prerenal azotemide hiç olmamasına rağmen, akut tubuler nekroz ve kortikal nekrozda belirgin parankim harabiyetine kadar gider.

Renal Vazokonstrüksiyon: Yüksek doz norepinefrin ya da ergotamin gibi α adrenerjik agonistler verildiğinde akut renal yetmezlik görülür. Renal sinirlerin stimülasyonu şiddetli vazokonstrüksiyon oluşturur, bu α reseptörlerle uyarılır.

Sistemik Vazodilatasyon: Agrezif antihipertansif tedavi ya da after-load azaltıcı tedavi GFR de şiddetli azalmayı provoke edebilir. Bu bakımdan nitroprüssid kartopril, prazosin kullanıldığında dikkatli olmak gerekir.

Renin-Angiotensin Sistemi: Deneysel ve klinik gözlemlerde akut renal yetmezliğinin erken döneminde artan plazma renin aktivitesinin diürez fazında normale döndüğü görülmüştür. Bununla birlikte Barter sendromu, kronik tuz kısıtlaması, konjestif kalp yetmezliği, siroz, malign hipertansiyon gibi plazma renin aktivitesinin arttığı durumlarda akut böbrek yetmezliği sık

karşılaşılan bir durum değildir. Birçok çalışmada konverting enzim inhibitörleri vermekle böbrek kan akımını arttırmak mümkün olmuşsa da akut böbrek yetmezliğinin doğal seyrini değiştirmek mümkün olmamıştır (14).

Prostoglandinler: Akut renal yetmezliğinin sebepleri arasında prostoglandinlerin böbrek tarafından yeterince sentezlenememeleri bir başka faktör olarak görülür. Bazı çalışmalarda gliserol ile oluşturulan akut böbrek yetmezliğinin prostoglandin almakla bir ölçüde engellendiği gösterilmiştir (15).

Toksik Nefropatiler

Böbrekte kimyasal yahut biyolojik bir madde tarafından meydana getirilen herhangi bir fonksiyonel veya morfolojik değişiklik olarak tanımlanabilir.

Böbrek taşıdığı birçok özellik nedeniyle toksik etkilere elverişli bir organdır. Bu organın çeşitli fonksiyonları kantitatif olarak doğru biçimde ölçülebilir ve henüz gizli olan toksik etkiler erkenden fark edilebilir. Böbreğin her bir gram dokusuna her dakika gelen kan miktarı 3.5 ml dir. Akciğer dışında diğer hemen bütün organların gram dokusu başına dakikada ulaşan kan miktarına oranla çok daha fazladır. Bu nedenle dolaşımdaki antijenler böbreğe normal dokulara oranla 50 kat daha fazla miktarda ulaşır. Yine böbrek dokusunun her gramı başına en fazla endotel yüzölçümüne sahip bir organdır ve yapısında iki tane kapiller yatağı vardır. Bunlardan birincisi (glomerül) en yüksek hid-

rostatik basınca ve en büyük filtrasyona sahiptir. Bu organa gelen kanda organ tarafından tutulan emilmiş madde miktarı hemen bütün diğer organların ortalamasından 100 kat daha fazladır. Bu nedenle böbrek, en fazla absorbe eden organ olmasından dolayı en fazla nefrotoksisitelere maruz kalmaktadır.

Proximal tubulus hücrelerindeki fırçamsı kenarlarından dolayı temas yüzeyi oldukça yüksektir. Çalışmakta olan bir karşıt akım mekanizması hem idrarın hem de medulla intestisyel sıvısının konsantrasyonunu arttıran bir değişici gibi iş görür. Vücuttaki daha başka hiç bir doku sıvısı, plazmadakinin 4 katına kadar çıkabilen bir derecede yüksek konsantrasyona sahne olmamaktadır.

Yüksek transport diğer hücrelerin önemli bir koruma mekanizması olan ilaçların protenlere bağlanmasını engeller. Hücre duvarında cereyan eden transport hücrenin içini ve organellerini yeni meydana gelmiş kimyasal maddelerle karşı karşıya bırakır. Bu da çeşitli maddelerin (Örneğin; ağır metallerin) hücre içine girmesini kolaylaştırır ama hücre dışına çıkmasında zorlaştırır.

Böbrek gram dokusu başına en fazla oksijen tüketen ve glikoz yapan yerdir. Bu nedenle hücredeki enerji olaylarını ilgilendiren toksinler karşısında aşırı duyarlıdır (16).

Tüm bu nedenlere bağlı olarak renal tubul hücreleri bir çok ilaçların, solventler, ağır metallere, diğer ekzojenöz ve endojenöz ürünlerin direk toksisitesi için birinci hedef organdır. Nefrotoksik akut böbrek yetmezliği genellikle reversibldir ve zamanında tanımlanmazsa kalıcıdır.

lanarak maruz kalmaktan kaçınılırsa önlenabilir. Bu nedenle akut böbrek yetmezlikli bir hasta değerlendirilirken nefrotoksisitenin ilk olarak değerlendirilmesi gerekir (17).

Nefrotoksik yaralanmada yaralanmanın büyüklüğü sadece ilacın konsantrasyonuna bağlı olmayıp, aynı zamanda yaş, dehidratasyon, başka nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı, geçirilmiş böbrek hastalıkları gibi durumlar riski arttırmaktadır.

Tablo 4 ve 5 te akut böbrek yetmezliğine neden olan nefrotoksinler gösterilmiştir (1).

Tablo 4. Endojen nefrotoksiklere bağlı akut böbrek yetmezliğinin nedenleri.

1. Pigment nefropatisi
 - . myoglobin
 - . hemoglobin
 - . methemoglobin
2. Kristallerin intrarenal birikmesi
 - . ürik asit
 - . kalsiyum
 - . oxalate
3. Tümör spesifik sendromlar
 - . tümör lizis sendromu
 - . plazma cell discrazileri
(örneğin; myeloma böbreği)

Tablo 5. Ekzojenöz toksik akut renal yetmezlik nedenleri.

-
- | | |
|--------------------------------------------------|------------------------------|
| 1. Antibiyotikler | 8. Organik çözücüler |
| . aminoglikozitler | . Glykoller |
| . sefalosporinler | etilen glikol |
| . sülfanamidler | dietilen glikol |
| . tetrasiklinler | . Hidrokarbonlar |
| . amfoterisin B | (Örneğin; CCl ₄) |
| . colistin | 9. Ağır metaller |
| . pentamidin | 10. Zehirler |
| 2. Anestetik ajanlar | . insektisitler |
| . metoksi fluran | . yılan zehirleri |
| . enfluran | . bakteriyel toksinler |
| 3. Kontrast ajanlar | 11. Kimyasal maddeler |
| . diatrizat | . anilin |
| . bunamiodil | . hegzol |
| . iyopanoik asit | . kresol |
| 4. Anti-ülser ilaçlar | . potasyum bromat |
| . simetidin | 12. Zevk veren ilaçlar |
| . fazla süt alınması | . eroin |
| 5. Analjezikler | . amfetamin |
| 6. Diüretikler | 13. Diğerleri |
| 7. Kemoterapötik ve immuno-
supressif ajanlar | . dextranlar |
| . cisplatin | . EDTA |
| . metatraxate | . radyasyon |
| . mitomycin | |
| . siklosporin A | |
| . D penisillamin | |
-

En önemli nefrotoksik ajanların CCl_4 ve etilen glikol olduğu bildirilmektedir (18).

Aminoglikozidler

Bu grupta bulunan antibiyotikler streptomyces veya mikromonospora türü mikroorganizmalardan elde edilen doğal veya yarı sentetik maddeler olan streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, neomisin, viomisin, sisomisin ve netilmisindir. Kimyasal yapıları bakımından ortak özellikleri; moleküllerinin bir heksos (aminosiklitol) kısmına bağlı aminosekerlerden oluşmasıdır (19). Aminosiklitol kısmı; streptomisinde streptidin, diğer aminoglikozidlerde 2-dezoksistriptomindir. Genellikle sülfat tuzu şeklinde hazırlanırlar. Streptomisin ve gentamisin sudaki solüsyonları oda ısısında bozulmadan uzun süre saklanabilir. Aminoglikozidler; penisilinler veya sefalosporinlerle geçimsizlik gösterirler, kimyasal olarak birleşip birbirini inaktive ederler. Mutat dozları ile vücut sıvılarında elde edilen konsantrasyonlarda genellikle bakterisid etki gösterirler.

Etki Mekanizmaları: Bakteri ribozomlarınının 30 S alt birimlerine irreversible bir şekilde bağlanarak, ribozomlarda protein sentezini inhibe ederler ve mRNA'nın taşıdığı genetik kodu yanlış okumasına neden olurlar.

Fizikokimyasal özellikler nedeniyle aminoglikozidler mide-barsak kanalından pek absorbe edilmezler. Bundan dolayı sistemik etki etmek için ağız yoluyla kullanılmazlar. Plazmada proteinlere ya hiç bağlanmazlar

(gentamisin, kanamisin, tobramisin) ya da % 30 dan düşük bir oranda bağlanırlar (streptomisin gibi). Moleküllerinin fizikokimyasal özelliği nedeniyle esas olarak sadece ekstrasellüler sıvıda dağılırlar. Aminoglikozidlerin tavsiye edilen dozları ve bu dozlarla oluşan maksimum plazma konsantrasyonları Tablo 6 da verilmiştir.

Tablo 6. Aminoglikozitlerin kullanım dozları ve bu dozlarla oluşan maximum plazma konsantrasyonları.

İlaç	Veriliş yolu	Dozu (mg/kg/gün)	Max.plazma konsantrasyonları (µg/ml)
Gentamisin	İ.V veya i.m	3-6	4-6
Tobramisin	İ.V veya i.m	3-6	4-6
Netilmisin	İ.V veya i.m	3-6	4-6
Amikasin	İ.V veya i.m	15	20-30
Kanamisin	İ.V.veya i.m	15	15-40
Streptomisin	i.m	15 -25	20-40

İ.M. enjeksiyondan 1 saat sonra veya 30 dakikalık İ.V infüzyon süresinin sonunda oluşan maximum plazma konsantrasyonları verilmiştir. Böbrek kortexinde plazmadakinden 10-50 katı daha fazla konsantrasyonlarında birikir. Bu eğilimlerinin derecesi ile nefrotoksik etki güçleri arasında yakın bir korelasyon vardır (19). Tek taraflı nefrektomi yapılan sıçanlarda tek doz gentamisin verilerek yapılan çalışmada renal doku gentamisin konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur (3). Bir başka çalışmada

serum konsantrasyonları düşük olmasına rağmen renal kortikal konsantrasyonlarının yüksek olması dolayısıyla aminoglikozid nefrotoksitesinin oluştuğunu gösterilmiştir (5). Aminoglikozid ilaç konsantrasyonu ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki belirsiz olmasına rağmen kümülatif aminoglikozid dozu ile nefrotoksite arasında genel bir ilişki vardır (6).

Eliminasyonları, üyeler arasında fazla bir oranda değişmeksizin esas olarak böbreklerden itrah suretiyle ve glomerüler filtrasyon şeklinde olur. Renal klirensleri 80-90 ml/dk dır. İdrardaki konsantrasyonları plazmadakinin 100 katına kadar çıkabilir. Böbrek fonksiyonları normal olan kimselerde çeşitli aminoglikozid antibiyotiklerin yarılanma ömürleri yaklaşık olarak aynı değerdedir (2-3 saat). Böbrek yetmezliği olan hastalarda yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde yarılanma ömürleri uzar (7). Bu nedenle böyle olgularda dozları ayarlanmalıdır. Dozların ayarlanması yaş, cinsiyet, kreatinin klerensi ve vücut ağırlığına göre yapılması gerekir. İmkan varsa ilacın plazma konsantrasyonları izlenmelidir. Yaşlılarda böbrek fonksiyonlarının azalmasına bağlı aminoglikozidlerin yarılanma ömürleri uzar. Yenidoğan ve bebeklerde de yarılanma ömürleri artmaktadır.

Streptomisin hariç diğer aminoglikozidler safra içine geçmezler, eliminasyon hızları karaciğer veya safra hastalıklarında azalma göstermez (4-19).

Aminoglikozidlere bağlı akut renal yetmezlik genellikle non-oligüriktir. Akut renal yetmezlik ilaç alımını takiben 5-10 gün içinde görülemez, ancak predispozan faktörler varsa görülebilir. Ancak tobramisine bağlı nefro-

toksisitede 5. günde idrar sedimentinde myeloid cisimleri ve renal tubul hücreleri gösterilerek gentamisine göre daha erken nefrotoksisite oluşturduğu, ancak daha az nefrotoksik olduğu ileri sürülmüştür (20).

Aminoglikozid nefrotoksisitesinde predispozan faktörler Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7: Aminoglikozid nefrotoksisitesinde risk faktörleri.

-
1. Yüksek doz ve uzun süre ya da tekrarlanan kullanımlar
 2. Daha önceden var olan böbrek yetmezliği
 3. İleri yaş
 4. Cins: Dişi cinsler risk grubu olarak tanımlanıyor
 5. Birlikte başka ilaç kullanılması
 - . metoxiflurane
 - . cis-platin
 - . furasemid
 - . amfoterisin B
 - . clindamycin
 - . sefalosporinler
 - . kontrast ajanlar
 - . indometazin
 - . aminoasit infüzyon
 6. Volüm azlığı
 7. Karaciğer sirozu
 8. Renal iskemi
 9. Potasyum eksikliği
 10. Metabolik asidoz
-

Normal şartlarda aminoglikozidler asit ekskresyonunu değiştirmemesine rağmen, akut asit yüklenmesinden sonra asit ekskresyonunun düştüğü görülmüştür. Bu nedenle

aminoglikozidlerin klinik kullanımı metabolik asidoz sırasında önemli derecede dikkat edilmesi, uygunsuz asit yükü sonucu zararlı etkiler yapabileceği unutulmamalıdır (9).

Hepatobilier hastalığın varlığında örneğin koledok tıkanmasında aminoglikozid kullanımıyla nefrotoksisite gelişme riski artmaktadır (21).

Düşük molekül ağırlıklı proteinlerinin örneğin B₂ mikroglobulin (molekül ağırlığı: 11.800 dalton) ve lizozim (molekül ağırlığı:14.00 dalton) in idrar ekskresyonundaki artışa hem deney hayvanlarında hem de aminoglikozidlerle tedavi edilen insanlarda gösterilmiştir. Bu değişiklik bu proteinlerin tübuler reabsorbsiyonunun azalmasına bağlıdır. Bununla birlikte yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin örneğin albumin (molekül ağırlığı: 69.000 dalton) inde idrarda atılımında artış gösterilmiştir. Bu da büyük ihtimalle glomerüler kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (22).

Aminoglikozid nefrotoksisitesinde iyileşme yavaş olabilir, bazen aylar sürebilir veya tam olmayabilir. Neomisin en fazla, streptomisin en az nefrotoksiktir (23). Gentamisin; tobramisin, amikasin ve netilmisine göre daha toksik olduğu gösterilmiştir (6). Amikasin ve netilmisin glomerül filtrasyon hızında, renal plazma akımında ve idrar inulin/plazma inulin oranında önemli bir değişiklik yapmamasına rağmen gentamisin fonksiyonel parametreleri azaltır (9).

Aminoglikozidler glomerülokapiller ultrafiltrasyon katsayısını azaltırlar. Glomerülokapiller ultrafilt-

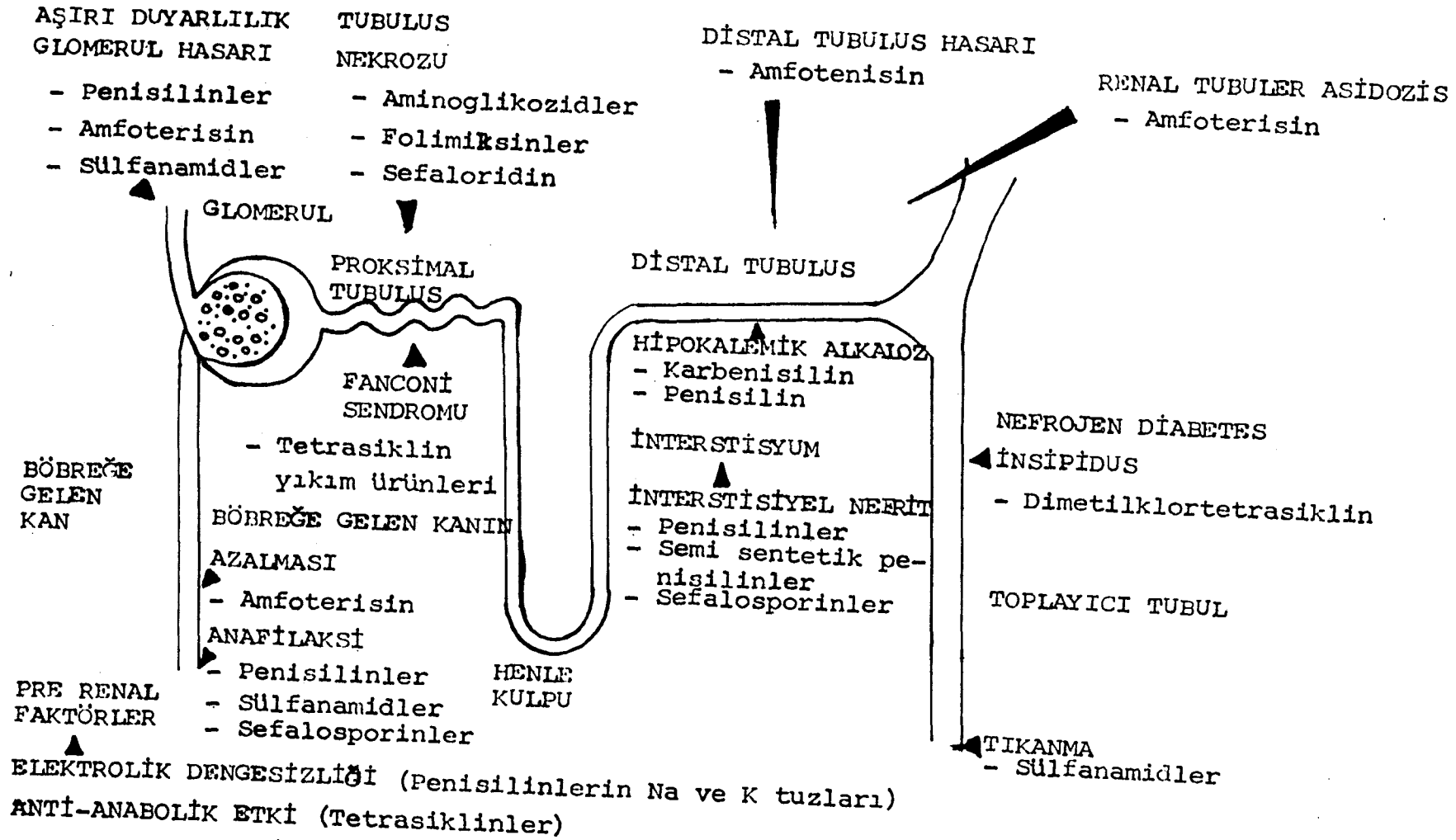
rasyon katsayısındaki azalma konverting enzim inhibitörleri vererek önlenabilir. Bu da aminoglikozidlere bağlı glomerulokapiller ultrafiltrasyon katsayısı azalmasının angiotensin II ile sağlandığını göstermektedir (24).

Nefrotoksisitenin mekanizması hayvanlarda geniş olarak çalışılmıştır, fakat hala tartışmalıdır. Renal parankimde antibiyotiklerin birikmesi özellikle renal kortexte; proximal tubullerdeki histopatolojik değişikliklerden önce olur.

Glomerüler filtrasyonla elimine olduğu için aminoglikozidler kısmi olarak proximal tubuler hücrelerden reabsorbe olur. Bu olay absorptif endositosis (pinositosis) ve veziküller formasyonla olur. Sonuçta; primer lizozomlarla birleşir. Bu primer lizozomlar aminoglikozidi sekonder lizozoma taşır, burada depolanma tedavi süresince bağımsız olarak meydana gelir. Bu ilaçlar lizozomal fosfolipidozisi uyarır, sfingomyelinaz ve fosfolizozomlarda fosfolipid birikimi olur. Fosfolipidozis, mitokondrial disfonksiyon ve sekonder immün cevaba bağlı membran değişikliği, tubuler hasarı oluşturmak için birlikte hareket edebilirler (1).

Çeşitli antibiyotikler nefronun değişik bölümlerini etkiler. Bazı antibiyotiklerin çeşitli nefron bölümleri üzerindeki etkileri Şekil 1 de gösterilmiştir.

Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisiteyi düşündüren erken labrotuvar bulguları arasında idrarda gamaglutamil transpeptidaz, ya da N asetil glikoaminidaz ekresyonlarındaki artıştır. Bu enzimler fraksiyonel tubuler hasarın göstergeleridir (7).



Şekil 1. Nefron bölümleri üzerine antibiyotiklerin etkisi.

Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisitede idrar tripsin inhibitör aktivitesinde artma mevcuttur. İdrar tripan inhibitör aktivitesindeki artış idrar gentamisin ekskresyonu ile birlikte dir. İdrar tripsin inhibitöründeki artışa karşın, serum tripsin inhibitör aktivitesi değişmemektedir. Bu da bize aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisitenin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (26).

Akut İnterstisyel Nefrit

Akut interstisyel nefrit çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelebilir. Bu nedenler Tablo 8 de gösterilmiştir (27).

Akut interstisyel nefrit immunolojik mekanizmayla meydana gelmektedir. Son gözlemler hücreye bağlı immün sistemde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Daha çok T lenfositlerden sitotoksik/supressör grubu rol oynar. Ateş, döküntü, artralji, lenfadenopati ve akut renal yetmezlikle birlikte olan eoznofili akut interstisyel nefriti düşündürür.

Tablo 8: Akut böbrek yetmezliği yapan akut interstisiyel nefrit nedenleri.

I. İnfeksiyonlar

- Direk invazyon
 - . stafilokok
 - . gram negatif organizmalar
 - . brusellozis
 - . mantarlar
 - . viruslar
- İndirekt etki yapanlar
 - . streptokok
 - . pnömokok
 - . tifo
 - . difteri

II. İnfiltrasyon

- Lenfoma
- lökemi
- sarkoidoz

III. İdiyopatik

IV. İlaçlar:

- β laktam antibiyotikler: Penisillin G, metisilin, ampisilin, oxasilin, nafsilin, karbenisilin, amoksisilin, sefalotin, cephalexin, cefataksin
 - Diğer antibiyotikler: sülfanamidler, rifampisin, etanbutol, paraaminosalisilatlar
 - Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar ve diğer analjezikler: Fenoprofen, naproxen, ibuprofen, indometazin, fenil butazon, fenazon, mefanamik asit, tolmetin, diflunisal, triamteren.
 - Diüretikler: Tiyazid, furasemid, klortalidon
 - Diğerleri: Simetidin, difenilhidantion, allopürinol, interferon A.
-

Glomerulonefrit ve Küçük Damar Vaskülit

Vaskülit ve hızlı ilerleyen glomerulonefrit, akut böbrek yetmezlik olarak ortaya çıkabilir. Ateş, extrarenal sistemik görünüm ve idrar sedimenti diğer akut renal yetmezlik tiplerinden ayrılmasına yardımcı olur. Şüpheli durumlarda böbrek biopsisi yapmak gerekir. Akut böbrek yetmezlikle seyreden glomerül ve küçük damar hastalıkları Tablo 9 da verilmiştir (23).

Tablo 9: Akut renal yetmezliğe neden olan glomerül ve küçük kan damarları hastalıkları.

1. Akut poststreptokokal glomerülonefrit
2. Malign hipertansiyon
3. Sistemik hipertansiyon
4. Progressif sistemik sklerozis
5. Subakut bakteriyel endokarditis
6. Wegener granulomatozis
7. Good-pastör sendromu
8. Hemolitik üremik sendrom
9. Trombotik trombositopenik purpura
10. Poliarteritis nodosa
11. Postpartum renal yetmezlik
12. İdiyopatik rapidly progresif glomerulonefrit
13. Serum hastalığı
14. İlaçlara bağlı vaskülit

Renal Damar Obstrüksiyonları

Glomerüler filtrasyon hızındaki akut renovasküler azalma böbrek arterinin obstrüksiyondan veya renal venin

embolizasyonundan olur.

Obstrüktif Üropatiler

Kan basıncının aşırı düşüklüğü ya da şok halinin olmadığı durumlarda anüri ile seyreden akut renal yetmezliğinin ortaya çıkması idrar yollarındaki tıkanmayı düşündürmelidir. Yüksek dozda intravenöz pyelografi ve tomografi tıkanma yerini gösterebilir. Yetersiz olan durumlarda retrograt pyelografi yapılmalıdır (2).

Obstrüktif akut böbrek yetmezliğinin nedenleri Tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10: Postrenal azotemi nedenleri

-
- I. Üreter obstrüksiyonu (bilateral veya unilaterale)
- Extra-ureteral
 - . tümör (servix, prostat, endometrium)
 - . periüreteral fibrozis
 - . kazaaen pelvik operasyon sırasında üreterin bağlanması
 - . retroperitoneal hemoraji
 - İntraüreteral
 - . sülfamid ve ürik asit kristalleri
 - . kan pıhtıları
 - . pyojenik artıklar
 - . taşlar
 - . ödem
 - . papiller nekroz
- II. Mesane çıkışı obstrüksiyonu
- . taşlar
 - . pıhtılar
 - . prostat hipertrofisi ve malignensi
 - . mesane karsinomu, mesane infeksiyonları
- III. Üretral obstrüksiyonu
- . konjenital valv . strüktör . fibrozis . tümör
-

Akut Böbrek Yetmezlikte Böbrek Patolojisi

1940 ların başlarından beri bir seri gözlemlerle akut renal yetmezlikle birlikte olan çeşitli ayırıcı tubuler değişiklikler tanımlanmıştır.

Son zamanlarda Solez ve ark. bir seri akut tubuler nekrozun renal biopsi çalışmalarını yapmışlardır. Böbrek biopsilerinde vaso-rectal hemostasis, tubuler hücre nekrozu, regenerasyon, bowman mesafesinin daralması, fırçalı kenarların kaybolması, tubuler silendirler, interstisyel inflamasyon ve ödem tesbit etmişlerdir. Tubul hücre nekrozu genellikle fokal ve orta derecededir. Hem proximal hem distal nefron elemanlarını tutmaktadır. Bu bakımdan akut renal yetmezliğin oluşmasında ve devamında önemlidir. Nefronun bu kısmındaki fokal lezyonlara renal biopside rastlamak pek mümkün değildir (1).

Akut renal yetmezlikte gözlenen böbrek patolojileri şu şekilde sıralanabilir:

- Proximal tübül nekrozu,
- Proximal tübül regenerasyonu,
- Distal tübül nekrozis,
- Distal tübül regenerasyonu,
- Hyalin silendirler,
- Eozinofilik granüler silendirler,
- Pigmente granüler silendirler,
- İnflamasyon,
- Vaso-rectaldaki nükleer hücreler,
- Hemoraji,
- Proximal tübül dilatasyonu,

- Tübül epitellerinde yassılaşıma,
- Bowman kapsül mesafesinin daralması,
- Tübül hücrelerinin lümenine doğru bombeleşmesi,

Aminoglikozidlerle oluşan akut renal yetmezlikte non-spesifik histolojik görünümler ortaya çıkmıştır. Yüksek doz gentamisin verildiğinde peritubuler bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu, interstisyel fibrozis, proximal tubullerde yaygın tubuler nekroz, proximal tubullerde regenerasyon, proximal tubul dilatasyonu, tubul lümenlerinde nekrotik artıklar, tubul lümenlerinde eozinofilik madde birikimi, ışık mikroskopi ile yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (6,10).

Elektron mikroskopuyla yapılan çalışmalarda, lizozomlarda değişiklikler meydana geldiği, bazı mitokondri-lerin daha yoğun olduğu ve myeloid cisimciklerin şekillendiği golgi apereyinin belirginleştiği bildirilmiştir (28).

İnsidansı

Akut renal yetmezlik oligürik, sıvı fazlalığı, asidoz ya da üremi ile kendini gösterebilir. Akut renal yetmezlik insidansı hastane popülasyonunda genel cerrahi ve genel dahiliye hastalarında % 1 den, açık kalp ve abdominal aort operasyonu yapılan hastalarda % 20-25 e kadar görülebilir. Ortalama % 5 görülmektedir (1) (Tablo 11).

Tablo 11: Değişik klinik durumlarda akut renal yetmezliğinin sıklığı.

	Orta derecede (serum kreatininin 3 mg/dl) %	Şiddetli ABY (kreatininin 5 mg/dl) %
Açık kalp cerrahisi	5-20	2-5
Abdominal aortik anevrizma, rezeksiyon:		
- acil	30-50	15-25
- elektif	5-10	2-5
Ağır travma	10-20	1-5
Neonatal yoğun bakım:		
- ünitesinde gelişen	17	6
Aminoglikozid ilaç kullananlar	5-20	1-2
Genel dahiliye veya cerrahiye gelenler	4-10	1-2

Klinik ve Laboratuvar

Akut böbrek yetmezliğinde önemli bir konuda GFR deki azalmanın akut olup olmadığıdır. Önceki ölçümleri bilinirse ilaç alımından önceki kreatinin düzeyi ile ilaç kullanımından sonraki BUN, kreatinin ölçümleri karşılaştırılır. Eğer bu mümkün değilse kronik renal yetmezlik öyküsü araştırılır, renal osteodistrofi veya böbreklerin küçüklüğüne bakılır.

Oligürrik akut böbrek yetmezliğinin klinik olarak 4 evresi vardır:

I. Başlangıç dönemi

II. Oligürrik devre: Nefrotoksik etkiye takiben 1 ile 7 gün arasında başlar. Genellikle 1-2 hafta sürer. İdrar atımı durduğu için azotemi katabolizmanın derecesine göre yükselir. Günlük kan üresi 20-40 mg, kreatininin 0.5-1 mg lık bir yükselme gösterir. Doku travması ve sepsis olan vak'alarda günde üre 200 mg, kreatininin 2 mg yükselebilir. Potasyum kaynakları kesilsede oligürrik hastalarda dokulardan çıkan potasyum hiperpotasemiye yol açar. Komplikasyonsuz hastalarda 0.5 mEq/L/gün, sepsis, hematom, doku travması gibi komplikasyonlu olanlarda 1-2 mEq/L/gün potasyum yükselmesi olur (2,17,29, 30).

III. Diüretik devre: Diürezin başladığı bu devrede her gün bir önceki güne göre iki kat daha fazla idrar out-put'u vardır. GFR düzeline idrar miktarı günde 2 litreyi geçer.

IV. Şifa devresi: Renal fonksiyonlar akut tubuler nekrozun diüretik safasından sonra çoğunlukla normale döndüğü devredir (17,29,30).

Klinik Değerlendirilmesi:

GFR azalması tesbit edildikten sonra sistemik değerlendirilmeye geçilmelidir. Altı sendrom arasında ayırıcı tanıya özellikle dikkat etmek gerekir (Tablo 12).

Tablo 12: Akut böbrek yetmezliği düşünülen hastanın değerlendirilmesi.

-
1. GFR de son zamanlarda veya aniden olan azalma bulgusu
 2. Böbrek fonksiyonlarında gerileme sırası ve hikayedeki neden olacak faktörlerle ilişkisi
 3. Böbrek fonksiyonundaki azalma sırasındaki veya önceden olabilecek renal perfüzyonun yeterliliğinin tahmin edilmesi:
 - . volüm durumu
 - . kardiyak fonksiyonları
 - . renovasküler durum
 4. Ekzojen ve endojen nefrotoksinlerin varlığı
 5. Hastalığın extrarenal görünümünün araştırılması
 6. İdrar muayenesi (volüm, sediment ve içeriği)
 7. Renal görüntüleme
 8. Biopsi ihtiyacının değerlendirilmesi
-

Akut renal yetmezlik başlamadan önce renal perfüzyonunun tahmin edilmesi hayati öneme sahiptir. Tablo 13 te volüm durumunun klinikçi tarafından nasıl tahmin edileceğini göstermektedir.

Bütün ilaçların dozajı ve zamanları hakkında bilgi edinilmeli ve değerlendirilmelidir. Aldığı antibiyotikler, CT dahil olmak üzere preoperatif çalışmalardan aldığı kontrast maddeler, anestetikler, non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar, potansiyel endojenöz toksinler (hiperkalsemi, hiperürisemi, myoglobüri) araştırıl-

Tablo 13: Volüm durumunun klinik tahmin edilmesi.

I- Hikaye

1. Sıvı kaybı öyküsü:

- . Gastrointestinal (kusma, diare, nazogastrik tüp, safra drenajı)
- . Renal (osmotik ya da non-osmotik diürez, diüretik kullanımı)
- . Deri (fazla terleme ya da yanık)

2. Susama, mukozanın kuruluğu, oligüri

3. Aldığı-çıkarıldığı takiplerinde sıvı dengesi

II- Fizik muayene

1. Volüm eksikliği bulguları:

- . Cilt turgurunun azalması
- . Cilt kuruluğu
- . Extremitte ısısının azalması
- . Postural bulgular; kan basıncının 10 mmHg dan fazla, nabız hızının 10 atım/dakikadan fazla değişimi

2. Volüm fazlalığı bulguları:

- . Gallop ritmi (S₃), kardiyomegali
- . Juguler ve distansiyonu
- . Pulmoner konjesyon
- . Karaciğer konjesyonu
- . Periferik ödem

3. Boşlukta mayı birikmesi (ascit, plevra effüzyonu)

III- Laboratuvar bulguları

1. Nonspesifik olanlar (serum albumini, hematokrit, idrar osmalalitesi, idrar sodyumu, kan volümü)
 2. Spesifik olanlar (santral venöz basınç, pulmoner kapiller wedge basıncı, kardiyak out-put)
-

malıdır.

Extrarenal Hastalığın Araştırılması:

Hastalığın extrarenal görünümelerini dikkatli bir şekilde araştırırken, özellikle etyolojisi belli olmayan akut renal yetmezliği değerlendirirken de dikkat edilmelidir. Dikkatli bir araştırma böbrek tutulumu için bir ipucu sağlayabilir.

Extrarenal hastalığın araştırılması için ürogenital sistem, deri, gözler, kulak burun boğaz, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, nöromusküler sistem, hematopoetik sistem dikkatli bir şekilde incelenmelidir.

İdrar Sedimenti, Volüm ve İçeriğinin Muayenesi:

Aktif bir idrar sedimentinde renal tubuler epitel hücreleri, sellüler artıklar, tubul hücresi silendirleri ya da glanüler silendirler, akut renal yetmezlik tanısını destekler. Olmaması ekarte ettirmez. Şöyleki; pek az eritrosit, lökosit, (+) veya (++) proteinüri, nadir görülen eritrosit silendirleri akut renal yetmezlik tanısını düşündürebilir. Çok sayıda eritrosit silendirleri ve 24 saatte 3 g dan az protein ekskresyonu glomerülonefriti düşündürür. Birçok lökosit silendirleri interstisyel nefriti düşündürmelidir. Eozinofilüri allerjik interstisyel nefrit için spesifik değildir (Şekil 2).

İdrar out-put u 100 ml/gün den az ise anüri, 400

Şekil 2: İdrar sediment bulgularına göre akut böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesi.

İdrar Sedimenti

Hafif bulgular	Granüler silendirler	Eritrosit hücreleri ve eritrosit silendirleri	Epitel, lökosit ve lökosit silendirleri	Kristalüri
- Vaskülitler	- ATN: Pigmente kaba granüler silendirler yaygındır	- Glomerülonefritte çok olur	- Eozinofilüri varsa akut interstisyel nefrite benzer	- Ürik asit
. preglomerüler vaskülit		. proliferatif glomerulonefrit	- Eozinofilüri yoksa akut interstisyel nefrit olabilir	. tümör lizis sendromu
. hemolitik üremik sendrom		. küçük damar vaskülit	- Pyelonefritis	- Ca oxalate
. scleroderma		- İnterstisyel nefrit (nadiren görülür)		. penthrane toksisitesi
- Renovasküler hastalıklar		- Akut tubuler nekroz (nadiren görülür)		. glikol toksisitesi
. arterotromboz ya da emboli				
- Prerenal azotemi				
- Postrenal azotemi				

ml/günden az ise oligüri, 400 ml/günden fazla ise non-oligürik bir görünüm verir. Anüri bilateral kortikal nekroz, vasküler tıkanıklık, şiddetli akut proliferatif glomerulonefrit, tam üriner obstrüksiyon ya da akut tubuler nekroz olabilir. Değişici oligoanüri kısmi idrar yolu obstrüksiyonunu düşündürür. Non-oligürik akut böbrek yetmezliği nefrotoksinlere bağlı olduğunu gösterir.

Tablo 14 te prerenal azotemi ile akut tubuler nekroz arasındaki ayırıcı parametreler toplu olarak verilmiştir (1,17,31).

Tedavi

Bugün dializ ve diğer tedavi yöntemlerine rağmen akut böbrek yetmezliğinde mortalite oranı beklenenin üzerinde kalmaya devam etmektedir. İleri yaş ve intraabdominal sorunu olan hastalarda mortalite oranı halen yüksektir (2).

Akut böbrek yetmezliğinde klasik tedavi kanda üre ve potasyum yüksekliğiyle mücadele, sıvı ve elektrolit dengesini sağlamak, diyet ayarlaması ve dializ, tedavinin ana unsurlarını teşkil eder (17,27). İlk 48 saatte sıvı ve elektrolit, plazma ya da kan eksikliğini gidermek, obstrüksiyon dışında iyi sonuç verir (2). Furasemid akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde kullanılmıştır. Ancak bazı yapılan çalışmalarda furasemid kullanılan grupla kontrol grubu arasında; anüri ve oligürinin toplam süresinde, yapılan dializ sayısında, hiç bir farklılık gözlenmemiştir.

Tablo 14: Prerenal azotemi ile akut tubuler nekrozun ayrılması için tanı parametreleri ve sınırları.

Konsantrasyon	Prerenal	ATN
Özgül Ağırlık	> 1020	< 1010
U _{osm} (mOsm)	> 500	< 350
U _{osm} /P _{osm}	> 1.3	< 1.1
Serbest su klerensi (ml/dk)	< -20	> -1
GFR ve genel tubul reabsorbsiyonu:		
U/P üre	> 8	< 3
U/P kreatinin	> 40	< 20
Üre ekskresyonu	> 250 mmol/L	< 160 mmol/L
Kreatinin klerensi (ml/dk)	> 20	< 20
BUN/Cr	> 20	~10
Solitlerin tubuler tutulumu:		
U Na (mEq/L)	< 20 (0.06 g/dl)	> 40 (0.32 g/dl)
FE K (%)	< 100	> 100
FE Mg (%)	Değişir	↑
FE Ca (%)	Değişir	↑
FE Na (%)	< 1	> 1
RFI	< 1	> 1
Ürikasit/Ukreatinin Akut ürik nefropatisinde 1'den büyük bildirilmiştir		
Tübül merkezinin idrar markerleri:		
• β_2 mikroglobulin (mg/24 saat)	< 10	> 50
• ligantin, Nacetyl- β glukozamin, LDH, alkale fosfataz lizozim, tamm horsfal protein	} non-spesifik büyük ihtimalle renal parankimal hasarın çok duyarlı bir markeridir	

Bazı araştırmacılar akut böbrek yetmezlik oluşmasında plazma renin aktivitesinin artmasının rolü olduğu bu nedenle renin sentezini inhibe eden β blokerlerin kullanılmasının yararlı olduğunu vurgulamaktadırlar (33).

Akut böbrek yetmezliğinde önemli olan etyolojisini bulup, buna göre tedavi etmektir. Örneğin prerenal azotemi varsa sıvı ve elektrolit tedavisi yapmak, toksik nefropati varsa toksisiteyi uzaklaştırmak yeterli olabilir.

Akut böbrek yetmezliğinde hiperkaleminin tedavi edilmesi önemlidir. Bu nedenle İ.V olarak glukoz-insülin infüzyonu yararlı olur. Bununla başarılı olunamazsa dializ tedavisine almak gerekebilir. Bu arada diyetle alınan potasyumu da kısıtlamak gerekir.

Hastanın temel protein gereksinimini özellikle esan siyel aminoasit içeren proteinli gıdalardan karşılanmalıdır. Infeksiyon varsa uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Septik abortusta infeksiyon kaynağının gerekirse cerrahi girişimle tedavisi yapılmalıdır.

Ayrıca akut böbrek yetmezliğinde kullanılan diğer tedavi yöntemleri şunlardır: Mannitol, dopamin, aminoasit infüzyonları, ATP MgCl₂, anjiotensin inhibitörleri, prostoglandin infüzyonları, glukagontiroksin, heparin, dimetilslfoksid ve oksijen radikal koruyucularıdır (1).

Konservatif tedaviyle tedavi edilemeyenlerde peritoneal dializ veya hemodiyaliz uygulanmalıdır. Üremik belirtiler çıkmadan uygulanan erken dializin prognoz üzerinde olumlu etkisi vardır.

Son zamanlarda kalsiyum kanal blokerlerinin tedavide yeri hakkında geniş araştırmalar yapılmıştır. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri ve özellikle nitrendipin ve nikardipinin böbrek üzerine etkilerini araştırmak amacıyla çalışmayı yaptık.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Hücre membranında yavaş akımlı kalsiyum kanallarından, hücre içine kalsiyum girişini bloke etmek suretiyle etkili olurlar (19,34).

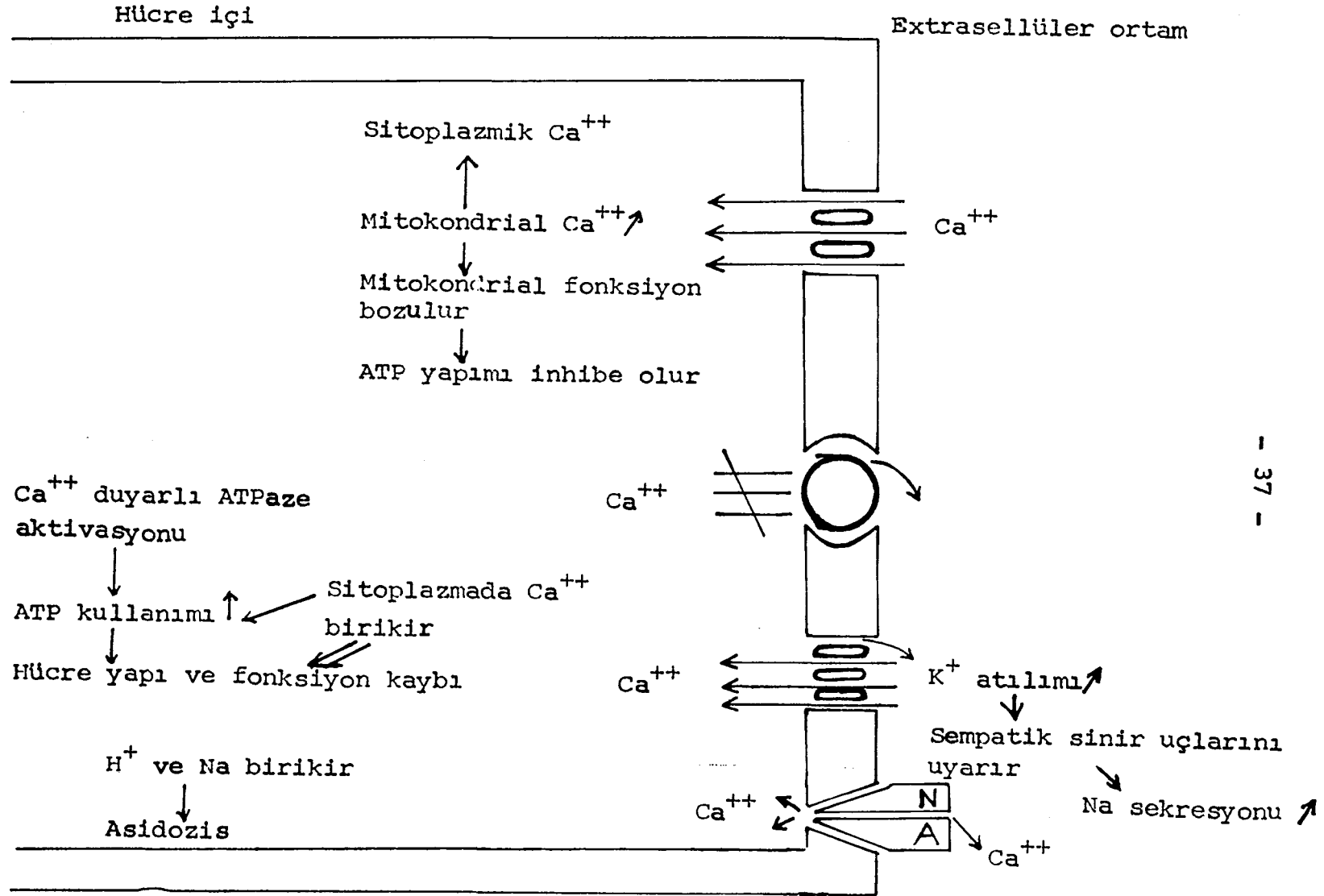
Kalsiyum iyonları myokard, arter ve ven duvarı düz kası kasılmasında önemli bir katyondur. Kalsiyum hücreye yavaş akımlı kalsiyum kanallarından, membran aksiyon potansiyelinin repolarizasyon faz 2, yani plato döneminde girer. Düz kas hücre kasılması için extrasellüler ortamdan hücre içine bir miktar kalsiyum iyonu girer, içeri giren bu kalsiyum sarkoplazmik retiklumdaki internal depolardan aktivatör kalsiyumun salgılanmasına neden olur. Hücre içine giren kalsiyum ile aktivatör kalsiyum belli bir kritik düzeye ulaşınca hücre dışından kalsiyum girişi durur ve kritik düzeye ulaşan kalsiyum troponin ile birleşerek aktin filamentleri üzerindeki tropomiyosini eker. Böylece myosin ile birleşen yerleri boş kalır ve bu boş kalan yerden aktin-myozin birleşerek filamentler rölatif olarak kayarak sarkomer kısıalır ve kasılma gerçekleşir (35).

Normal miktarda kalsiyum, düz kas hücrelerinin hayatı fonksiyonlarını yrtmesindeki önemli rolüne karşın, hücreye fazla miktarda kalsiyumun girmesi, hücre hasarı

nekrozuna yol açar. İskemi hücre içine daha fazla kalsiyum girmesine neden olur. Fazla miktarda kalsiyum mitokondriyada birikir ve mitokondriyada şişme ve fonksiyon kaybı yaparak adenozin trifosfat (ATP) yapımını inhibe eder. Bir yandan ATP yapımının azalması, bir yandan da kalsiyumun hücre dışına atılması için daha fazla ATP kullanılması ATP depolarını azaltır, sonuçta kalsiyum iyonlarının hücre dışına atılımı bozulur. Hücre içinde hidrojen ve sodyum birikmesi de kalsiyum girişini artırır. Yine hücre içinden hücre dışına bolca potasyum iyonlarının atılması sempatik sinir uçlarını uyarıp, noradrenalin sekresyonuna sebep olur. Noradrenalin hücre içine kalsiyum girişini artırır (34) (Şekil 3).

Pek çok kalsiyum kanal blokerleri Ca bağılayan bir protein olan calmoduline bağlanırlar. Calmodulin pek çok sıyındaki enzimin Ca^{++} tarafından aktivasyonuna aracılık eden ve multifonksiyonel intrasellüler kalsiyum reseptörü gibi hareket eden bir proteindir. Felodipin, nitrendipin, verapamil, nikardipin ve diltiazem hepsi calmoduline bağlanırlar. Ca^{++} varlığında bunların bağlanmaları artar. Calmoduline bağımlı fosfodiesteraz hem cAMP hem de cGMP yi hidrolize eder. Fosfodiesteraz aktivitesi calmodulin varlığında çeşitli kalsiyum kanal blokerlerince inhibe edilir. 1.4 dihidropridinler diğerlerine göre daha potent inhibitörlerdir (% 50 inhibisyon için bunlarda 2-20 μ mol, diğerlerinde 100 μ mol konsantrasyonda etkilidir).

Calmodulin antagonizması felodipin, nitrendipin ve verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri myozin hafif zin-



Şekil 3

cirindeki fosforizasyonu inhibe etmektedir. Nitrendipin ve verapamil yüksek konsantrasyonlarda myozin hafif zincir kinaz aktivitesini etkilemektedir.

Absorbsiyon ve Biyoyararlanımları: Absorbsiyonun büyük kısmı ince barsakta gerçekleşir. Karaciğerde parçalanırlar. Sistemik biyoyararlanım oral verildiklerinde % 20 kadardır (verapamilde). Diltiazemde % 30, nifedipinde oral yoldan biyoyararlanım % 65 tir. Kalsiyum kanal blokerleri genellikle albumine % 90 bağlanırlar. Proteine bağlanma oranları renal yetmezlikten etkilenmez.

Yarılanma Ömürleri: Nifedipin için yarılanma ömrü 1.5-5 saattir. Verapamil oral veya İ.V dozundan sonra 1.5-2.2 saatte maximum plazma seviyesine ulaşır, yarılanma ömrü 7-12 saattir. Diltiazemin ise yarılanma ömrü 4.5 saattir.

Metabolizma ve Atılımları: Nifedipin karaciğerde biyotransformasyon ile inaktive edilip % 80 idrarla, % 20 safrayla atılır. Verapamilde karaciğerde katabolize edilip % 85 idrar, % 15 safrayla atılır. Diltiazem ise % 60 safra, % 40 idrarla atılır.

Sınıflandırılması

Kalsiyum kanal blokerlerinin sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir (36,37):

I- Selektif kalsiyum kanal blokerleri:

1. Verapamil deriveleri


- . verapamil
- . gallopamil
- . tiapamil
- 2. Dihidropridinler
 - . amladipin
 - . darodipin
 - . flordipin
 - . felodipin
 - . isradipin
 - . mesudipin
 - . nikardipin
 - . nifedipin
 - . niludipin
 - . nilvadipin
 - . nimadipin
 - . nitrendipin
 - . nisoldipin
 - . oxodipin
 - . ryodipin
- 3. Benzothiazineler
 - . diltiazem
 - . fostedil

II- Non-selektif kalsiyum kanal blokerleri

- 1. Difenilpiperazinler
 - . cinnarizin
 - . flunarizin
- 2. Prenilamin deriveleri
 - . prenilamin
 - . terodilin
 - . fendilin
- 3. Diğçerleri
 - . bepridil
 - . perhexilen
 - . karoverin
 - . lidoflazin
 - . etafenon

Dihidropridinler farmakolojik yapı olarak piridin halkasına bağılı 6-R grubundan meydana gelmiştir. Bunların yapılarına göre çeşitli subgrupları oluşmuştur (37) (Tablo 15).

Tablo 15: Dihidropiridin türevleri.

İSİM	R _I	R _{II}	R _{III}	-R _{IV}	R _V	R _{VI}
Nifedipin	H	Me	COO Metil	2NO ₂ C ₆ H ₄	COOMe	Me
Flordipine	CH ₂ -O ₂ -N 	Me	COO Et	2CF ₃ C ₆ H ₄	COOEt	Me
Nikardipin	H	Me	COO (H ₂) ₂ N Me CH ₂ Ph	3NO ₂ C ₆ H ₄	COOMe	Me
Nitrendipin	H	Me	COOEt	3NO ₂ C ₆ H ₄	COOMe	Me
Nimodipin	H	Me	COO (CH ₂) OMe	3NO ₂ C ₆ H ₄	COPr	Me
Nisoldipin	H	Me	COOMe	2NO ₂ C ₆ H ₄	COOCH ₂ Pr	Me
Felodipin	H	Me	COOEt	2.3Cl ₂ C ₆ H ₃	COOMe	Me

Etki Mekanizmaları :

Kalsiyum antagonistleri kardiyak ve düz kas hücrelerinde kalsiyumun hücre içine girişini, voltajla çalışan kanallardan geçişini bloke ederek, ATP enerji rezervlerinin korunmasını ve oksijen isteminin azalmasını sağlar (38).

Kalsiyum antagonistleri damar düz kasında hücreye kalsiyum iyonlarının girişini bloke ederek, vasküler tonusu azaltır, spastik kasılmaları ortadan kaldırır, koroner, serebral, mezenterik ve renal arterlerin düz kaslarını küçük dozlarda bile gevşeterek vazodilatasyona neden olur (39). Hipertansiyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (40).

Kalsiyum kanal blokerleri genel olarak sinoatriyal otomatisiteyi azaltmak suretiyle kalp hızını yavaşlatabilir, negatif inotropik etki ile kontraktiliteyi, büyük damarları, arteriyelleri genişleterek afterlood'u, splenik venodilatasyonla prelood'u azaltır (34).

Kalsiyum antagonistlerinin diğer etkileri şunlardır:

- Pulmoner Hipertansiyon: Kalsiyum kanal blokerlerinin pulmoner hipertansiyonda kullanılması tartışmalıdır. Bu ilaçlar bir miktar basınç düşürmelerine rağmen önemli yan etkileri vardır. Havalanması zayıf olan alveollerde bu ilaçların kullanılması ile hipoksi meydana gelebilir. Ayrıca refleks taşikardi yapabildiğinden bunun sonucu olarak pulmoner arter basıncı yükselebilir (41).

- Astma: Extrasellüler kalsiyum, antijen ile uyarılan ve mast hücrelerinden salgılanan histamin, lökotrienler gibi bronkokonstrikter mediyotörlerin saliverilmesi için gereklidir. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri bronşial astmada mast hücresinden mediyatör saliverilmesinin önlenmesi bronş düz kas gevşetici etkisi ve hava yolu epitelindeki müküs sekresyonunu azaltıcı etkisi ile önemli faydaları olabileceği düşünülmüştür (42).

- Özefagus Motilite Bozuklukları: Özefagial spazm akalazya gibi özefagus motilite bozukluklarında kullanıldıklarında özefagial kas kontraksiyonunu azalttığı ve özefagus alt sfinkter basıncını düşürdüğü bildirilmiştir.

Dihidropiridin derivelerinin böbrek üzerine daha etkili olduğu hakkında yapılan çalışmalarda ileri sürülmüştür. Bu grupta bulunan yeni kalsiyum kanal blokerleri şunlardır:

1. Amlodipin: Renal bozukluğun amlodipin farmakokinetiği üzerine ya çok az veya hiç etkisi yoktur. Yarılanma ömrü 50 saat civarında olup, renal fonksiyon farklılıkları ile değişmemektedir. Günde 1 defa amlodipin alımının bütün derecelerdeki renal fonksiyonlar için uygun olduğu ve böbrek bozukluklarında doz ayarlaması gerekmediği bildirilmiştir (43).

2. Benidipin: Hipertansif tedavide başarıyla kullanılmaktadır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda 0.5 mg/kg dozunda hipertansif etkisi görülmüştür. Uzun süreli kullanımında ilaca karşı tolerans gelişmemiş, ilaç bırakılınca rebant hipertansiyon gözlenmemiş. Plazma renin aktivitesini azalttığı saptanmış (44).

3. Nisadipine: Hızlı absorbe olup, 48 saatte hemen hemen ilacın tamamı itrar ve feçeşle dışarı atılır. Sıçanlarda, köpek, domuzlarda safra-feçes yolu ile ekskredilirken, maymunlarda dozun % 76 sı böbrekle atılmaktadır (45).

4. Felodipine: Hipertansiflerde kullanılmıştır. İlk doz uygulamasında kan basıncında önemli bir azalma sağlanmıştır. Atriyal natriüretik faktör, plazma renin aktivitesinde artışlara ve plazma aldesteron düzeyinde geçici azalmalar gözlenmiştir. Akut diüretik ve natriüretik etkisi vardır, GERde artış sağlar (46-49).

5. Nitrendipin.

6. Nikardipin: Son iki ilaç ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

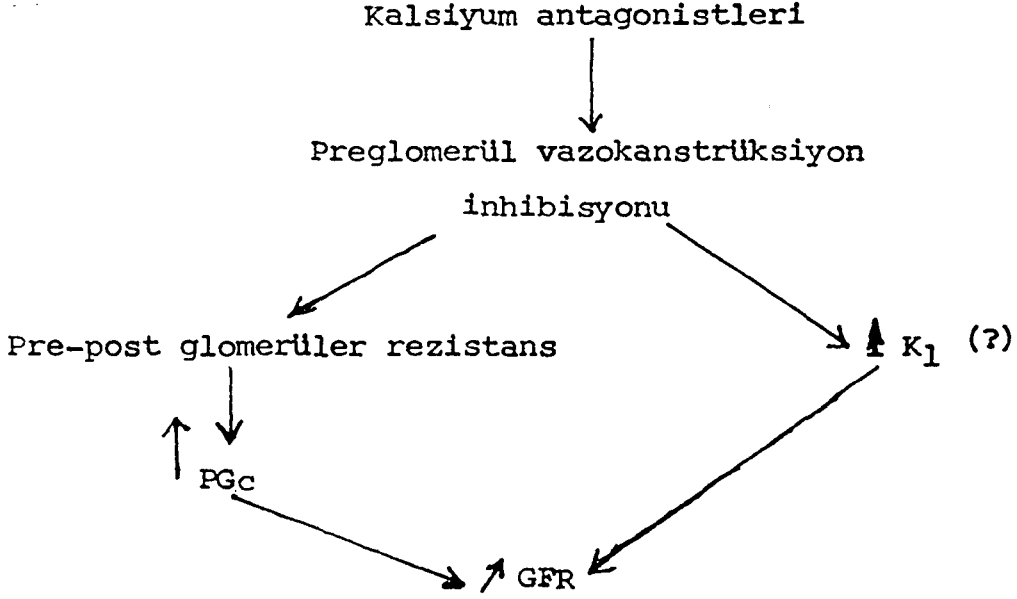
Kalsiyum Antagonistlerinin Renal Etkileri:

Kalsiyum böbrek dokusuna girerek düz kas hücrelerinin kontraksiyonuna, renal vazokonstrüksiyonuna neden olur, kalsiyum antagonistleri total renal vasküler rezistansı azaltarak vazoreleksan etkilerini gösterirler. Kalsiyum antagonistlerinin hedef hücreleri böbreğin parankim ve interstisiumunda bulunur. İskemi veya nefrotoksik ajanlarla oluşan akut tubuler hasarlarında toksik etkileri önlemek için kullanılmakta ve bu konuda araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Kalsiyum antagonistlerinin etkilediği diğer hedef hücreler renal hasarda inflamatuvar cevabı oluşturan makrofaj, granülosit, trombositlerdir (50).

Kalsiyum antagonistlerinin (verapamil, diltiazem ve dihidropridin türevleri) düz kas hücrelerinin vazokonstrüksiyonunu engellediği saptanmıştır. Benzer etkilerini renal damar yapılarında da gözlenmiştir. Total renal vasküler rezistansı azaltırlar.

Renal vasküler yatak kalsiyum antagonistlerinden değişik derecelerde etkilenen bir seri rezistans damardan oluşmaktadır. Bu damarların dirençlerinin regülasyonu glomerül filtrasyonu sağlayan kuvvetleri kontrol eder. Yapılan çalışmalar glomerüllerin kapillerinde preglomerüler afferent ve postglomerüler efferent arteriyoller arasındaki farkı ortaya koymaktadır. Her biri bağımsız olarak kasılır ve kan akımına karşı rezistans değiştirir. Sonuç olarak; glomerüler kapillerdeki hidrolik basınç pre ve post glomerüler rezistanslar arasındaki oran veya korelasyon ile düzenlenmektedir. Kalsiyum antagonistlerinin preglomerüler veya rezistan damarlar üzerine relaksasyon etkisi pre-post glomerüler rezistans oranının azalması, bunun sonucunda glomerüler kapiller basıncının ve GFR nin artmasına yol açtığını göstermektedir (Şekil 4). Kalsiyum kanal blokerlerinin renal perfüzyon basıncını azaltırken GFR yi artırmakta ya da korumaktadır. Kalsiyum antagonistleri sistemik kan basıncını düzeltir, renal kan akımını artırır ve buna bağlı olarakta GFR artar.

Kalsiyum antagonistlerinin renin salınımını stimüle ettiği gösterilmiş, böylece angiotensin II nin efferent damarlarda vazokonstrüksiyon oluşturduğu ve glomerüler kapiller basıncı arttırdığı saptanmıştır. Bunun sonucunda GFR artışına yardımcı olduğu belirtilmiştir (51).



Şekil 4: GFR artışının şematik olarak görünümü.

Kalsiyum kanal blokerlerinin böbrek üzerine etkilerini akut ve kronik etkileri diye ikiye ayırarak inceleyebiliriz:

Akut etkileri: Yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal antagonistlerinin akut alınımı renal kan akımında GFR ve idrar Na^+ unda, Ca^{++} , P, bazen K^+ ekskresyonunda artışa neden olur (52).

Kalsiyum kanal blokerleri renal vasküler yapılara, primer olarak afferent, arteriyole etki ederek renal kan akımı artımına neden olur. Natriürez renal kan akımı değişmeden de olduğu için renal kan akımı artışı ile tamamen açıklanamaz. Bu da kalsiyum kanal blokerlerinin renal tubullerde direk etkisi olduğunu göstermektedir.

Bazı araştırmacılar kalsiyum antagonistlerinin distal tubul, toplayıcı sistemde Na, su reabsorbsiyonunu azalttığını göstermelerine rağmen; çoğu araştırmacı bu ajanların majör etki yerlerinin proximal tübül olarak göstermişlerdir (51,52). Sitozolik kalsiyumdaki artış Na^+ reabsorbsiyonunu azaltmaktadır. Yani sitozolik kalsiyumdaki azalma renal tubuler sodyum reabsorbsiyonunda artışa neden olur. Bu etki kalsiyum antagonistlerinin etkisi hakkında şüphe doğurmasına rağmen, bu ajanlar hiperkalsinüriye neden olduğu için bu konuda ileri çalışmaların gerektiği ortaya çıkmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri renal tubuler Na reabsorbsiyonunun non-adrenerjik kontrolunu inhibe ederek natriürece neden olabilir. Sitozolik (hücre içi) kalsiyumdaki azalma sempatitik terminal uçlarda alımı artırarak norepinefrinin sinaptik veziküllerden serbestleşmesini azaltır, norepinefrinin vazokonstriktif etkisini inhibe eder.

Kalsiyum kanal antagonistlerinin natriüretik etkisi calmoduline bağlanma yeteneklerine, fosfodiesteral aktivitesini stimüle etmelerine bağlı olabilir. Bu intrasellüler CAMP içeriğinde azalmaya neden olur.

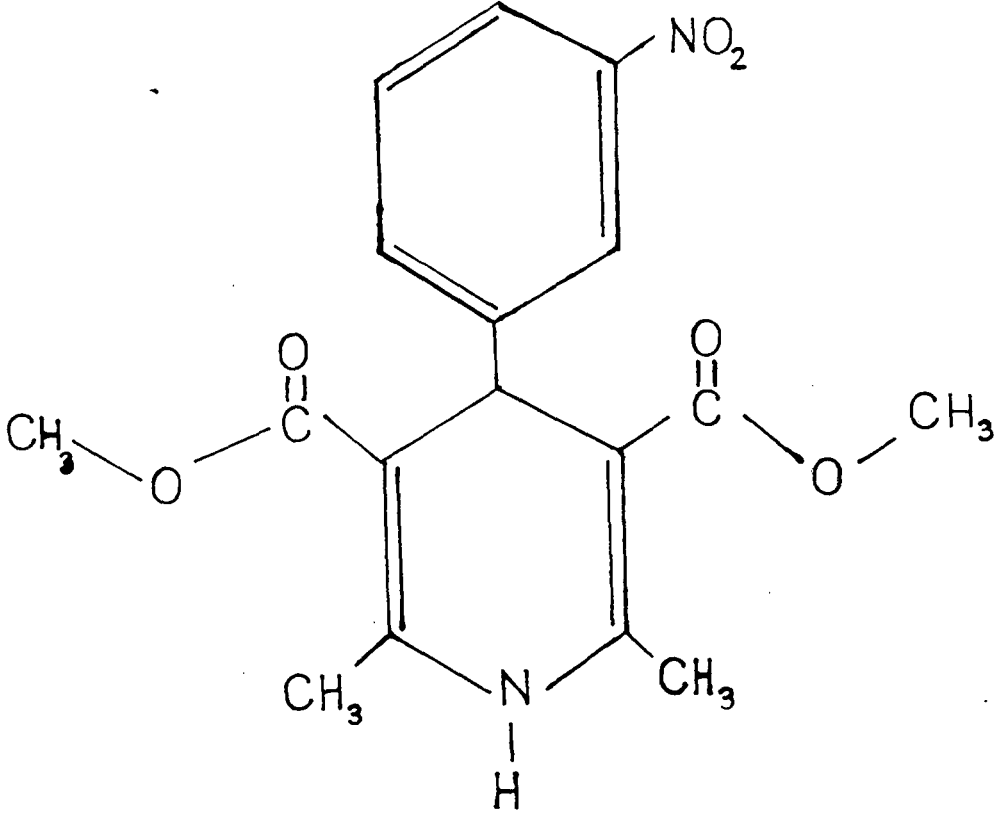
Son çalışmalar makula densa hücrelerinin bir sitozolik kalsiyum sistemi ile tubuler sıvı osmolalite değişikliklerini tesbit edebileceğini göstermiştir. Tubuler sıvı osmolalitesinin artması makula densa sitozolik kalsiyumunda artışa neden olacaktır. Sitozolik kalsiyumda azalma GFR artışını sağlayacaktır.

Kronik Etkileri: Kalsiyum antagonistleriyle uzun süreli tedavi, glomerüler filtrasyon hızında veya renal

kan akımında 24 saatlik sodyum ekskresyonunda, plazma volümü ya da vücut ağırlığında değişikliklere neden olmaz.

Nitrendipin

Nitrendipin 1-4 dihidropridin türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Nifedipinin yapısına çok benzer, pozisyon 3 te metil grubu yerine etil grubu vardır ve NO₂ grubunda orta pozisyonu yerine metapozisyonadadır. Nitrendipinin açık formülü Şekil 5 te verilmiştir.



Şekil 5: Nitrendipinin moleküler formülü (3 etil, 5 metil, 1.4 dihidro 2,6 dimetil-4-(3 nitrofenil)-3.5 pridine dikarboksilat).

Nitrendipinin moleküler yapısındaki bu küçük farklılıklar farmakokinetik ve farmakodinamiği bakımından önemli farklılık gösterir. Nifedipine göre nitrendipinin farklılığını oluşturur. Aynı molar plazma konsantrasyonlarına dayanılarak baktığımızda nitrendipinin nifedipine göre periferik vasküler rezistansı azaltmada ortalama 3 kat daha etkindir (53). Yarı ömrü ortalama 8 saattir. Bu nedenle nifedipinin yarı ömrü olan 2-3 saatten daha uzundur. Hemen hemen tamamen gastrointestinal sistemden absorpsiyonuna rağmen, biyoyararlanımı % 15-20 dir ve % 7-40 arasında değişen bireysel değişimler gösterir. Nitrendipinin etkisi 24 saat sürer. İlacın sistemik plazma klerensi ortalama 18 ml/dk/kg dir. Bu da karaciğer kan akımına yakındır. Maximum plazma konsantrasyonlarına dozun alınmasından sonraki 0.5-4 saat sonunda ulaşır. Nitrendipin primer olarak inaktif pridin analoguna metabolize olur. BAY-M 4786 bu dihidropridin halkasının oksidasyonu ile sağlanır. Nitrendipinin metaboliti plazmada hızla ortaya çıkar ve 0.5-2.5 saatte maximum düzeye ulaşır. Metabolitin eliminasyon hızında değişkendir ve eliminasyon yarı ömrü 0.74-17-58 saat arasında değişebilmektedir (54).

Nitrendipin metabolizması temel olarak karaciğerde olur. Bu nedenle farmakokinetik değişiklikleri karaciğer hastalığı olanlarda tartışmalıdır.

Nitrendipin sistemik plazma klerensi karaciğer kan akımına yakındır. Karaciğer sirozu olan hastalarda yarı ömrü 19.6 saate uzar ve total plazma klerensi % 50 azalır. Biyoyararlanımında % 54 e kadar çıkar (53). Nitrendipinin maximum konsantrasyonu ileri derecede karaciğer hastalığı

olanlarda artar (55).

Böbrek hastalığının ilacın dağılımına bazı etkileri vardır. Sistemik klerens değişmez, fakat terminal eliminasyon yarı ömrü 10.5 saate uzar. Yarı ömürdeki bu artış dağılımının volümdeki artışına bağlıdır. Biyoyararlılık % 21.2 değerinde iken, böbrek hastalığında pek fazla değişmez. Böbrek hastalığında maksimum plazma konsantrasyonları değişmemektedir. Nitrendipin, metabolitlerinin eliminasyon kinetiği değişkenlik gösterir, fakat renal fonksiyonla ilgili önemli bir ilişki bulunmamıştır (54).

Nitrendipinin metabolitleri biyolojik olarak inaktiftir ve % 45 i idrarla atılır. Bu nedenle ciddi olarak bozulmuş böbrek fonksiyonu dahi nitrendipinin etkinliğini azaltmaz.

Bazofillerin ve mast hücrelerinin aktivasyonu kalsiyuma bağımlı bir olaydır. Transmembran kanallardan kalsiyum iyonlarının girişi, oluşmuş (histamin, heparin, ECF-A, N_{CF-A}) ve yeni oluşan (lökotrien, prostoglandinler) allerjik mediatörlerin serbestleşmesiyle devam etmektedir. Kalsiyum antagonisti ilaçlar bazofil ve mast hücrelerinden allerjik mediyatörlerin serbestleşmesi üzerine karmaşık etkiler gösterirler. Bazı otörler kalsiyum kanal blokerlerinin anafilaksinin yavaş etkileyen maddesinin serbestleşmesini azalttığını gözlemişlerdir. Sıçanların peritonial mast hücresinden ve insan bazofilinden çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bazı otörler kalsiyum antagonistlerinin (verapamil, nifedipin, diltiazem) insan bazofillerinden histamin serbestleşmesine hiç bir etki ya da inhibisyon yapmadığını, buna karşın diğer otörler kalsiyum an-

tagonistlerinin sıçan peritoneal mast hücresi ve insan bazofillerinden histamin serbestleşimini inhibe edebileceğini bildirmişlerdir.

Nitrendipinle yapılan çalışmalarda nitrendipinin doza bağımlı olarak histamin serbestleşmesine etki ettiği gösterilmiştir. 1-100 μM arasında değişik konsantrasyonlarda histamin serbestleşmesini inhibe eder, buna karşın 200 μM den yüksek konsantrasyonlarda, nitrendipin bazofil lökositlerden histamin serbestleşmesine neden olur. Yüksek ilaç konsantrasyonlarında uyarılan histamin sekresyonunun sitotoksik etkisiyle ilgilidir. Ayrıca ilaç birikintilerinde laktikdehidrogenaz düzeylerinde artışla birlikte bu histamin serbestleştirici aktivitesi artmaktadır (56).

Nitrendipin ve β blokerlerin antihipertansif etkileri araştırılmıştır. Yapılan bu araştırmaların bazılarında fark görülmemesine rağmen, bazı araştırmalarda nitrendipinin daha çok etkin olduğu, yan etkisinin daha az olduğu gözlenmiştir (57). Beraber kullanımlarıyla bu etkilerinin daha başarılı olduğu gözlenmiştir.

Esansiyel hipertansiyonda total periferik rezistansdaki artma sistemik hipertansif vasküler hastalık düşündürür. Antihipertansif tedavi total periferik rezistansı düşürür, kalp hızı ve kardiyak out-put u, sol ventrikül hipertrofisini korur. Prehipertansif düzeylerde intravasküler volümü düzenler ve renal kan akımını korur veya artırır. Nitrendipin ve diğer kalsiyum kanal blokerleri bu ajanlar içinde tercih edilen ajandır (58).

Değişik çalışmalarda nitrendipine oral 20 mg dozun-

dan sonra % 10-20 sinde hemeñ hemen düzeldiğini göstermektedir. Etkisi 30-60 dak da başlayıp, maksimum etkisi 2-3 saattir. Arteriyel basıncın azalması, total periferik rezistansın azalması, kalp hızı ve kardiyak out-put un artmasıyla beraberdir. Bu hastalarda taşikardi olabilir.

Nitrendipinin 2-3 haftalık tedavisiyle yapılan çalışmalarda nitrendipinin hafif ve orta derecede olan arteriyel hipertansiyonun kontrolü için çok iyi tolere edilen uygun ilaç olduğu gösterilmiştir (59-62).

Nitrendipin hemodiyaliz tedavisi gören kronik renal yetmezlikli hastalarda uygulanmıştır. Bu hastalarda maksimum etkisinin 2-10 saat sonra olduğu, antihipertansif etkisinin 20 saat sürdüğü belirtilmiştir (63). Hipotansif etki ile tedavi öncesi ortalama arteriyel basınç arasında bir pozitif ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Fakat hasta yaşı, kreatinin klerensi, plazma renin aktivitesi, serum iyonize kalsiyumu, serum parathormon ile ilişkisinin ne olduğu bulunamamıştır. Nitrendipin tedavisinde natriürez, renal kan akımı, GFR de herhangi önemli bir düzenlemeyi gerektirmez. Sonuç olarak nitrendipin kullanımında normal ve böbrek bozukluğu olan vak'alar arasında antihipertansif etki yönünden önemli bir farklılık olduğunu göstermektedir (64).

Deoksikortikosteroin (DOC) tuzuna bağlı hipertansiyon nitrendipin alımıyla önlenilmektedir. Deneysel olarak yapılan çalışmalarda deoksikortikosteron tuzu verilen sıçanlarda kan basıncı yükselmiş, ancak beraber nitrendipin verildiğinde kan basıncı yükselmemiş normal seviyede kalması sağlanmıştır. Gruplar arasında Na farkı gözlenmemiştir. Bu da DOC-tuzu verilenlerde Na daki değişikliğe

bağlı olmadan hipertansiyonun önlenmesinin nitrendipinle mümkün olduğunu göstermektedir (65).

Düz kas hücrelerinin arteriyel duvardaki proliferasyonu, migrasyonu arterosclerozun ve hipertansiyonun gelişmesinde rol oynayabilir. Eğer hücre migrasyonu ve proliferasyonu extrasellüler kalsiyuma bağlı ise nitrendipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi bu sellüler cevapları değiştirebilir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda düz kas hücre kültürlerinin proliferasyon ve migrasyon aktiviteleri değerlendirilmiştir (66). Uzun süre kültürleri yapılan düz kas hücreleri, stabil dönem boyunca 1 μ M nitrendipinin proliferasyona etkisi yoktur. Fakat proliferasyonun arttığı dönemde 1 μ M nitrendipin büyümei yaklaşık % 20 arttırır.

Nitrendipinin hidronefrotik böbrekte, preglomerüller damarlara direk etkisiyle kan basıncını düşürdüğü gözlemlenmiştir (67).

Çeşitli akut renal yetmezlikli hayvan modellerinde kalsiyum kanal blokeri ilaçlar profilaktik olarak verildiğinde böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun şiddetini geçiştirebilmektedir. İskemik modellerde nitrendipin serum kreatininini, BUN ve endojenöz kreatinin klirens ölçümlerine göre profilaktik etkilidir. Akut renal yetmezlik yerleştikten sonra nitrendipinin bir faydası görülmemektedir (68).

Nitrendipin mitokondrial solunumu ve tubuler bütünlüğü korumaktadır (68). Nitrendipin GFR de belirgin bir artış yapar, etkin bir böbrek kan akımı sağlanır, direk renal tubullere etki yaparak Na ve tuz ekskresyonunu

arttırır (69).

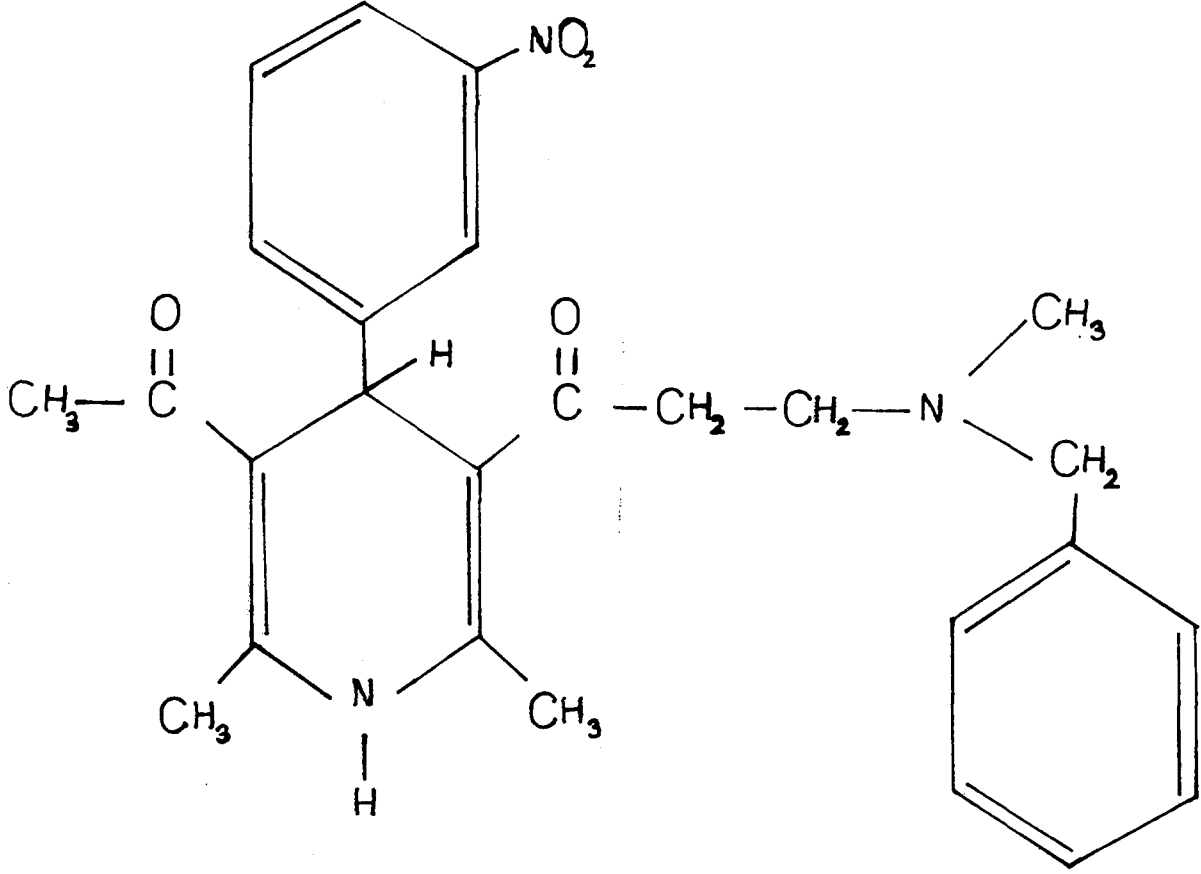
Nitrendipin kan basıncını azaltmasına rağmen plazma renin salınımını stimüle etmektedir. Böylece artan angiotensin II nin efferent arteriollerde etkisini oluşturduğu, glomerüler kapiller basıncı arttırdığı saptanmış ve sonuçta GFR artışına yardımcı olduğu gösterilmiştir (70-72). Plazma aldesteron konsantrasyonu nitrendipin alımından sonra hemen hemen hiç değişmez (72).

Glomerülonefritte kullanıldığında hipertansiyonu düşürür. Nitrendipin glomerulonefritte oral kullanılmasında renal fonksiyon bozukluklarını önemli derecede korumaktadır. Bu etki kısmen nitrendipinin vazodilatatör etkisiyle kısmen de proliferatif glomerulonefritli böbreğin yüksek renal vasküler direnci azaltarak oluşturmaktadır. Nitrendipin proteinüri miktarını azaltır (Albumin ekskresyonu ve albuminüriyi azaltır). PAH ve inulin klirensini korur.

Nitrendipin aminoglikozid nefrotoksisitelerinde başarıyla kullanılmakta, GFR de önemli artışlar sağlamaktadır. Aynı zamanda idrarda N asetyl glukozaminidaz ve β glukozidaz ekskresyonundaki artışı da önlemektedir (8,11).

Nikardipin

Nikardipin hidroklorid dihidropridin türevi kalsiyum kanal blokeridir. Nikardipin dihidropiridin türevinin monohidroklorid tuzu olup, moleküler formülü 2.6-dimetil-5-metoksikarbonil-3-(2-N-benzil-metilamino) etoksikarbonil-4-(3-nitrofil)-1.4-dihidropiridin hidroklorittir (Şekil 6), (75,76).



Şekil 6. Nikardipinin moleküler yapısı.

Nikardipin yeşilimsi, sarı rekte, kokusuz, kristalli toz halindedir ve biraz acı bir tadı vardır. Metanolle, kloroformla çözümlenir. Suda az çözümlenir.

Yapısı nitrendipinden metapozisyonuyla estere nitrojeni çözen grubuyla ve fenil kalkasındaki nitro grubunun metapozisyona hareketiyle ayrılır. Nifedipine göre 100

kat daha fazla suda çözünür, İ.V. solüsyonu mevcuttur.

Nikardipin proteine bağlanır, proteine bağlanması % 91.6 ile % 94.6 arasında değişir (Bu plazma konsantrasyonu 100 ng/ml iken ölçülen değeridir). Nicardipinin proteinlere bağlanması reversibldir.

İ.V alınan nikardipinin yarılanma ömrü 50-70 dakikadır. Oral alınan nikardipin gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde absorbe olur, fakat absorpsiyonu yiyecek varlığında gecikip, azaltabilir (75). Nikardipinin plazmadaki pik düzeyleri 30-60 dakikadır, ilaç karaciğerde hızlı ve yaygın olarak metabolize olur. Bu hızlı metabolizasyonundan dolayı plazma düzeyleride değişir. Oral alımından sonra klirensi 131 ml/dk/kg ile 27 ml/dk/kg arasında değişir. Tek doz nikardipin alımını takiben ortalama yarılanma ömrü 81 dakika civarındadır (60-113 dakika arasında değişir). Stabil durumdaki plazma düzeylerine 8 saatte bir 20 mg dozu ile 1 günlük düzeyin 2.5 katına 3 gün sonra ulaşmaktadır. Tam plazma düzeyine 10 gün sonra ulaşır. Ortalama plazma düzeyi 21.7 ng/ml dir (14.2-37 ng/ml arasında değişir). Maximum konsantrasyonu ortalama 204.2 ng/ml dir (133-364 ng/ml arasında değişebilir). Yarılanma ömrü 12.7-23.7 saat arasında değişmekle birlikte, ortalama 17.5 saattir. Plazma yarılanma ömrü karaciğer yetmezliğinde belirgin olarak uzar.

Nikardipinin % 60 ı idrarla ekskresyon olur. Plazma konsantrasyonları böbrek yetmezliği olan hastalarda artar.

Yan Etkileri: Nikardipinin en yaygın yan etkileri; flashing, baş ağrısı, asteni, ödem, çarpıntı ve sersemlik-

tir. Verapamille karşılaştırıldığında nikardipinin daha az konstipasyon, A-V blok oluşturduğu, daha fazla ödem ve reflex taşikardiye neden olduğu belirtilmektedir (75).

Nikardipin, β blokerlerle alınabilir. A-V nodal ile tiyi ters yönde etkilemez. Sürekli simetidin kullanımı nikardipinin plazma konsantrasyonunu arttırır. Digoksin kullanımı sırasında nikardipin plazma digoksin düzeyini etkilemez.

Hipertansif hastalarda nikardipin ve verapamille yapılan çalışmalarda nikardipinin verapamille göre daha çok vazodilatasyon sağladığı gösterilmiştir (77).

Nikardipin; siklosporin A ile birlikte kullanıldığında siklosporin A'nın serum düzeyini arttırır. Nikardipin oldukça kuvvetli bir immünosupresif ilaç olan siklosporin A'nın T lenfositlerin aktivasyonuna etkisini arttırmaktadır. Siklosporin A çoğu transplantasyon merkezlerinde major immünosupresör olarak kullanılmaktadır. Siklosporinin plazma artışları nikardipin başladıktan 1-30 gün sonra belirgin düzeylerde artar ve stoplanmasından 1-7 gün sonra tedavi öncesi düzeylere iner (78-80).

Nikardipin raynoud fenomeninde kullanıldığı zaman primer raynoud fenomeni olan hastalarda 4.6°C lik bir artış sağladığı ve bu da soğunun uyardığı spazmı çözmeye yarar sağladığı gösterilmiştir. Sekonder raynoud hastalığı olanlarda nikardipin cilt damarlarında vazodilatasyona neden olmaktadır. Nikardipin dozu ile gözlenen farmakolojik etkileri arasında önemli bir ilişki yoktur (81).

Nikardipin hipertansiyon tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Bu konuda birçok çalışmalar yapılmış, bu çalışmalarda nikardipinin antihipertansif etkisi gözlenmiştir (76,82-87). Nikardipin hemodinamik etkisi esansiyel hipertansiyonlu hastalarda 3 saatlik periyodlarla izlenirse kan basıncı, total periferik direncin azaldığı, buna karşın kalp hızı ve kardiyak out-put un arttığı gözlenmiştir (88). Tek oral doz nikardipin alımıyla salüretik etkisi olduğu gösterilmiştir. Nikardipin kullanıldığı zaman GFR artar, böbrek kan akımı, idrar volümü ve idrar Na ekskresyonu artmaktadır (75,88-90). Nikardipin dozunun artmasıyla kan basıncı buna paralel olarak önemli derecelerde düşer.

Y Ö N T E M V E G E R E Ç L E R

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilen bu çalışmada her iki cinsten ağırlığı 200-250 g arasında değişen 60 tane albino sıçanı kullanıldı. Sıçanlar ağırlıklarına göre gruplara ayrıldı. A grubu olarak 24 sıçan nitrendipin çalışmasına, B grubu olarak 16 sıçan nitrendipin çalışmasına, 12 sıçan gentamisin grubu, 8 sıçan kontrol grubu olarak ayrıldı. Çalışma boyunca sıçanlar aynı tür yiyeceklerle beslendi ve oda ısısında tutuldu.

Nitrendipin çalışması için (A grubu çalışması) ayrılan 24 sıçan A_I ve A_{II} diye iki alt gruba ayrıldı. A_I grubu için toplam 12 sıçan seçilip, gentamisin 40 mg/kg/gün+ nitrendipin 10 mg/kg/gün verilmesi planlandı. A_{II} grubu olarak 12 sıçan ayrılıp, bunlara gentamisin 40 mg/kg/gün+ nitrendipin 30 mg/kg/gün verilmesi planlandı.

Her iki çalışma için gentamisin grubu olarak 12 sıçan seçilip, sadece gentamisin 40 mg/kg/gün verilmesi planlandı. Kontrol grubu olarak da 8 sıçan çalışmaya alındı (Tablo 16).

Çalışmaya başlamadan önce sıçanlar 5 gün süreyle gözlemlendi, bu gözlem sırasında herhangi bir patolojik bulgu saptanmayıp, sıçanların hepsinin sağlıklı olduğu gözlemlendi.

Tablo 16: Çalışma grupları

<u>Gruplar</u>	<u>Uygulama</u>	<u>Denek sayısı</u>
A _I	Gentamisin 40 mg/kg/gün + nitrendipin 10 mg/kg/gün	12
A _{II}	Gentamisin 40 mg/kg/gün + nitrendipin 10 mg/kg/gün	12
Gentamisin grubu	Gentamisin 40 mg/kg/gün	12
Kontrol		8
B _I	Gentamisin 40 mg/kg/gün + nikardipin 10 mg/kg/gün	8
B _{II}	Gentamisin 40 mg/kg/gün + nikardipin 10 mg/kg/gün	8
	TOPLAM	60

Hayvanlara verilen nitrendipin ve nikardipin dozu 10 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün olarak hesaplandı. Nitrendipinin % 05 lik polyetilen glikolle, nikardipin ise metil alkolle süspansiyonu hazırlanıp suda çözümleri saptandı. Hazırlanan süspansiyonlar içme sularına katıldı. Üç günde

bir taze ilaç süspansiyonları hazırlandı ve her seferinde ilacın bozulmaması için ışıktan korunmaya çalışıldı. Çalışmaya başlamadan 3 kez kafeslerden 24 saatlik idrar toplanıp, biokimya laboratuvarında çalışmaya alındı.

Sıçanlarda böbrek yetmezliği oluşturmak için gentamisin 40 mg/kg/gün dozunda subcutan olarak veya intraperitoneal olarak 12 gün süreyle verildi. Nitrendipin, nifedipin, gentamisin uygulanmasından 3 gün önce sıçanlara verilmeye başlandı.

Böbrek Fonksiyon Çalışmaları

Son doz gentamisin ve kalsiyum kanal blokleri verildikten sonra tekrar 3 kez 24 saatlik idrar toplanmasına başlandı. Bu idrar numunelerinde volüm tesbiti yapıldıktan sonra, bu toplanan 24 saatlik idrar örneklerinde BUN, kreatinin, total protein, Na, dansite ölçümleri biokimya bölümünde yapıldı.

Sıçanlar daha sonra teker teker eterle bayıltılarak intrakardiyak kan örnekleri alındı. Kanlar biokimya bölümüne gönderilerek BUN, kreatinin, kalsiyum, fosfor, Na, potasyum çalışıldı. Kontrol grubu olarak seçilen 8 sıçandaki kan değerleri tüm grupların başlangıç kan değerleri olarak kabul edilmiştir. İdrar ve kan sonuçlarına göre; kreatinin klirensi, renal failerindexi, fraksiyonel Na ekskresyonu, idrar BUN/plazma BUN, idrar kreatinin/plazma kreatinin, plazma BUN/plazma kreatinin oranları her sıçan için ayrı ayrı hesaplandı. Bu değerler şu şekilde formülize edilerek hesaplanılmıştır:

$$C_{cr} (ml/dk) = \frac{U_{cr} (mg/dl) \times 24 \text{ saatlik idrar volümü (cc)}}{P_{cr} (mg/dl) \times 1440 \text{ (dakika)}}$$

$$RFI = \frac{U_{Na} (mEq/L) \times P_{cr} (mg/dl)}{U_{cr} (mg/dl)}$$

$$FE_{Na} (\%) = \frac{U_{Na} (mEq/L) \times P_{cr} (mg/dl)}{P_{Na} (mEq/L) \times U_{cr} (mg/dl)} \times 100$$

C_{cr} = Kreatinin klerensi (ml/dk)

RFI = Renal failer indeksi (%)

FE_{Na} = Fraksiyonel sodyum ekskresyonu (%)

P_{Na} = Plazma sodyum düzeyi (mEq/L)

U_{cr} = İdrar kreatinin miktarı (% mg)

U_{Na} = İdrar sodyum miktarı (mEq/L)

U_{cr} = İdrar kreatinin miktarı (% mg/dl)

Serum için intrakardiyak kan alındı. Abdominal kesi yapılarak histopatolojik inceleme için böbrekleri çıkarıldı ve tetkik amacıyla % 10 luk formaldehit solüsyonu için de tesbit edildi. Formaldehit içinde tesbit edilmiş böbreklerden 3 er veya 4 er kesit alınıp parafin bloklar hazırlandı. 6 mikron kalınlığında kesitler yapıldı, hemotoksilen eozin ile boyandı ve Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tek bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi.

Nefrektomi spesmenlerinin histopatolojik incelemesinde:

1. Konjesyon,
2. Tubul epitelinde bombeleşme ve hidropik şişme,
3. Tubul epitelinde yassılaşma,
4. Tubul lümenlerinde eozinofilik madde,
5. Tubul lümenlerinde nekrotik artık ve proteinöz materyal,
6. Proximal tubullerde nekrozis,
7. İnterstisiyel fibrozis,
8. Mononükleer hücre infiltrasyonu,
9. Bowman kapsül mesafesinin daralması,
10. Proximal tubullerde degenerasyon,
11. Proximal tubullerde dilatasyon kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi.

Bir veya 2 mikroskopik sahada görülenler hafif, 3 veya 4 mikroskopik sahada görülenler orta, daha fazla mikroskopik sahada görülenler şiddetli kriter olarak kabul edildi.

A ve B grupları (nitrendipin ve nikardipin çalışma grupları) idrar ve kan sonuçlarına, hesaplanan Ccr, RFI, FE Na, Ucr/Pcr, U BUN/P BUN değerlerine göre önce kendi grupları arasında, ayrıca A_I, B_I ile A_{II}, B_{II} (aynı doz kalsiyum kanal blokleri alan gruplar) etkileri açısından karşılaştırıldı. Son olarak A ve B gruplarında gözlenen histopatolojik değişikliklerine göre kendi aralarında fisher tam olasılık testi (khi kare analizi) ile karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Anadolu Üniversitesi Tıp Fakóltesi Bioistatistik Bilim Dalında gerçekleştirildi. Deęerlendirmelerde eşleştirilmiş t testi, varyans analizi, khi kare analizi kullanıldı.

B U L G U L A R

A. Nitredipin Çalışması

İdrar Çalışması:

24 saatlik idrarda çalışma öncesi ve sonrası bakılan idrar sonuçları Tablo 17- 18 de nitrendipin çalışması yapılan sıçanlar için gösterilmiştir. Tablo 19 da gentamisin grubu, Tablo 20 de kontrol grubu sonuçları verilmiştir.

İdrar BUN değerleri:

A_I-A_{II}, gentamisin ve kontrol gruplarında idrardaki BUN değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 21 de verilmiştir.

Tablo 21: A_I-A_{II}-gentamisin ve kontrol gruplarının idrar BUN değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	254.0	63.7	18.42	B
A _{II}	12	186.6	25.9	7.5	C
Gentamisin	12	104.5	5.83	1.68	D
Kontrol	8	356.2	79.9	28.2	A

Bu verilere göre gruplar arasında önemli fark vardır. Ancak A_I grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak daha az fark vardır ($t=3.179$, $p < 0.01$). İstatistiksel olarak en büyük fark gentamisin grubu ile kontrol grubu arasındadır ($t=11.04$, $p < 0.001$), (Grafik 1).

İdrar Kreatinin Değerleri:

Nitrendipin çalışma gruplarının idrar kreatinin değerleri ve istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 22 de verilmiştir.

Tablo 22: A_I - A_{II} -Gentamisin ve kontrol gruplarında idrar kreatinin değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A_I	12	34.55	8.32	2.40	A
A_{II}	12	25.30	4.88	1.41	B
Gentamisin	12	18.57	4.45	1.28	C
Kontrol	8	34.25	5.15	1.82	A

Tablo 22 deki verilere göre; A_I ile kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$, $t=0.058$). Kontrol grubu ile A_{II} arasında önemli derecede fark vardır ($t=3.776$). Gentamisin ile kontrol grubu arasında ileri derecede fark vardır ($t=6.891$, $p < 0.001$) (Grafik 2).

İdrar Total Proteini:

İdrar total protein değerleri ve istatistiksel karşılaştırılmaları Tablo 23 de verilmiştir.

Tablo 23: Nitrendipin çalışma gruplarında idrar total protein değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	0.036	0.011	0.003	A
A _{II}	12	0.059	0.028	0.008	B
Gentamisin	12	0.104	0.055	0.015	C
Kontrol	8	0.029	0.0064	0.0022	A

Bu verilere göre A_I grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). A_{II} ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde, gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 3).

İdrar Sodyum Değerleri:

Nitrendipin çalışma gruplarında taplanan 24 saatlik idrardaki Na değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 24 te verilmiştir.

Bu verilere göre A_I-A_{II} ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu

ile diğer gruplar arasında istatistiksel fark vardır ($P < 0.001$) (Grafik 4).

Tablo 24: Nitrendipin çalışma gruplarının idrar Na değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mEq/L	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	36.5	12.20	3.52	A
A _{II}	12	39.57	6.31	1.82	A
Gentamisin	12	32.5	2.63	0.76	B
Kontrol	8	39.75	8.50	3	A

İdrar dansitesi:

A_I-A_{II}-Gentamisin ve kontrol gruplarının idrar dansitelerine göre istatistiksel karşılaştırılması Tablo 25 te verilmiştir.

Tablo 25: Nitrendipin çalışma gruplarında idrar dansitelerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	1011.6	2.46	0.71	A
A _{II}	12	1009.6	0.77	0.22	B
Gentamisin	12	1006.5	1.56	0.45	C
Kontrol	8	1012.5	2.67	0.94	A

Bu verilere göre A_I ile kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$). A_{II} ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde, gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde istatistiksel fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 5).

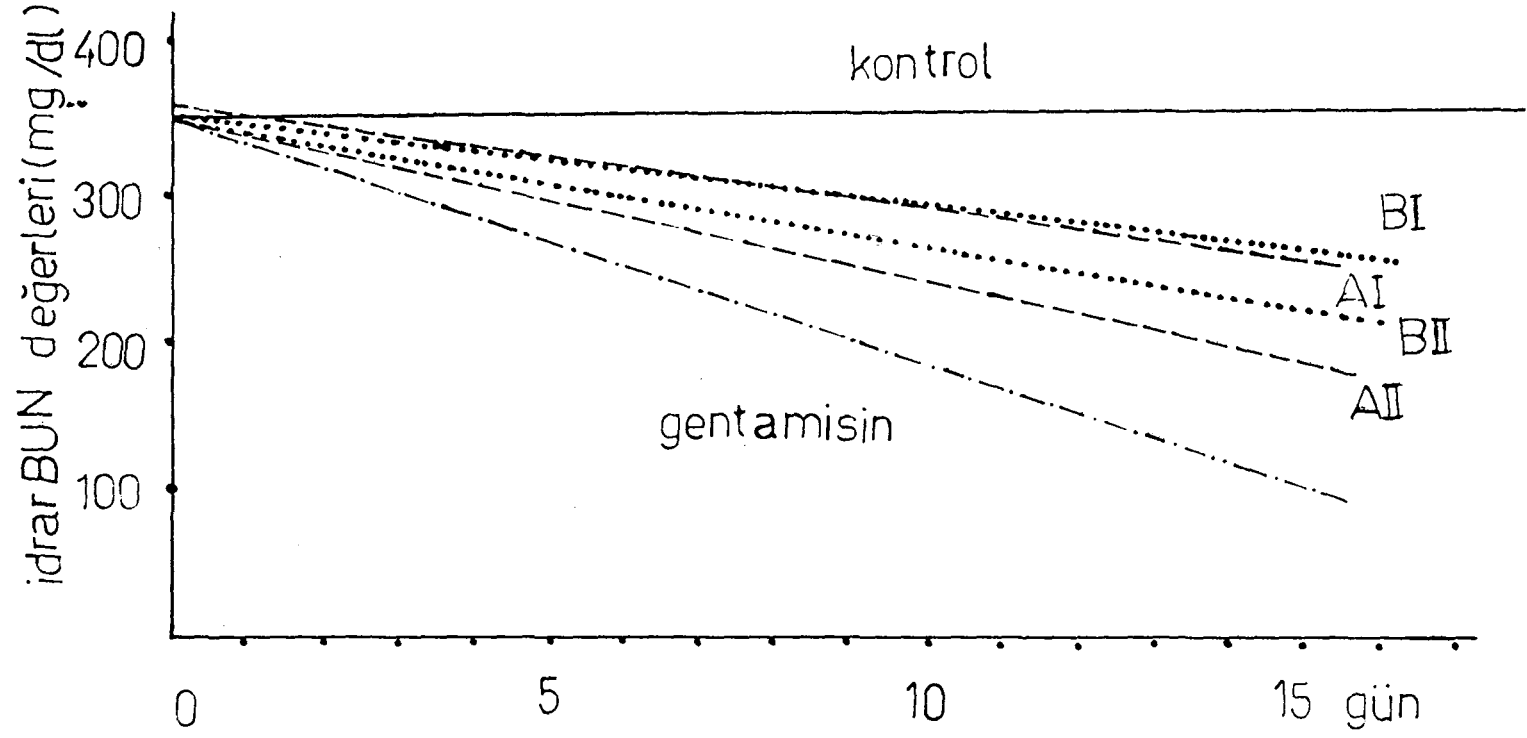
İdrar Miktarları:

A çalışma gruplarında idrar volümünün gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 26 da verilmiştir.

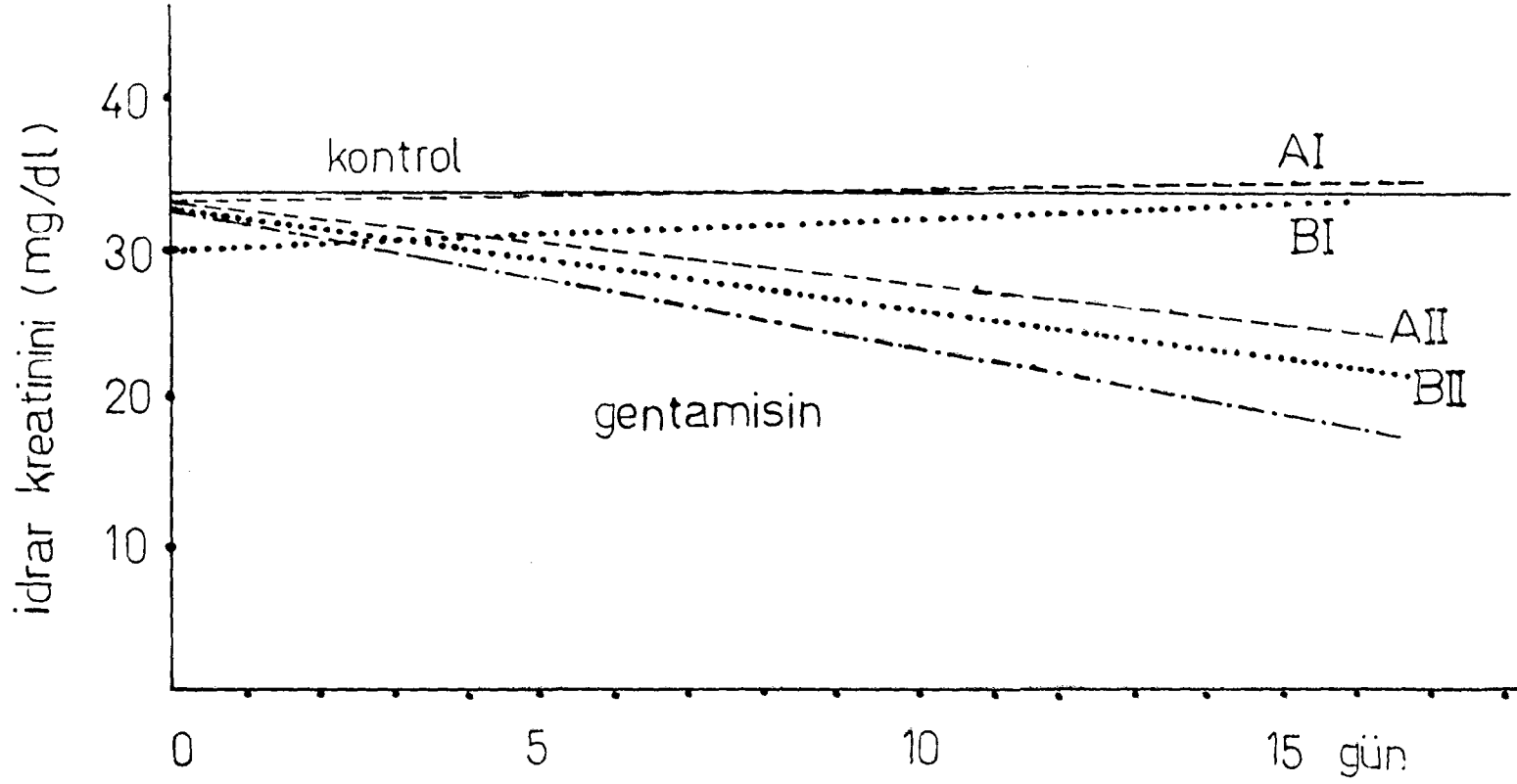
Tablo 26: Nitrendipin çalışma gruplarında idrar volümünün gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama cc	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A_I	12	29	0.85	0.25	A
A_{II}	12	27	0.85	0.25	A
Gentamisin	12	20.5	3.22	0.93	B
Kontrol	8	28	1.51	0.53	A

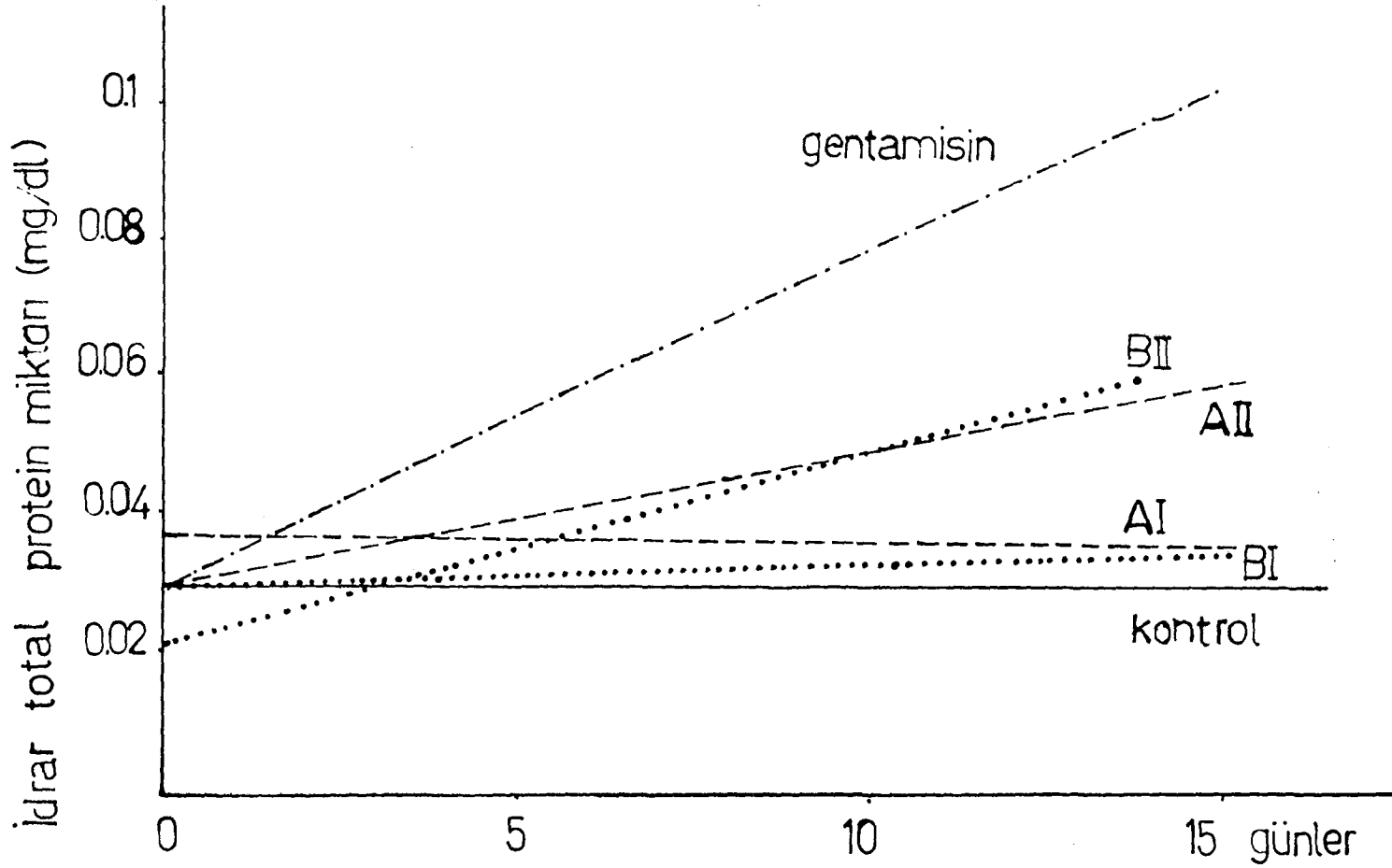
Bu verilere göre gruplar arasında idrar volümlerine göre A_I - A_{II} ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile diğer gruplar arasında fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 6).



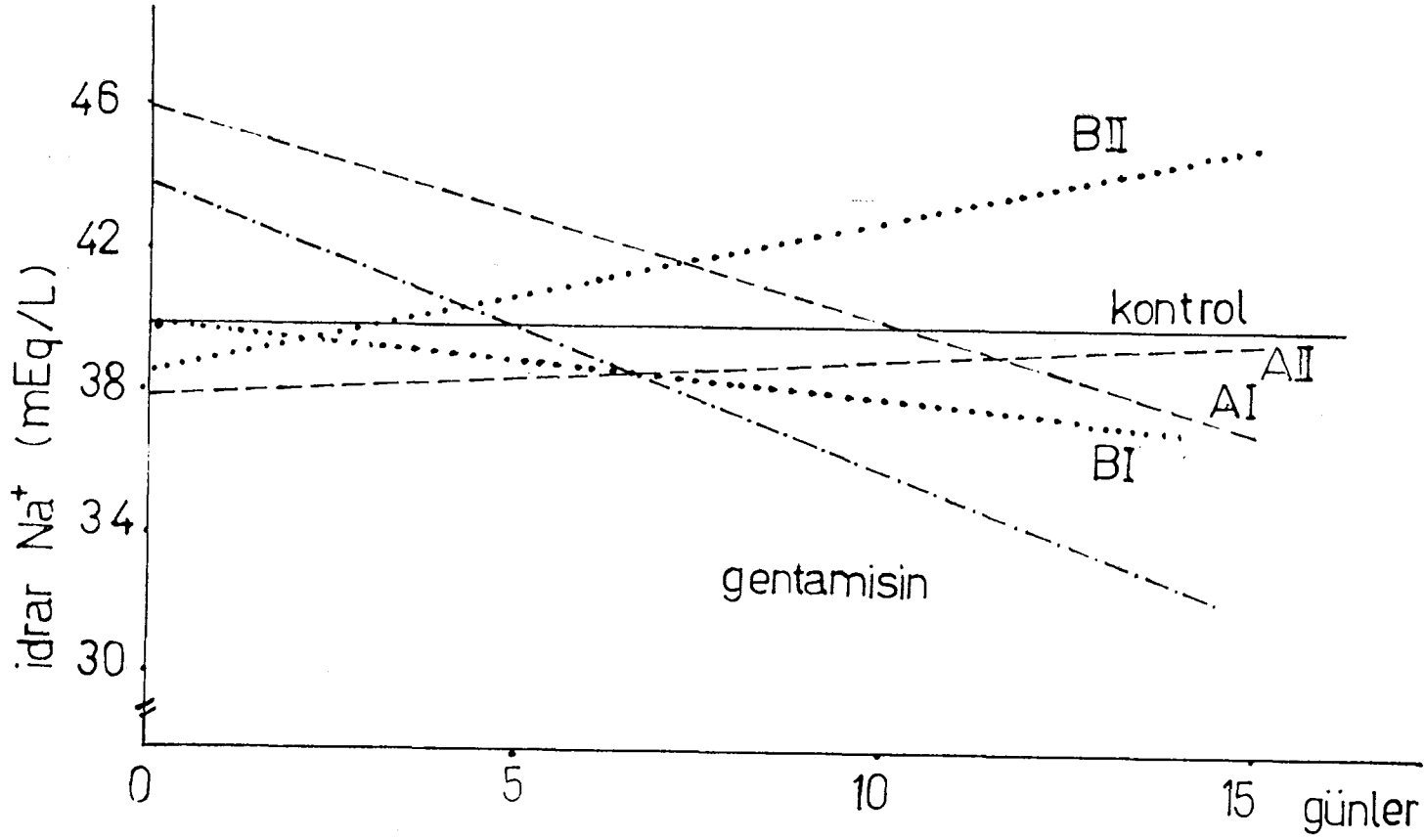
Grafik 1: Çalışma gruplarında idrar BUN değerlerinin karşılaştırılması.



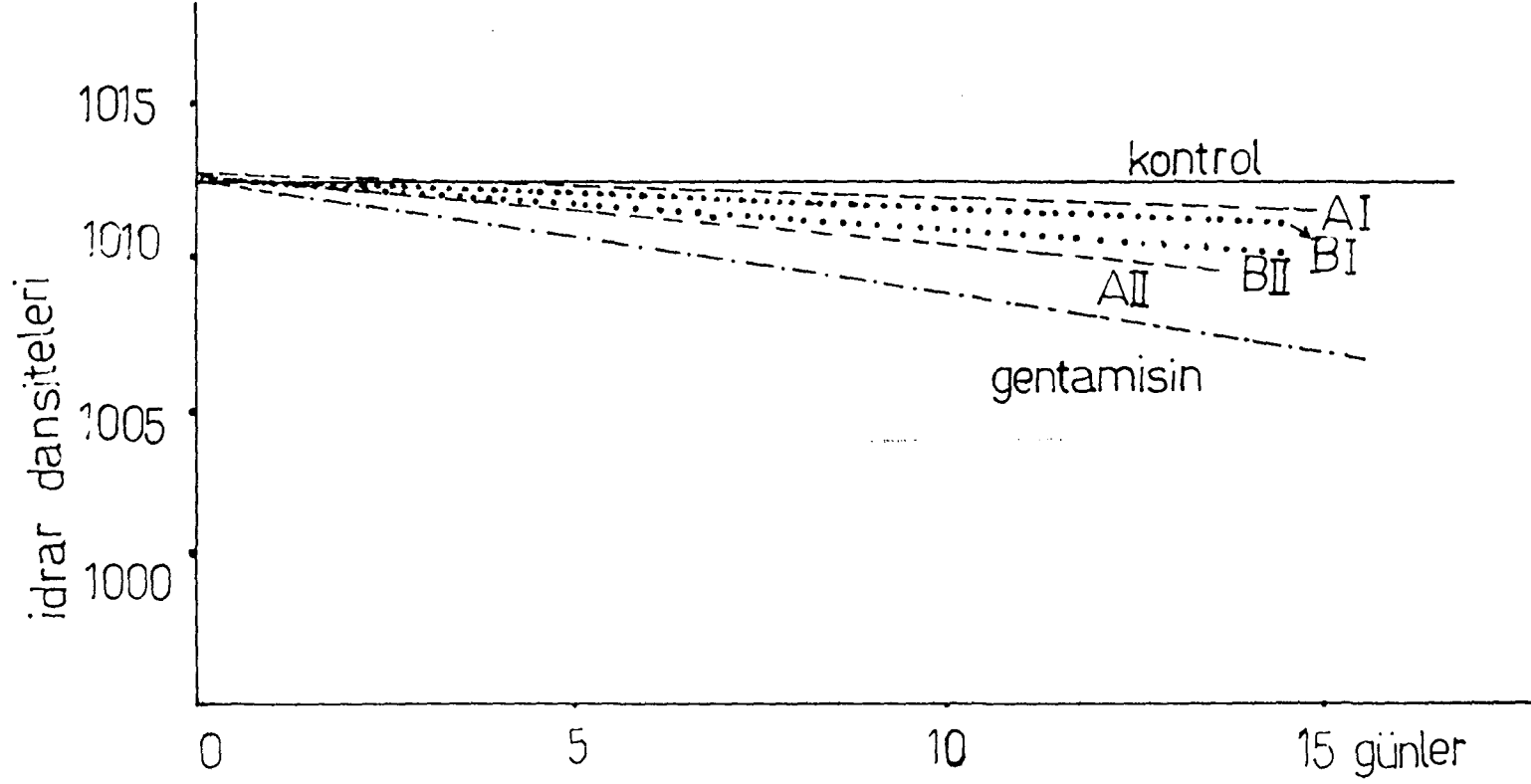
Grafik 2: Çalışma gruplarında idrar kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.



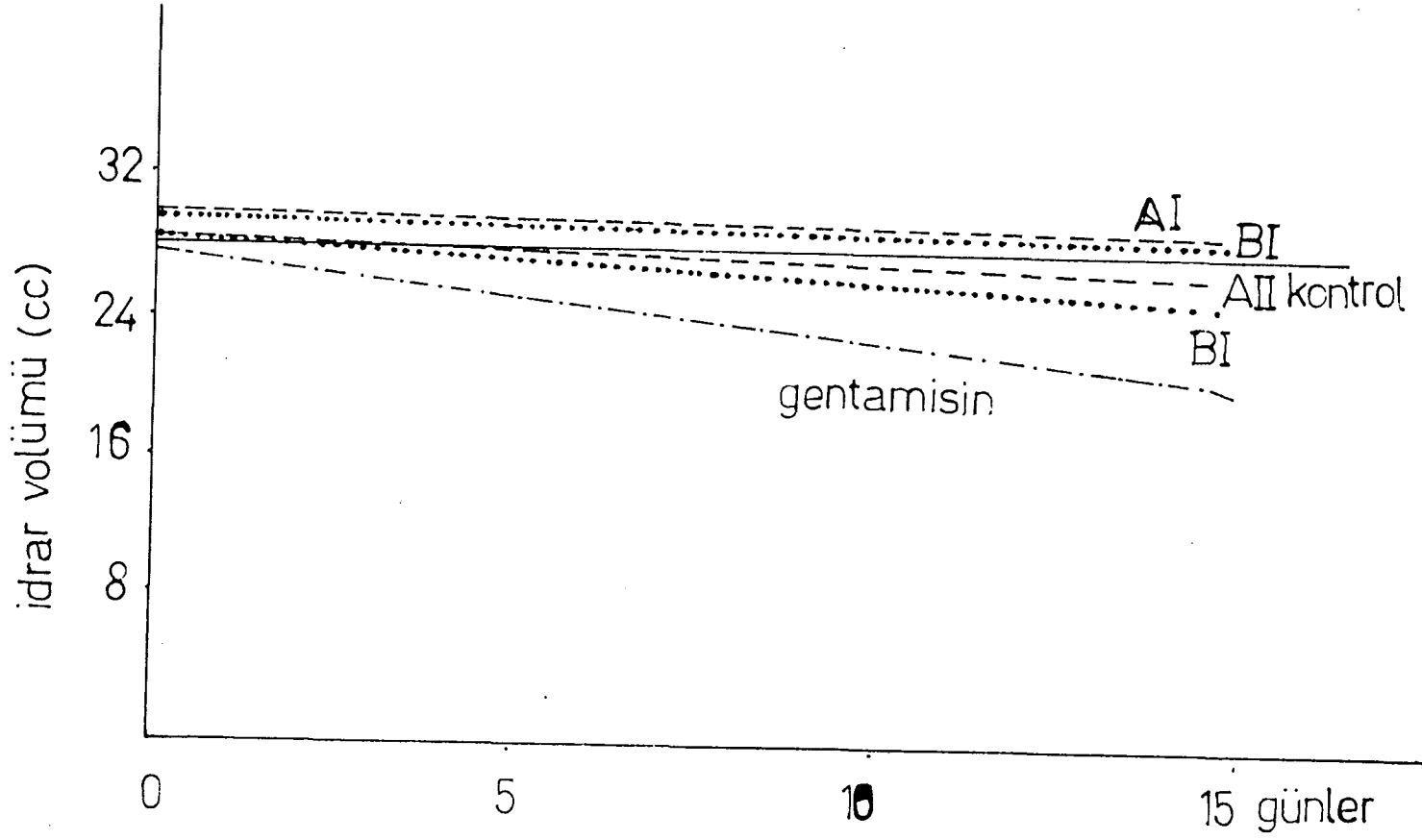
Grafik 3: Çalışma gruplarında idrar total protein miktarının karşılaştırılması.



Grafik 4: Çalışma gruplarında idrar Na değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 5: Çalışma gruplarında idrar dansitelerinin karşılaştırılması.



Grafik 6: Çalışma gruplarında idrar volümlerine göre grupların karşılaştırılması.

Kan Değerleri

Nitrendipin verilen A_I-A_{II} gruplarının kan değerlerinin sıçanlara göre düzeyleri Tablo 26-27 de verilmiştir. Gentamisin grubu sıçanların kan düzeyleri Tablo 28 de, kontrol grubu sıçanların kan değerleri Tablo 29 da da verilmiştir.

BUN Değerleri:

Nitrendipin çalışma gruplarında plazma BUN değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 30 da verilmiştir.

Tablo 30: Nitrendipin çalışma gruplarında plazma BUN değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
A _I	12	31.08	4.94	1.43	A
A _{II}	12	40.83	6	1.73	B
Gentamisin	12	50	11.41	3.29	C
Kontrol	8	31	4.81	1.7	A

Bu verilere göre A_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). A_{II} ile kontrol grubu arasında ileri derecede fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 7).

Plazma Kreatinin Değerleri:

Plazma kreatinin düzeylerinin nitrendipin çalışma gruplarına dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 31 de verilmiştir.

Tablo 31: Nitrendipin çalışma gruplarında plazma kreatinin değerleri.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.Hata	Karşılaş tırma
A _I	12	1.77	0.22	0.06	A
A _{II}	12	2.15	0.25	0.07	B
Gentamisin	12	2.97	0.56	0.16	C
Kontrol	8	1.54	0.33	0.12	A

Bu verilere göre A_I ve kontrol grubu arasında fark yoktur. A_{II} grubu ile fark vardır. Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.001$) (Grafik 8).

Plazma Kalsiyum Düzeyleri:

Nitrendipin çalışma gruplarında plazma kalsiyum düzeyleri Tablo 32 de verilmiştir.

Bu verilere göre A_I-A_{II} ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu

ile diğ er gruplar arasında önemli istatistiksel fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 9).

Tablo 32: Nitrendipin ç alışma gruplarında plazma Ca değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	9.54	1.38	0.40	A
A _{II}	12	9.38	1.43	0.41	A
Gentamisin	12	8.42	1.51	0.44	B
Kontrol	8	10.28	0.92	0.34	A

Plazma Fosfor Düzeyi:

Nitrendipin ç alışma gruplarının plazma fosfor düzeyleri Tablo 33 te verilmiştir.

Tablo 33: Nitrendipin ç alışma gruplarının plazma P düzeylerinin gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	11.18	2.74	0.79	A
A _{II}	12	12.13	1.03	0.30	B
Gentamisin	12	20.21	2.51	0.72	C
Kontrol	8	9.5	1.2	0.42	A

Bu verilere göre A_I ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). A_{II} ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde, gentamisin ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde farklılık vardır ($p < 0.001$) (Grafik 10).

Plazma Na Düzeyleri:

Nitrendipin çalışma gruplarında plazma Na değerleri Tablo 34 te verilmiştir.

Tablo 34: A grubu çalışmasında plazma Na değerlerinin gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mEq/L	St.sapma	St.Hata	Karşılaştırma
A_I	12	137.58	2.78	0.80	A
A_{II}	12	138.75	1.5	0.43	A
Gentamisin	12	138.42	3.29	0.95	A
Kontrol	8	136.88	1.96	0.69	A

Bu verilere göre grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktur ($p > 0.05$).

Serum Potasyum Düzeyleri:

Nitrendipin çalışma gruplarında plazma potasyum dü-

zeyleri Tablo 35 te verilmiştir.

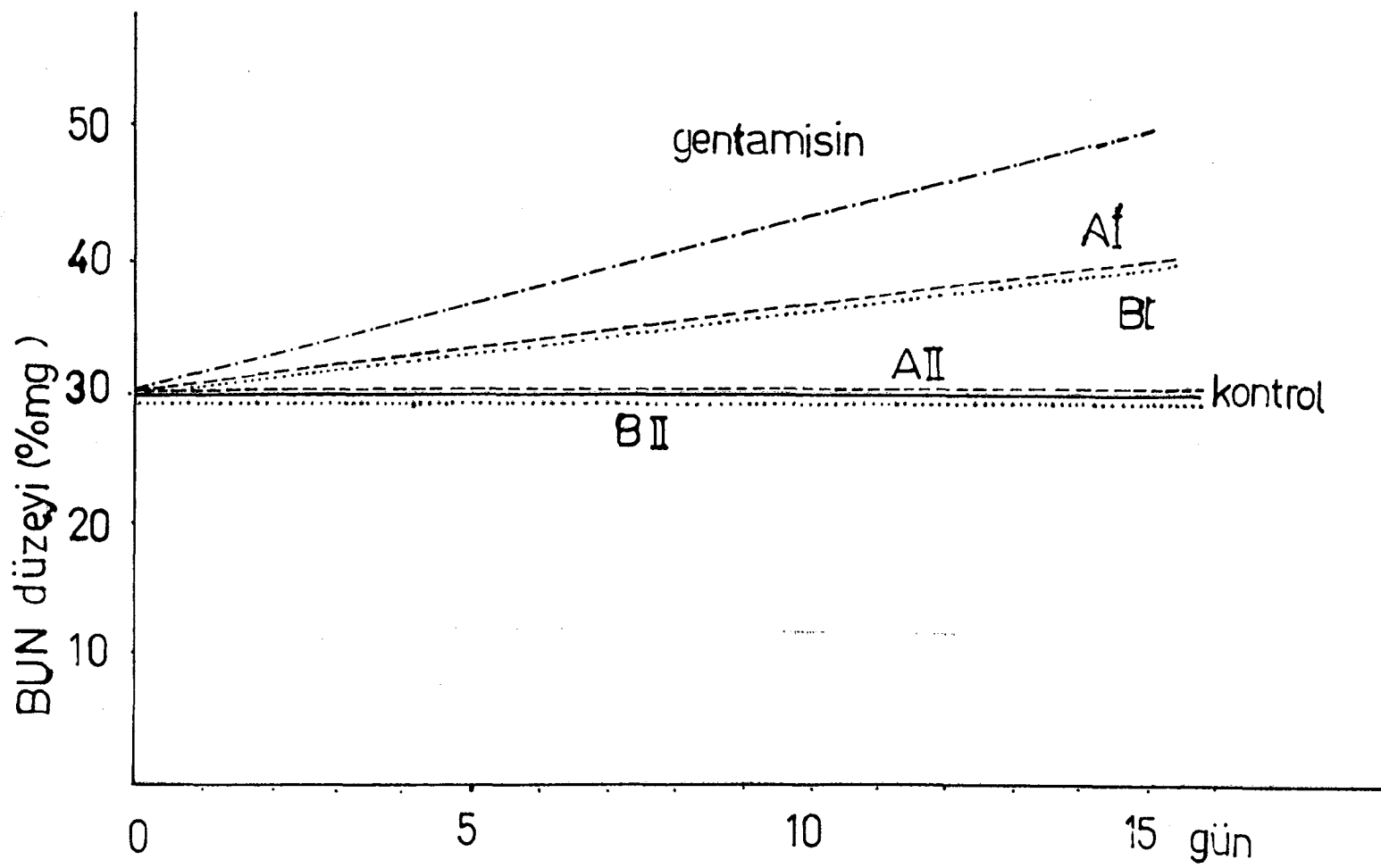
Tablo 35: Nitrendipin çalışma gruplarının plazma K değerleri ve istatistiksel karşılaştırma.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mEO/L	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	4.55	0.92	0.27	A
A _{II}	12	4.60	0.38	0.11	A
Gentamisin	12	4.68	0.85	0.25	B
Kontrol	8	3.94	0.34	0.12	A

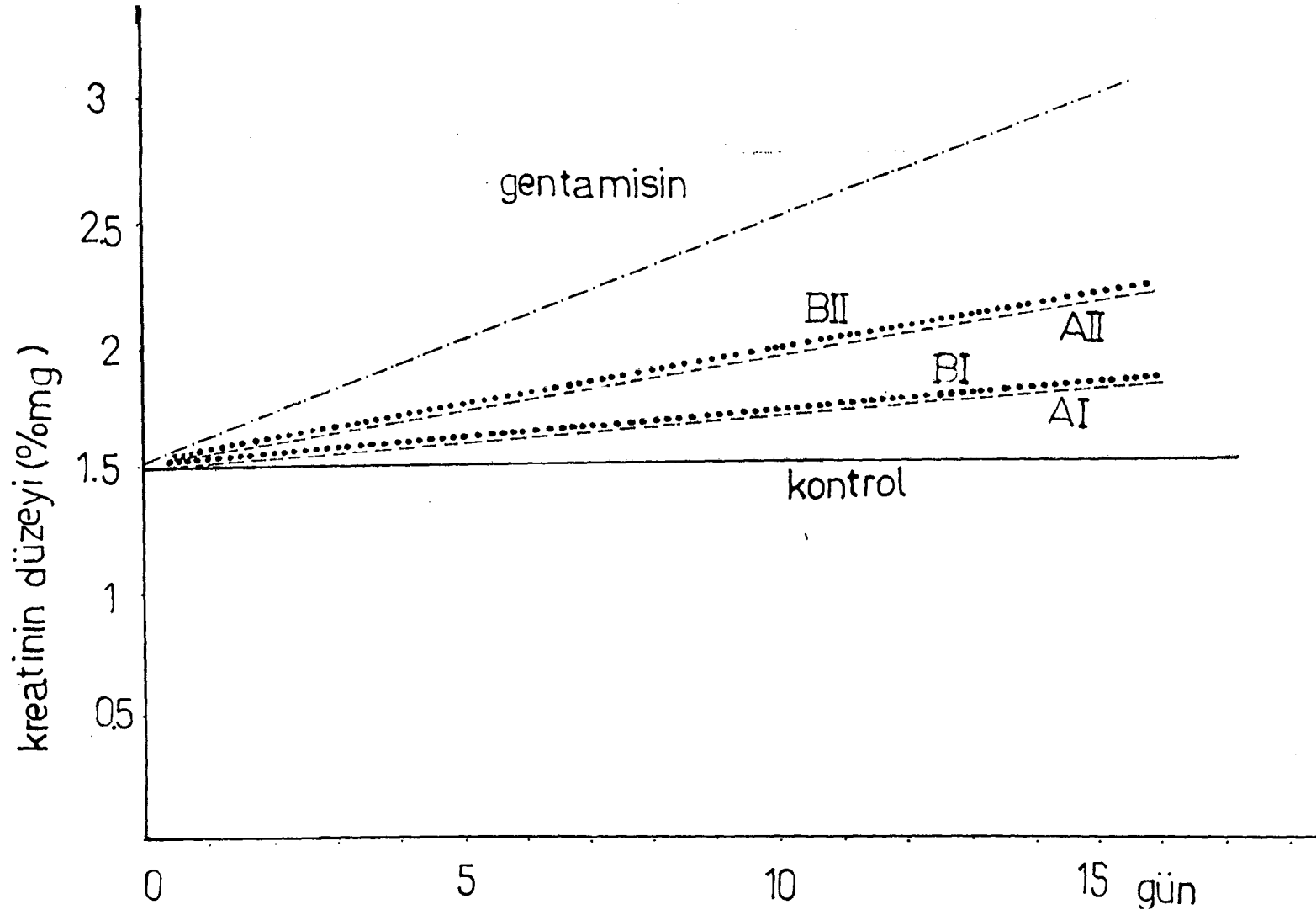
Bu verilere göre A_I-A_{II} ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık vardır ($t=2.22$, $p < 0.05$).

Böbrek Fonksiyon Testleri

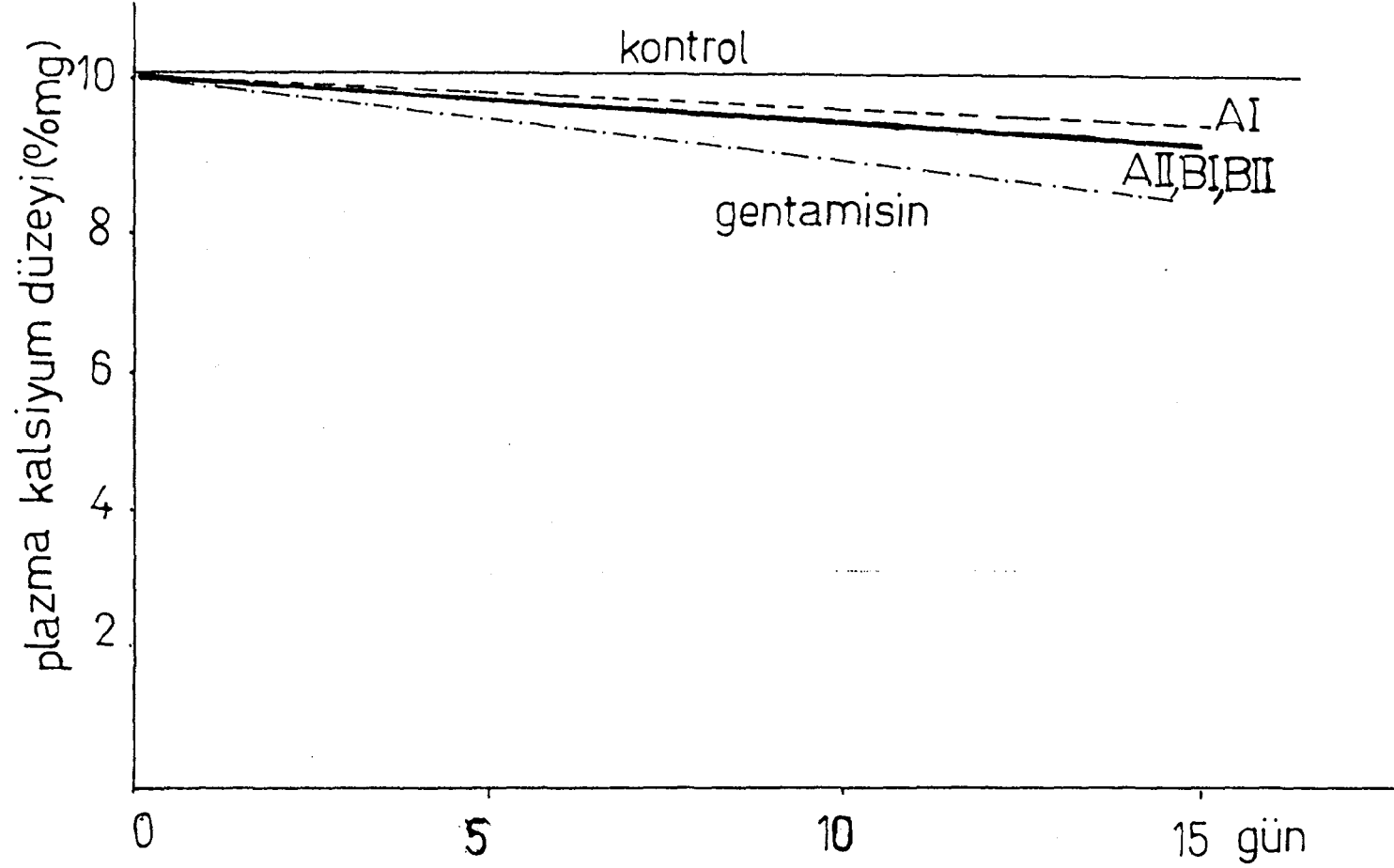
A_I ve A_{II} grubundaki sıçanların böbrek fonksiyon testleri sonuçları Tablo 36 ve 37 de verilmiştir. Gentamisin grubunun böbrek fonksiyon testleri Tablo 38, kontrol grubunun Tablo 39 da verilmiştir.



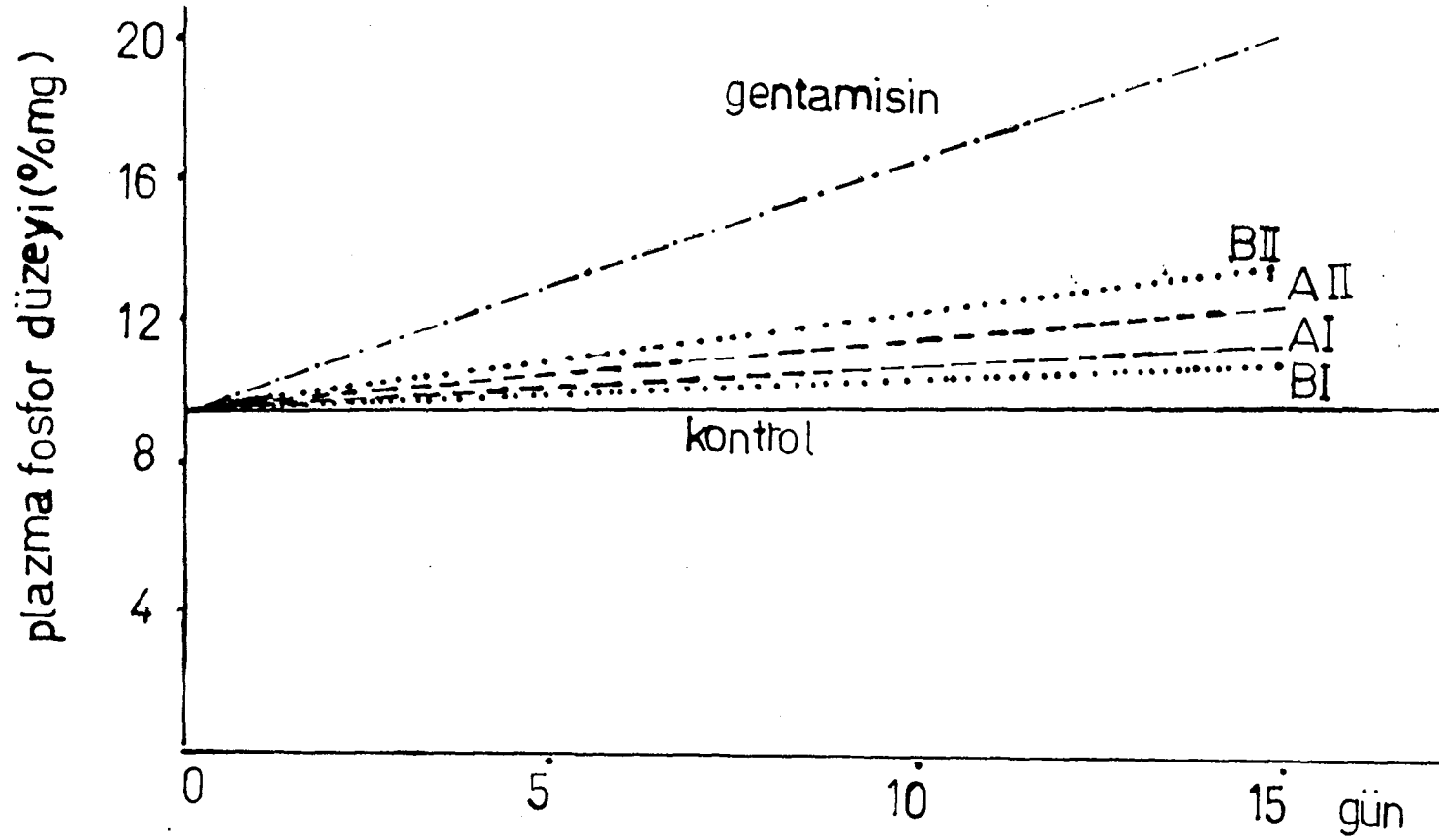
Grafik 7: Çalışma gruplarında BUN düzeylerinin karşılaştırılması.



Grafik 8: Çalışma gruplarında kreatinin düzeylerinin karşılaştırılması.



Grafik 9: Çalışma gruplarında Ca düzeylerinin karşılaştırılması.



Grafik 10: Çalışma gruplarında plazma P düzeylerinin karşılaştırılması.

Kreatinin Klerensi:

Nitrendipin çalışma gruplarında hesaplanan kreatinin klerenslerinin istatistiksel verileri Tablo 40 da verilmiştir.

Tablo 40: A_I-A_{II}-Gentamisin ve kontrol gruplarında kreatinin klerenslerinin gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama ml/dk	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	0.399	0.117	0.033	A
A _{II}	12	0.222	0.051	0.014	B
Gentamisin	12	0.083	0.053	0.015	C
Kontrol	8	0.447	0.13	0.05	A

Bu verilere göre A_I ile kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$). A_{II} ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde, gentamisin ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 11).

Renal Failer Indexi (RFI):

A grubu çalışmalarının RFI lerinin gruplara göre dağılımı Tablo 41 de verilmiştir.

Bu verilere göre A_I ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). A_{II} grubu ile

önemli farklılık vardır. Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri derecede farklılık gözlenmiştir ($p < 0.001$) (Grafik 12).

Tablo 41: Nitrendipin çalışma gruplarının RFI leri değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama ml/dk	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	1.94	0.82	0.24	A
A _{II}	12	3.65	1.59	0.46	B
Gentamisin	12	5.52	1.82	0.52	C
Kontrol	8	1.80	0.49	0.17	A

Fonksiyonel Na Ekskresyonu (FE Na):

Nitrendipin çalışma gruplarında FE Na değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 42 de verilmiştir.

Tablo 42: Nitrendipin çalışma gruplarında FE Na'nın gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	% Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A _I	12	1.41	0.61	0.18	A
A _{II}	12	2.62	1.14	0.33	B
Gentamisin	12	4.01	1.41	0.41	C
Kontrol	8	1.31	0.36	0.13	A

Bu verilere göre A_I ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). A_{II} ile kontrol grubu arasında önemli fark vardır. Gentamisin ile kontrol grubu arasında ileri derecede fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 13).

İdrar Kreatinin/Plazma Kreatinin Değerleri (Ucr/Pcr):

Nitrendipin çalışma gruplarında Ucr/Pcr değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 43 te verilmiştir.

Tablo 43: Nitrendipin çalışma gruplarında Ucr/Pcr oranının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
A_I	12	19.81	5.80	1.67	A
A_{II}	12	11.93	2.87	0.83	B
Gentamisin	12	6.45	2.03	0.59	C
Kontrol	8	23.29	6.92	2.45	A

Bu verilere göre A_I ve kontrol grubu arasında farklılık yoktur ($p > 0.05$). A_{II} grubu ile fark vardır. Gentamisin grubuyla kontrol grubu arasında ileri derecede fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 14).

İdrar BUN/Plazma BUN Oranları (U BUN/P BUN):

Nitrendipin çalışma gruplarında U BUN/P BUN oranlarının gruplara dağılımı Tablo 44 te verilmiştir.

Tablo 44: A grubu çalışmasında U BUN/P BUN oranlarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

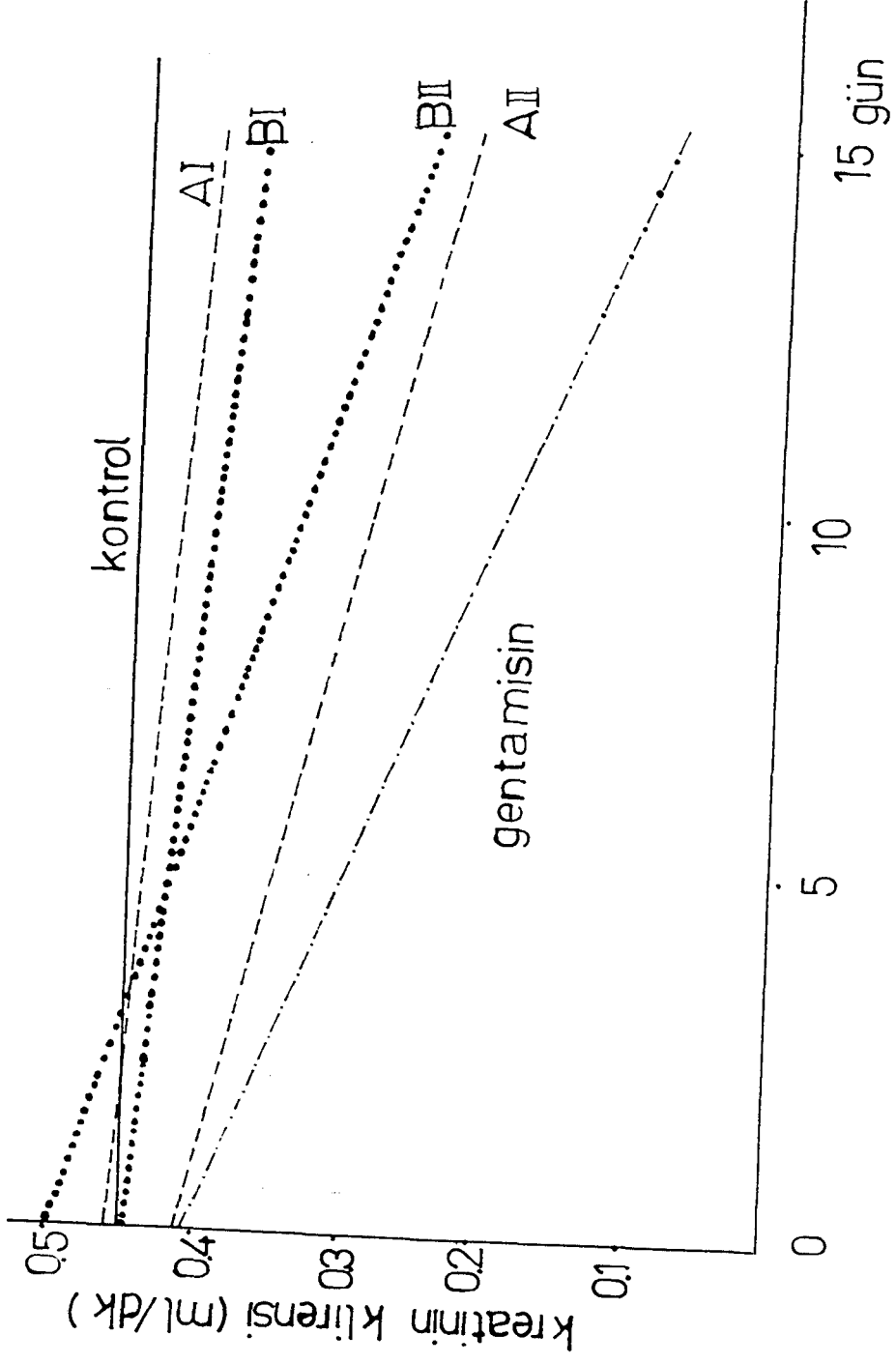
Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
A _I	12	8.33	2.46	0.71	B
A _{II}	12	4.72	1.28	0.37	C
Gentamisin	12	2.17	0.43	0.12	D
Kontrol	8	11.68	3.60	1.27	A

Bu verilere göre tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık vardır ($p < 0.001$) (Grafik 15).

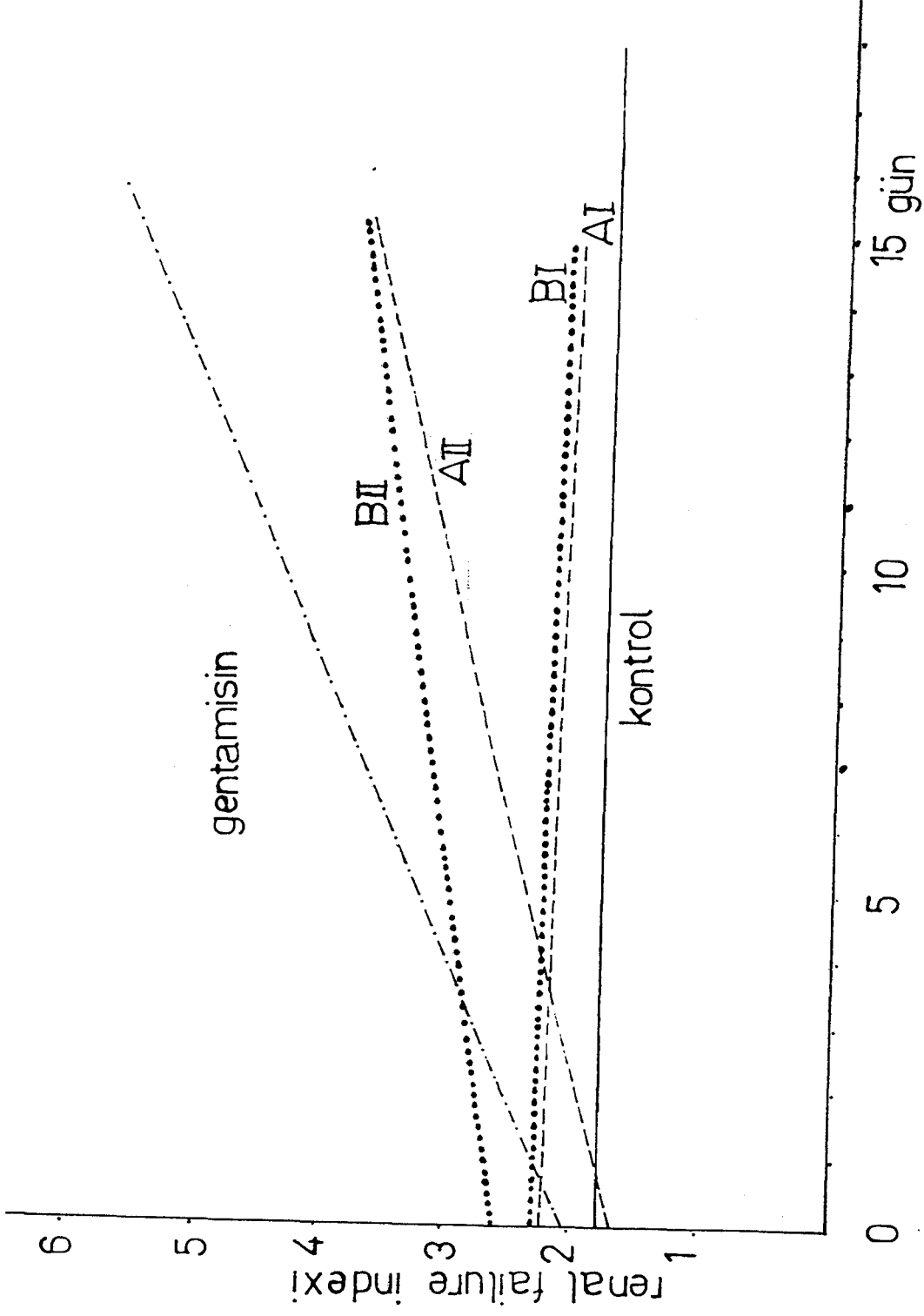
Plazma BUN/Plazma Kreatinin Oranı (P_{BUN}/P_{Cr}):

Nitrendipin çalışma gruplarında P_{BUN}/P_{Cr} oranlarının gruplara göre dağılımı Tablo 45 te verilmiştir.

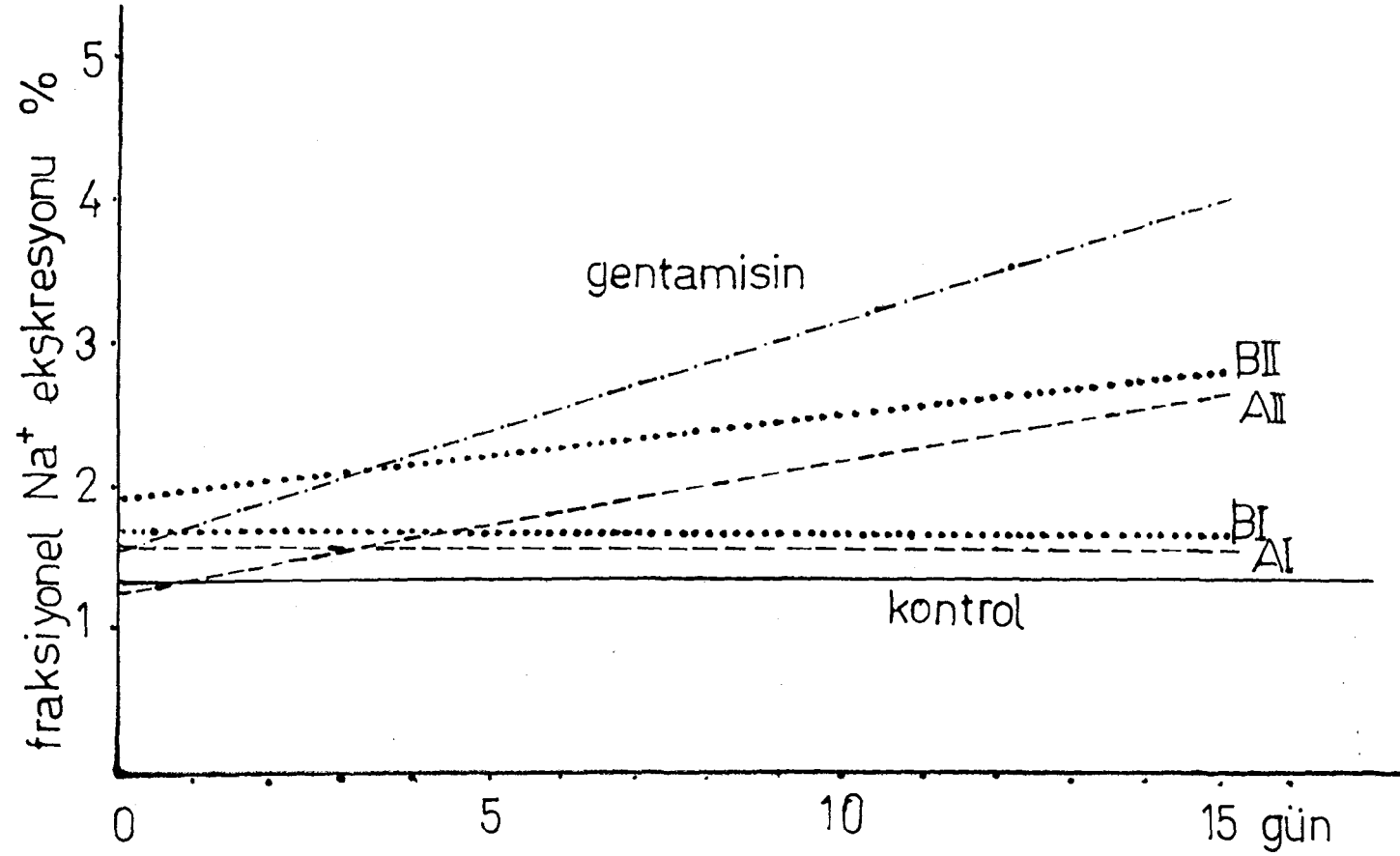
Bu verilere göre A_I-A_{II} ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık mevcuttur ($p < 0.001$) (Grafik 16).



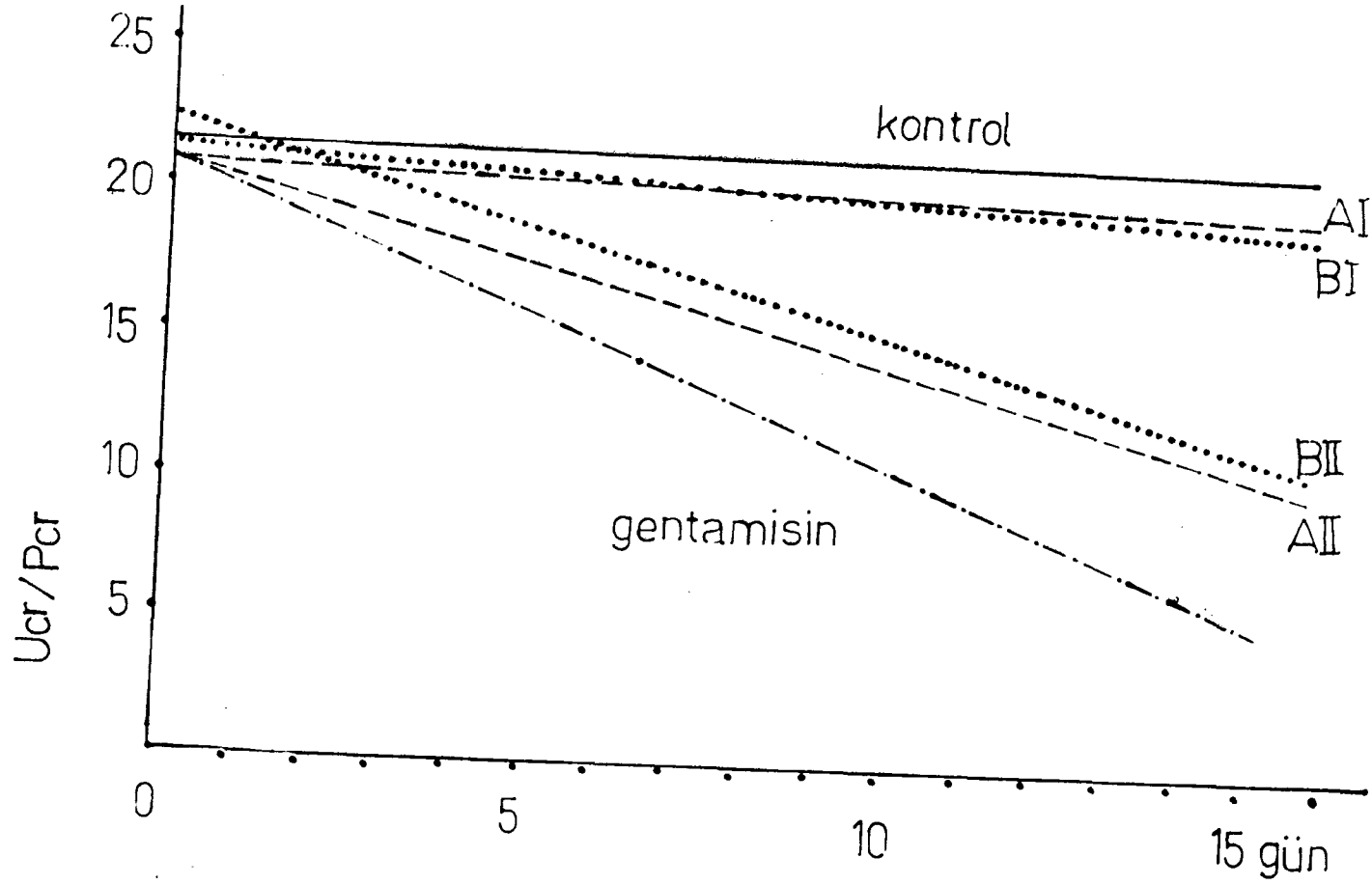
Grafik 11: Çalışma gruplarının kreatinin klerenslerinin karşılaştırılması.



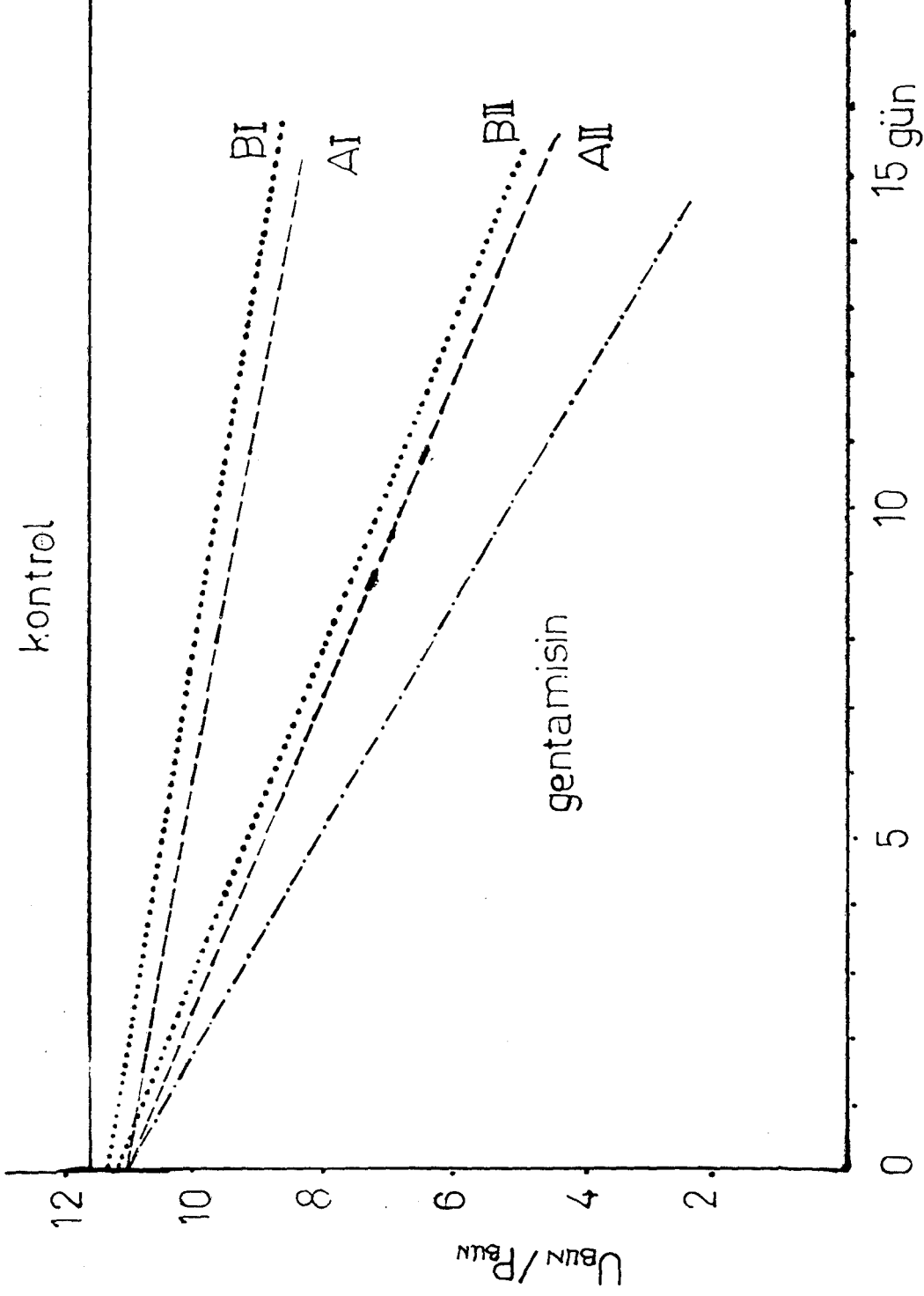
Grafik 12: Çalışma gruplarının RFI ye göre karşılaştırılması.



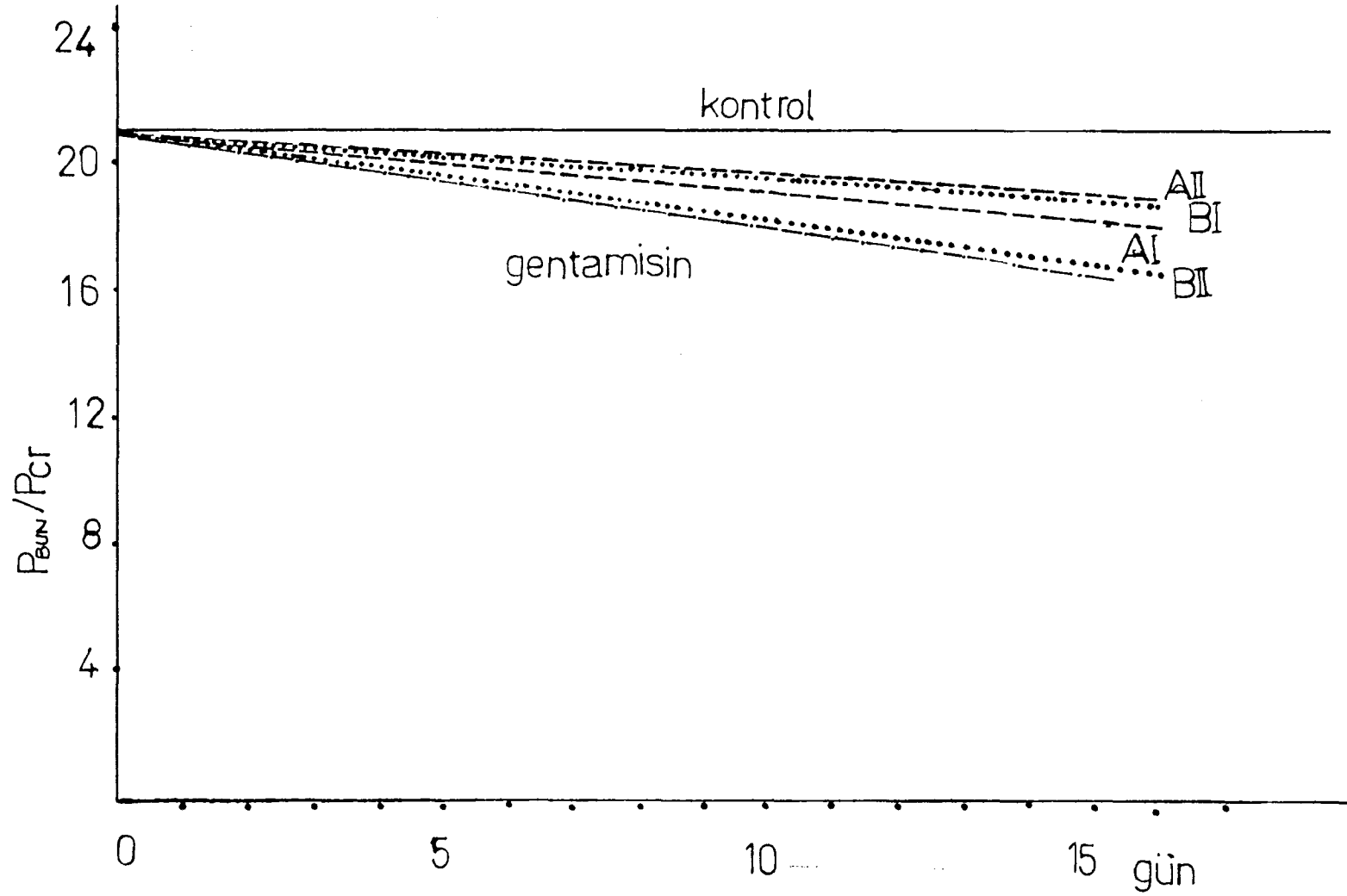
Grafik 13: Çalışma gruplarının fraksiyonel Na^+ ekskresyonuna göre karşılaştırılması.



Grafik 14: Çalışma gruplarının Ucr/Pcr değerlerine göre karşılaştırılması.



Grafik 15: Çalışma gruplarının U BUN/P BUN değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 16: Çalışma gruplarının P BUN/ P cr değerine göre karşılaştırılması.

Tablo 45: A grubu çalışmasında p_{BUN}/P_{Cr} oranının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
A _I	12	17.97	4.40	1.27	A
A _{II}	12	19.20	2.35	0.68	A
Gentamisin	12	16.67	1.97	0.57	B
Kontrol	8	21.29	6.79	2.40	A

B. Nikardipin Çalışması

İdrar Çalışmaları:

24 saatlik idrarda çalışma öncesi ve çalışma sonrası idrar sonuçlarının sıçanlara göre dağılımı Tablo 46, 47 de verilmiştir.

İdrar BUN Değerleri:

B grubu çalışmasında grupların idrar BUN değerleri Tablo 48 de verilmiştir.

Bu verilere göre tüm gruplar arasında istatistiksel fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 1).

Tablo 48: Nikardipin çalışma gruplarında idrar BUN değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	Stssapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	266	75.35	26.64	B
B _{II}	8	190	16.9	5.99	C
Gentamisin	12	104.5	5.83	1.68	D
Kontrol	8	356.2	79.9	28.2	A

İdrar Kreatinin Değerleri:

Nikardipin çalışma gruplarında idrar kreatinin miktarlarının gruplara göre dağılımı Tablo 49 da verilmiştir.

Tablo 49: Nikardipin çalışma gruplarının idrar kreatinin miktarlarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	34.00	4.72	1.67	A
B _{II}	8	28.00	5.18	1.83	B
Gentamisin	12	18.57	4.45	1.28	C
Kontrol	8	34.25	5.15	1.82	A

Bu verilere göre B_I ile kontrol grubu arasında fark yoktur ($t=0.101$), $p > 0.05$). B_{II} ve gentamisin gruplarıyla B_I ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık vardır ($t=4.463$, $p < 0.01$) (Grafik 2).

İdrarda Total Protein Miktarı:

İdrarda total protein değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 50 de verilmiştir.

Tablo 50: Nikardipin çalışma gruplarında idrarda total protein miktarının gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaştırmaya
B _I	8	0.035	0.007	0.002	A
B _{II}	8	0.063	0.004	0.001	B
Gentamisin	12	0.104	0.055	0.015	C
Kontrol	8	0.029	0.0064	0.0022	A

Bu verilere göre B_I grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde, gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde fark vardır ($P < 0.001$) (Grafik 3).

İdrar Na Miktarları:

Nikardipin çalışma gruplarının idrarda Na değerle-

rine göre istatistiksel karşılaştırılması Tablo 51 de verilmiştir.

Tablo 51: B çalışma gruplarında idrarda Na miktarlarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mEq/L	St.sapma	St.hata	Karşılaştırma
B _I	8	37.5	8.46	3	A
B _{II}	8	45	3.85	1.36	A
Gentamisin	12	32.5	2.63	0.76	B
Kontrol	8	39.75	8.50	3	A

Bu verilere göre B_I ile kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde fark bulunmuştur ($p < 0.01$). B_{II} ve gentamisin arasında ileri düzeyde fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 4).

İdrar Dansiteleri:

Nikardipin çalışma gruplarında idrar dansitelerinin gruplar arasında dağılımı Tablo 52 de verilmiştir.

Bu verilere göre grup ortalamaları arasında B_I ve kontrol grubu arasında fark yoktur. B_{II} ile kontrol grubu arasında fark vardır. Gentamisin grubu arasında ileri düzeyde fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 5).

Tablo 52: B çalışma gruplarında idrar dansitelerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	1011.25	2.31	0.82	A
B _{II}	8	1010	--	--	B
Gentamisin	12	1006.5	1.56	0.45	C
Kontrol	8	1012.5	2.67	0.94	A

İdrar Miktarları:

B çalışma gruplarının 24 saatlik idrar volümlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 53 te verilmiştir.

Tablo 53: Nikardipin çalışma gruplarında idrar volümlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama cc	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	25.5	4.1	1.45	A
B _{II}	8	29	1.06	0.37	A
Gentamisin	12	20.5	3.22	0.93	B
Kontrol	8	28	1.51	0.53	A

Bu verilere göre B_I-B_{II} ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile diğer gruplar arasında fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 6).

Kan Değerleri

Nikardipin çalışma gruplarının (B_I-B_{II}) kan değerlerinin sıçanlara göre dağılımı Tablo 54 ve 55 te verilmiştir.

Plazma BUN Değerleri:

Nikardipin çalışma gruplarının plazma BUN değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 56 da verilmiştir.

Tablo 56: B çalışma gruplarının plazma BUN değerlerine göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	29.87	2.85	0.14	A
B _{II}	8	40	5.45	1.93	B
Gentamisin	12	50	11.4	3.29	C
Kontrol	8	31	4.81	1.7	A

Bu verilere göre B_I kontrol grubu arasında istatistiksel fark vardır ($p > 0.05$). B_{II} ile önemli derecede fark vardır. Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 7).

Plazma Kreatinin Değerleri:

Nikardipin çalışma gruplarında plazmakreatinin değerlerinin gruplara göre dağılımı Tablo 57 de gösterilmiştir.

Tablo 57: B çalışma gruplarında plazma kreatinin değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	1.8	0.4	0.14	A
B _{II}	8	2.25	0.27	0.09	B
Gentamisin	12	2.97	0.56	0.16	C
Kontrol	8	1.54	0.33	0.12	A

Bu verilere göre B_I ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} grubu ile önemli düzeyde farklılık vardır ($p < 0.05$). Gentamisin grubu ile ileri düzeyde fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 8).

Plazma Ca Düzeyleri:

Nikartipin çalışma gruplarında kalsiyum düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 58 de verilmiştir.

Bu verilere göre B_I-B_{II} ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde fark vardır ($p < 0.01$) (Grafik 9).

Tablo 58: B çalışma gruplarında plazma Ca düzeylerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	9.29	0.64	0.21	A
B _{II}	8	9.28	1.79	0.63	A
Gentamisin	12	8.42	1.51	0.44	B
Kontrol	8	10.28	0.92	0.34	A

Plazma Fosfor Düzeyi:

Nikardipin çalışma gruplarında plazma fosfor düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 59 da verilmiştir.

Tablo 59: B çalışma gruplarında plazma fosfor düzeyinin gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mg/dl	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	10.5	2.32	0.82	A
B _{II}	8	13.5	1.92	0.68	B
Gentamisin	12	20.21	2.51	0.72	C
Kontrol	8	9.5	1.2	0.42	A

Bu verilere göre B_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} grubu ile önemli

fark vardır ($p < 0.01$). Gentamisin grubu ile ileri düzeyde farklılık göstermektedir ($p < 0.001$) (Grafik 10).

Plazma Sodyum Düzeyleri:

Nikardipin çalışma gruplarında plazma Na düzeylerinin gruplara dağılımı Tablo 60 da verilmiştir.

Tablo 60: B grubu çalışmasında plazma Na değerlerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mEq/L	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	137.25	4.44	1.52	A
B _{II}	8	137.25	4.44	1.52	A
Gentamisin	12	138.42	3.29	0.95	A
Kontrol	8	136.88	1.96	0.69	A

Bu verilere göre gruplar arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$).

Plazma Potasyum Düzeyleri:

B çalışma gruplarında potasyum düzeylerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 61 de verilmiştir.

Bu verilere göre B_I-B_{II} ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında önemli düzeyde farklılık vardır. ($p < 0.05$).

Tablo 61: Nikardipin gruplarında plazma potasyum düzeylerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama mEq/L	St.sapma	St.hata tırma	Karşılaş
B _I	8	4.32	0.62	0.21	A
B _{II}	8	4.32	0.62	0.21	A
Gentamisin	12	4.68	0.85	0.25	B
Kontrol	8	3.94	0.34	0.12	A

Nikardipin Çalışması-Böbrek Fonksiyon Testleri

Nikardipin çalışma gruplarındaki (B_I-B_{II}) tüm sıçanlarda hesaplanan böbrek fonksiyon testleri Tablo 62, 63 te verilmiştir.

Kreatinin Klerensi (Ccr):

Nikardipin çalışma gruplarında kreatinin klerenslerinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 64 te verilmiştir.

Bu verilere göre B_I ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} grubu ile önemli fark vardır ($p < 0.01$), gentamisin grubu ile ileri düzeyde farklılık mevcuttur ($p < 0.001$) (Grafik 11).

Tablo 64: Ccr nin gruplara göre karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	0.367	0.106	0.037	A
B _{II}	8	0.248	0.023	0.008	B
Gentamisin	12	0.083	0.03	0.01	C
Kontrol	8	0.447	0.13	0.05	A

Renal Failure Indexi (RFI):

B grubu çalışmasında RFI lerinin gruplara göre dağılımı istatistiksel karşılaştırılması Tablo 65 te verilmiştir.

Tablo 65: Nikardipin çalışma gruplarında RFI nin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	2.03	0.82	0.24	A
B _{II}	8	3.67	1.59	0.46	B
Gentamisin	12	5.52	1.82	0.52	C
Kontrol	8	1.8	0.49	0.17	A

Bu verilere göre B_I ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} grubu ile önemli düzeyde, genta-

misin grubu ile ileri düzeyde önemli farklılık vardır (Grafik 12).

Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu (FE Na):

Nikardipin çalışmasında FE Na değerlerinin grup ortalamaları ve istatistiksel verileri Tablo 66 da verilmiştir.

Tablo 66: B çalışma gruplarında FE Na değerlerinin gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	1.5	0.61	0.18	A
B _{II}	8	2.61	1.14	0.33	B
Gentamisin	12	4.01	1.41	0.41	C
Kontrol	8	1.31	0.36	0.13	A

Bu verilere göre B_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} grubu ile önemli düzeyde, gentamisin grubu ile ileri düzeyde önemli farklılık vardır ($p < 0.001$) (Grafik 13).

İdrar Kreatinin /Plazma Kreatinin Değerleri
(Ucr/Pcr):

Nikardipin çalışma gruplarında Ucr/Pcr oranlarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel verileri Tablo 67 de verilmiştir.

Tablo 67: Nikardipin çalışma gruplarında Ucr/Pcr oranlarının gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	19.3	4.03	1.43	A
B _{II}	8	12.3	0.99	0.35	B
Gentamisin	12	6.45	2.03	0.59	C
Kontrol	8	23.29	6.92	2.45	A

Bu verilere göre B_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark yoktur ($p > 0.05$). B_{II} grubu ile önemli düzeyde farklılık vardır. Gentamisin grubu ile ileri düzeyde önemli farklılık vardır ($p < 0.001$) (Grafik 14).

İdrar BUN/Plazma BUN Oranları (U BUN/P BUN):

Nikardipin çalışma gruplarında U BUN/P BUN oranlarının gruplara göre ortalamaları ve istatistiksel verileri Tablo 68 de verilmiştir.

Bu verilere göre tüm gruplar arasında fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 15).

Tablo 68: B grubu çalışmasında U BUN/P BUN oranının gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	8.8	3.51	1.24	B
B _{II}	8	4.86	1.03	0.36	C
Gentamisin	12	2.17	0.43	0.12	D
Kontrol	8	11.68	3.60	1.27	A

Plazma BUN/Plazma Kreatinin Oranları (P BUN/Pcr):

Nikardipin çalışmasında P BUN/Pcr oranının gruplara dağılımı ve istatistiksel verileri Tablo 69 da verilmiştir.

Bu verilere göre B_I-B_{II} ve kontrol grubu arasında fark yoktur ($p > 0.05$). Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark vardır ($p < 0.001$) (Grafik 16).

Tablo 69: B grubu çalışmasında BUN(cr oranının gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

Gruplar	Denek sayısı	Ortalama	St.sapma	St.hata	Karşılaş tırma
B _I	8	18.72	3.31	1.17	A
B _{II}	8	17.4	2.33	0.82	A
Gentamisin	12	16.67	1.97	0.57	B
Kontrol	8	21.29	6.79	2.4	A

Nitrendipin ve nikardipin çalışmalarında aynı doz Ca kanal blokeri alan gruplar kendi aralarında istatistiksel açıdan karşılaştırıldı. Gentamisin 40 mg/kg/gün+ nitrendipin 10 mg/kg/gün verilen A_I grubuyla, gentamisin 40 mg/kg/gün+nikardipin 10 mg/kg/gün verilen B_I grubu; gentamisin 40 mg/kg/gün+nitrendipin 30 mg/kg/gün uygulanan A_{II} grubuyla, gentamisin 40 mg/kg/gün+nikardipin 30 mg/kg/gün uygulanan B_{II} grubu kendi aralarında karşılaştırıldı. A_I-B_I ve A_{II}-B_{II} gruplarının karşılaştırılmasında t testi uygulanmış, istatistiksel karşılaştırılması Tablo 70 te verilmiştir.

Tablo 70: A_I-B_I ve A_{II}-B_{II} gruplarının istatistiksel karşılaştırma tablosu.

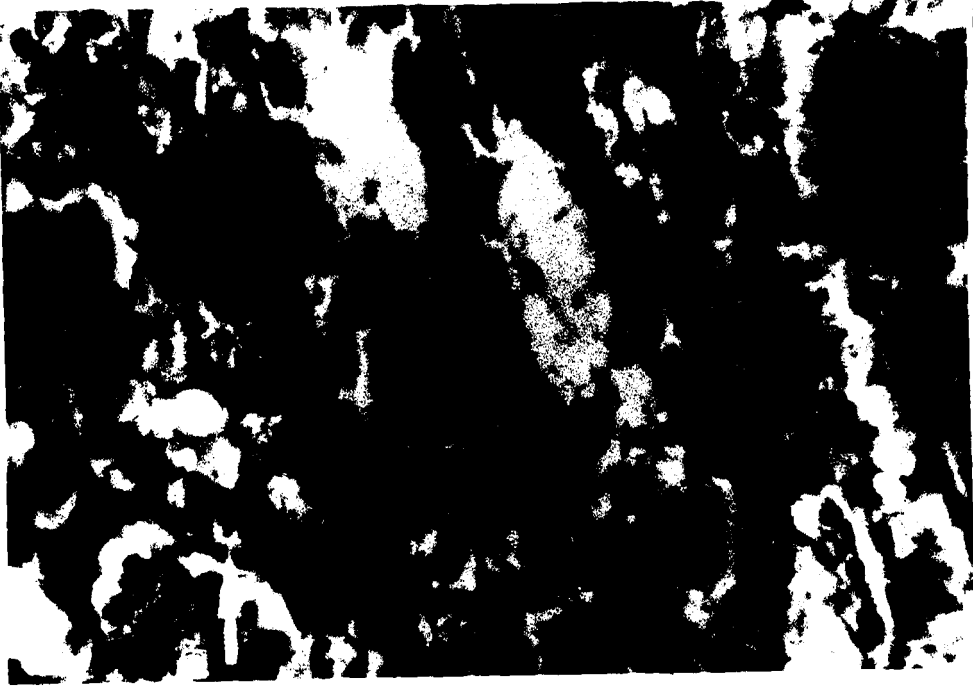
		A _I - B _I	A _{II} - B _{II}
İ D R A R	BUN	t=0.363 p > 0.05	t=0.311 p > 0.05
	Cr	t=0.161 p > 0.05	t=1.125 p > 0.05
	T.Protein	t=1.618 p > 0.05	t=0.399 p > 0.05
	Na	t=0.192 p > 0.05	t=2.08 p > 0.05
	Dansite	t=0.303 p > 0.05	t=1.398 p > 0.05
	Volüm	t=2.736 p < 0.01	t=4.757 p < 0.001
K A N	BUN	t=0.596 p > 0.05	t=0.298 p > 0.05
	Cr	t=0.296 p > 0.05	t=0.894 p > 0.05
	Ca ⁺⁺	t=0.255 p > 0.05	t=0.028 p > 0.05
	P	t=0.201 p > 0.05	t=1.959 p > 0.05
	Na ⁺	t=0.1 p > 0.05	t=1.087 p > 0.05
	K ⁺	t=0.633 p > 0.05	t=1.295 p > 0.05
TÜBREK FONKSİYON TESTLERİ	Ccr	t=0.634 p > 0.05	t=1.408 p > 0.05
	RFI	t=0.104 p > 0.05	t=0.052 p > 0.05
	FE Na	t=0.498 p > 0.05	t=0.148 p > 0.05
	U/P Cr	t=0.212 p > 0.05	t=0.38 p > 0.05
	U/P BUN	t=0.166 p > 0.05	t=0.196 p > 0.05
	BUN/Cr	t=0.390 p > 0.05	t=1.598 p > 0.05

HİSTOLOJİK İNCELEME

Nitrendipin ve nicardipin çalışmasına ait sıçan böbreklerinin makroskobik incelemesinde kontrol grubuna göre gentamisin verilen sıçan böbreklerinin hafif ve orta derecede şiş, kesit düzeylerinde ise korteksler soluk, medullaların hiperemik olduğu görüldü. A_I ve B_I gruplarının makroskobik görünümü kontrol grubuyla aynıydı.

Mikroskobik değerlendirmede şu değişiklikler görüldü:

I. Daha çok medullada belirgin olan konjesyon (Resim 1).



Resim 1: Medullada daha belirgin olan konjesyon görünümü.

Her iki çalışma gruplarında görülen konjesyonun gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 71 de verilmiştir.

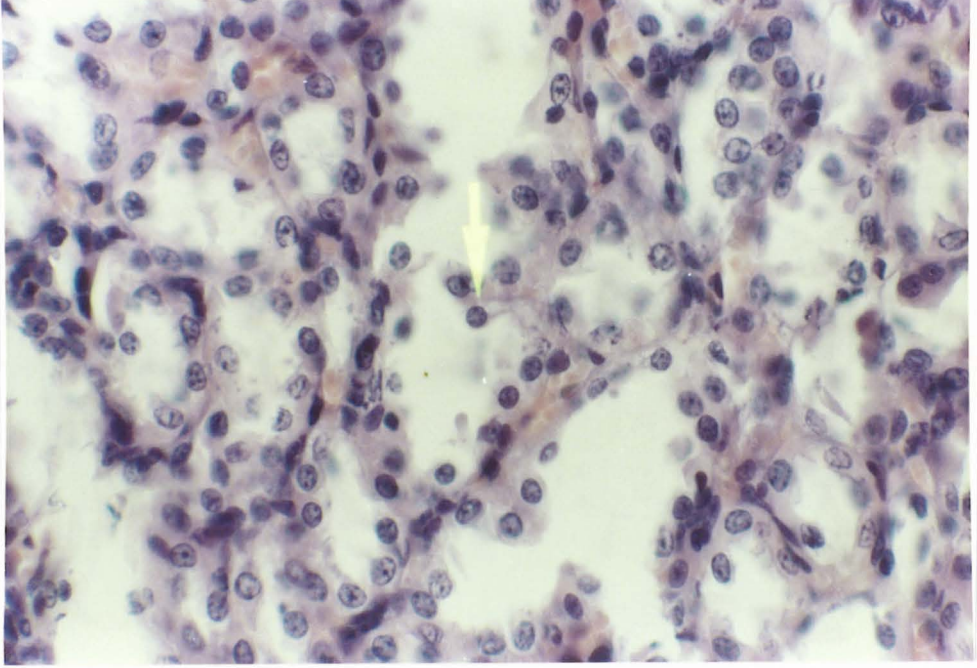
Tablo 71: Tüm çalışma gruplarında konjesyon bulgusunun gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	8	2		3	3	1		3
Hafif	4	10	10	5	5	6	10	5
Orta			1			1	1	
Şiddetli			1				1	
	A	A	B	A	A	B	B	A
χ^2_f	0.3883	0.058	0.05	-	0.1573	0.0203	0.05	-
P	>0.05	>0.05	<0.05	-	>0.05	<0.05	<0.05	-

Bu verilere göre A_I - A_{II} - B_I gruplarıyla kontrol grubu arasında fark yoktur. B_{II} ile kontrol grubu arasında da istatistiksel fark vardır.

II. Bombeleşme:

Proximal ve distal tubulus epitelinde daha belirgin olan hidropik şişme ve hücrelerin lümene doğru bombeleşmesi Resim 2 de görülüyor.



Resim 2:

Her iki çalışma gruplarının epitel hücrelerinin lümene doğru bombeleşme bulgularına göre istatistiksel karşılaştırılması Tablo 72 dedir.

Bu verilere göre her iki çalışmada da I-II ve kontrol grupları arasında farklılık yoktur. Gentamisin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık vardır.

Tablo 72: Her iki çalışma gruplarının karşılaştırılması.

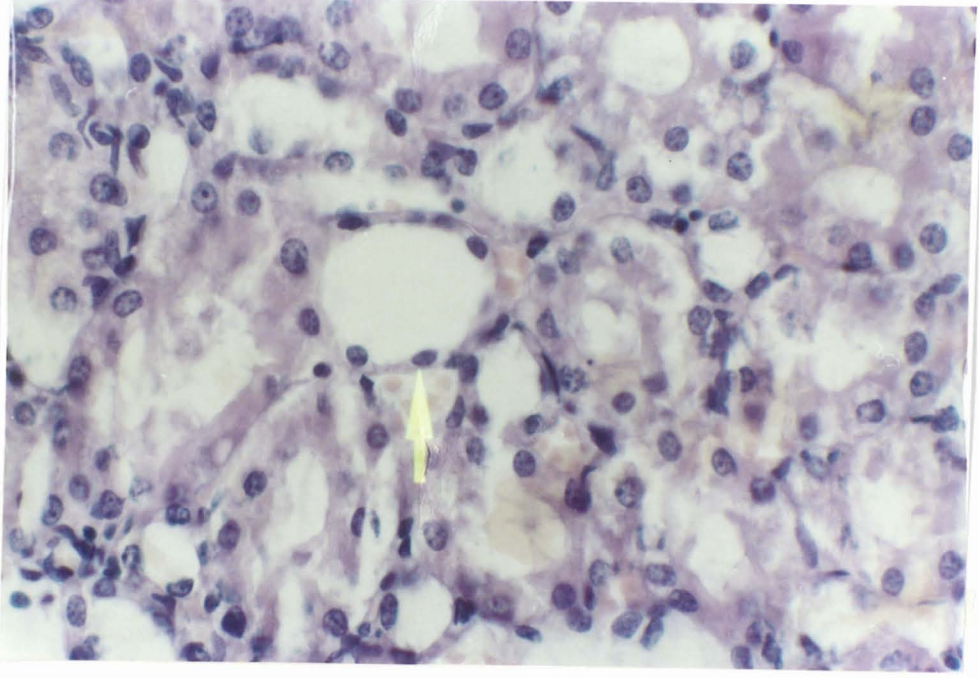
	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	4	2		3	3	3		3
Hafif	8	10	12	5	5	5	12	5
Orta								
Şiddetli								
χ^2_f	A	A	B	A	A	A	B	A
	0.3883	0.0578	0.0144	-	0.7	0.7	0.0144	-
P	>0.05	>0.05	<0.05	-	>0.05	>0.05	<0.05	-

III. Epitel Yassılaşması:

Proximal tubullerde daha belirgin olarak gördüğümüz tubul epitelindeki yassılaşma Resim 3 te görülmektedir.

Tüm çalışma gruplarında epitel yassılaşmasının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel dağılımı Tablo 73 te verilmiştir.

Bu verilere göre her iki çalışmada da I-II ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık yoktur. Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında farklılık vardır.



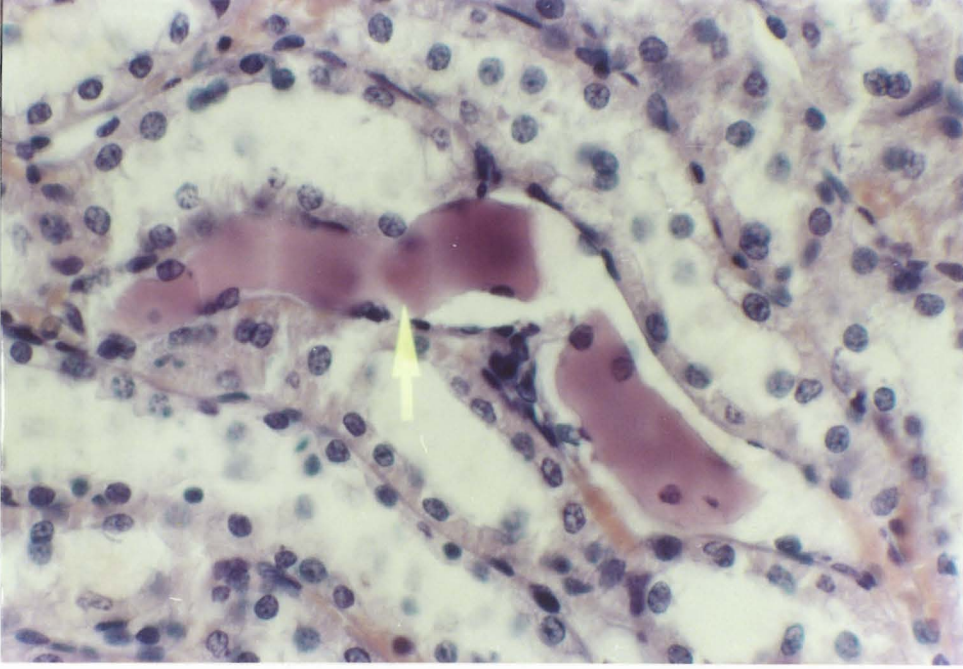
Resim 3. Epitel yassılaşmasına bir rnek.

Tablo 73: Tübül epitel yassılaşmasının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	4	1		4	4	3		4
Hafif	8	11	12	4	4	5	12	4
Orta								
şiddetli								
χ^2_f	A	A	B	A	A	A	B	A
P	0.3883	0.0578	0.0144	-	0.69	0.5	0.01	-
	>0.05	>0.05	<0.05	-	>0.05	>0.05	<0.05	-

IV. Eozinofilik Madde Birikimi:

Her iki çalışmada da tubul lümenlerinde eozinofilik madde bulunmuştur (Resim 4).



Resim 4: Tubul lümeninde eozinofilik madde birikimi.

Her iki çalışmada da tubul lümeninde eozinofilik madde birikmesinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 74 de verilmiştir.

Bu verilere göre her iki çalışmada da I-II ve kontrol grupları arasında fark yoktur. Gentamisin grubu ile tüm gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır.

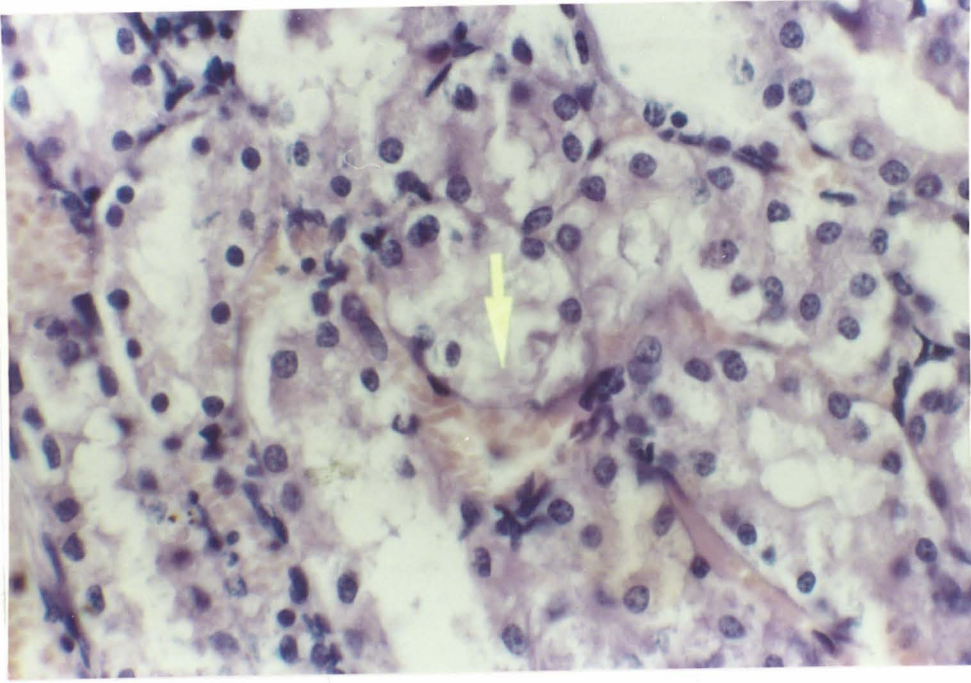
Tablo 74: Tubul lümeninde eozinofilik madde birikmesinin gruplara göre dağılımı ve istatistiksel değerlendirilmesi.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	9	9	6	8	8	5	6	8
Hafif	2	3	6			3	6	
Orta	1							
Şiddetli								
χ^2	A	A	B	A	A	A	B	A
χ^2	0.193	0.193	0.0238	-	0.1	0.1	0.0238	-
P	>0.05	>0.05	<0.05	-	>0.05	>0.05	<0.05	-

V. Nekrotik Artık ve Proteinöz Materyal:

Tubul lümeninde rastladığımız nekrotik artık ve proteinöz materyalin mikroskopik görünümü Resim 5 te, gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 75 te verilmiştir.

Bu verilere göre tüm çalışma grupları arasında istatistiksel farklılık yoktur.



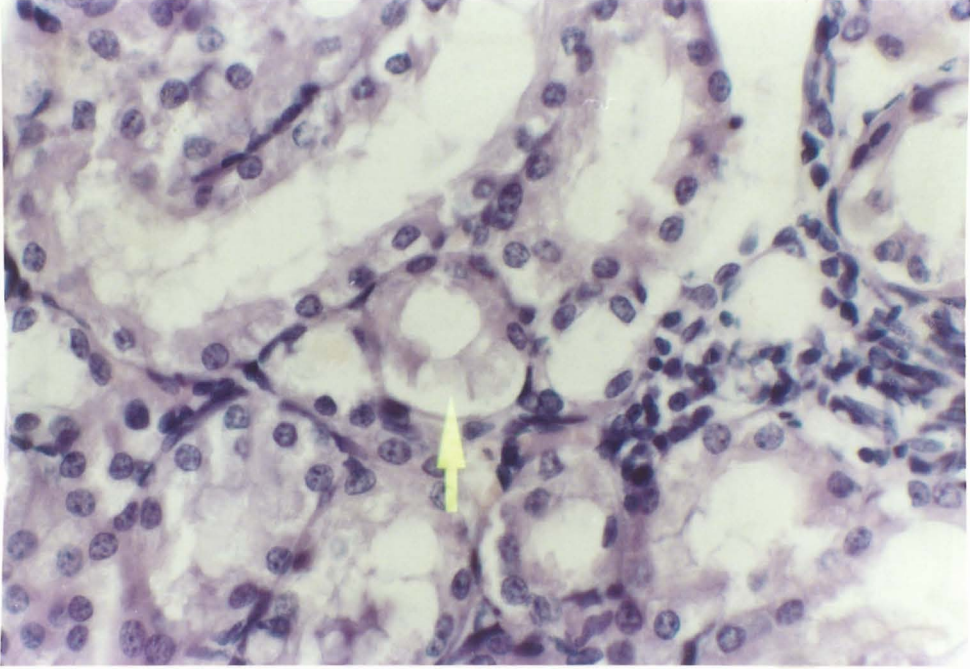
Resim 5: Tübül lümeninde nekrotik artık ve prote-
inöz materyal.

Tablo 75: Epitel nekrozunun gruplara göre dağılı-
mı ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	4	2	1	4	4	2	1	4
Hafif	8	10	11	4	4	6	11	4
Orta								
Şiddetli								
	A	A	A	A	A	A	A	A
χ^2 f	0.5	0.1373	0.0578	-	0.69	0.03	0.06	-
P	>0.05	>0.05	>0.05	-	>0.05	>0.05	>0.05	-

VI: Nekroz:

Daha çok proximal tubul hücrelerinde gözlediğimiz epitel nekrozunu mikroskopik olarak resim 6 da, gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 76 da verilmiştir.



Resim 6: Proximal tubul epitelinde nekroz.

Bu verilere göre her iki çalışmada da A_I-B_I ve kontrol grupları arasında fark yoktur. $A_{II}-B_{II}$ ve gentaş misin gruplarıyla diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık vardır.

Tablo 76: Proximal tubullerde gözlediğimiz epitel nekrozunun gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	7	2	1	8	5	1	1	8
Hafif	5	10	11		3	7	11	
Orta								
Şiddetli								
χ^2_f	A	B	B	A	A	B	B	A
	0.535	0.0004	0.0001	-	0.1	0.0007	0.0001	-
P	>0.05	<0.001	<0.001	-	>0.05	<0.001	<0.001	-

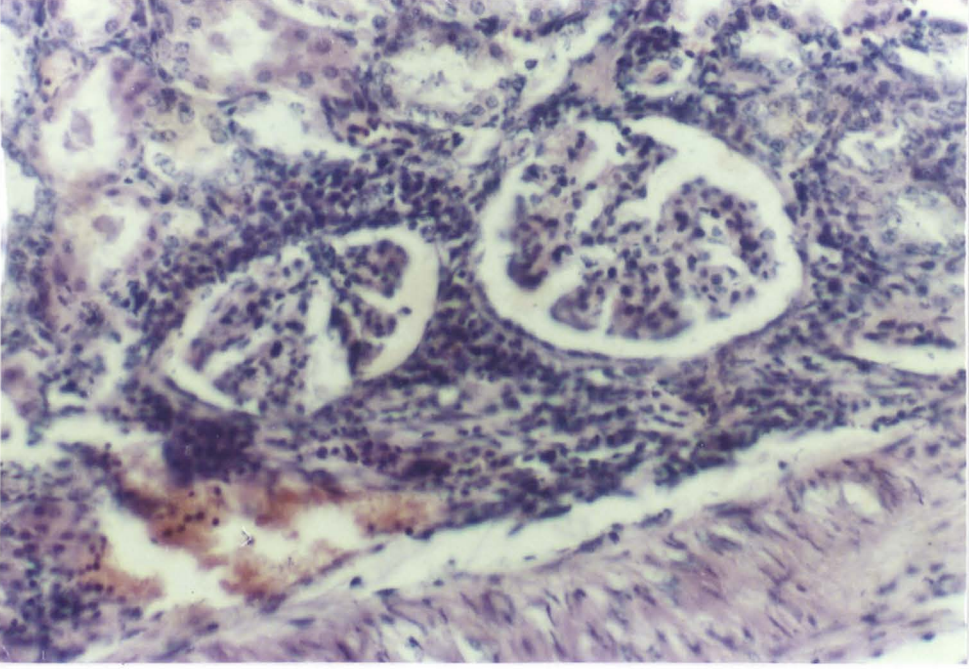
VII. Fibrozis:

Her iki çalışmada da hiç bir sıçanda fibrozise rastlamadık.

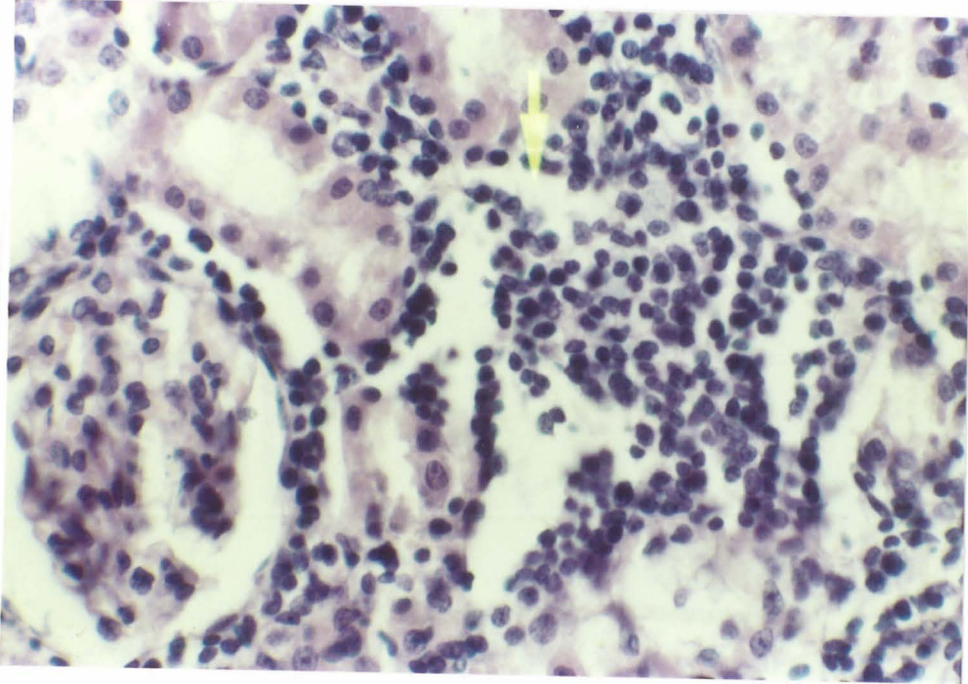
VIII. Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu:

Bazı sıçanlarda yaygın olarak gözlediğimiz periglomerüller (Resim 7) ve peritubuler (Resim 8) mononükleer hücre infiltrasyonunun gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 77 de verilmiştir.

Bu verilere göre nitrendipin çalışmasında A_I-A_{II} gruplarıyla diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık vardır.



Resim 7: Periglomerüler mononükleer hücre infiltrasyonu.



Resim 8: Peritubuler mononükleer hücre infiltrasyonu.

Tablo 77: Mononükleer hücre infiltrasyonunun gruplara göre görünümü ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	2	2	7	4	6	2	7	4
Hafif	4	4	5	4	2	6	5	4
Orta	1	1						
Şiddetli	5	5						
χ^2_f	B	B	A	A	A	A	A	A
	0.02381	0.0238	1	-	0.7154	0.066	0.5303	-
P	<0.05	<0.05	>0.05	-	>0.05	>0.05	<0.05	-

IX. Bowman Kapsül Mesafesinin Daralması:

Bazı glomerüllerde görülen bowman kapsül mesafesinin daralmasının gruplara göre dağılımı Tablo 78 de verilmiştir.

Bu verilere göre her iki çalışmada da A_I-A_{II}-B_I-B_{II} ve kontrol grupları arasında istatistiksel farklılık yoktur. Gentamisin grubuyla istatistiksel farklılık gözlenmiştir.

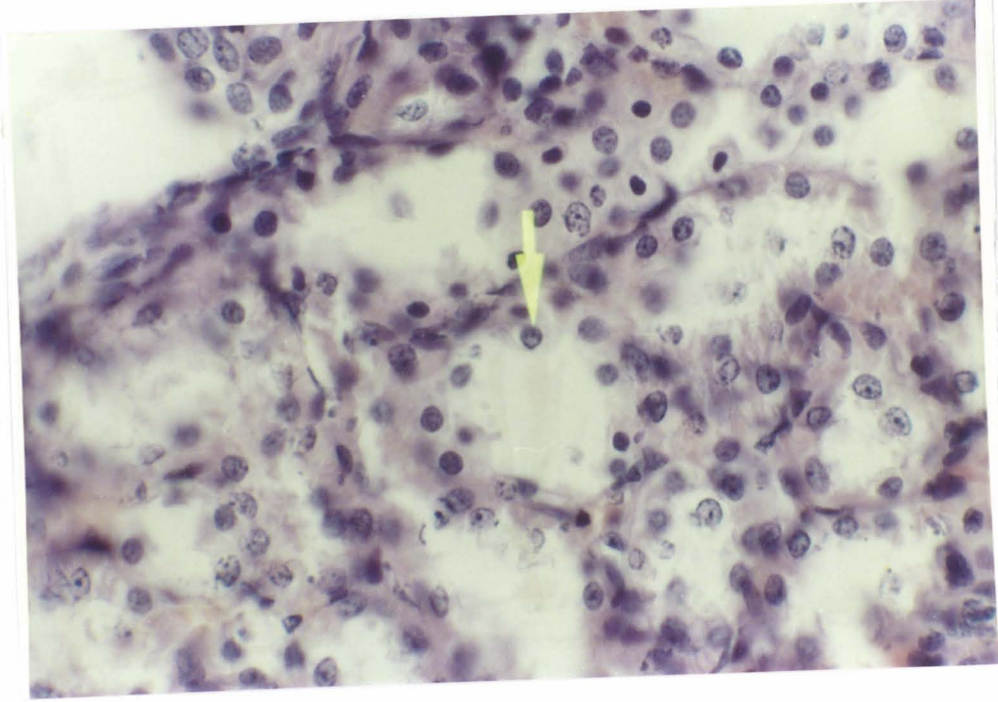
Tablo 78: Bowman kapsül mesafesinin gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	11	10	6	8	8	7	6	8
Hafif	1	2	5			1	5	
Orta			1				1	
Şiddetli								
χ^2_f	A 0.6	A 0.3474	B 0.0238	A -	A 1	A 0.5	B 0.0238	A -
P	>0.05	>0.05	<0.05	-	>0.05	>0.05	<0.05	-

X. Proximal Tubul Degenerasyonu:

Proximal tubul degenerasyonu (Resim 9) nın gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 79 da verilmiştir.

Bu verilere göre her iki çalışmada da A_I-B_I ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark yoktur. A_{II}-B_{II}-gentamisin gruplarıyla diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık vardır.



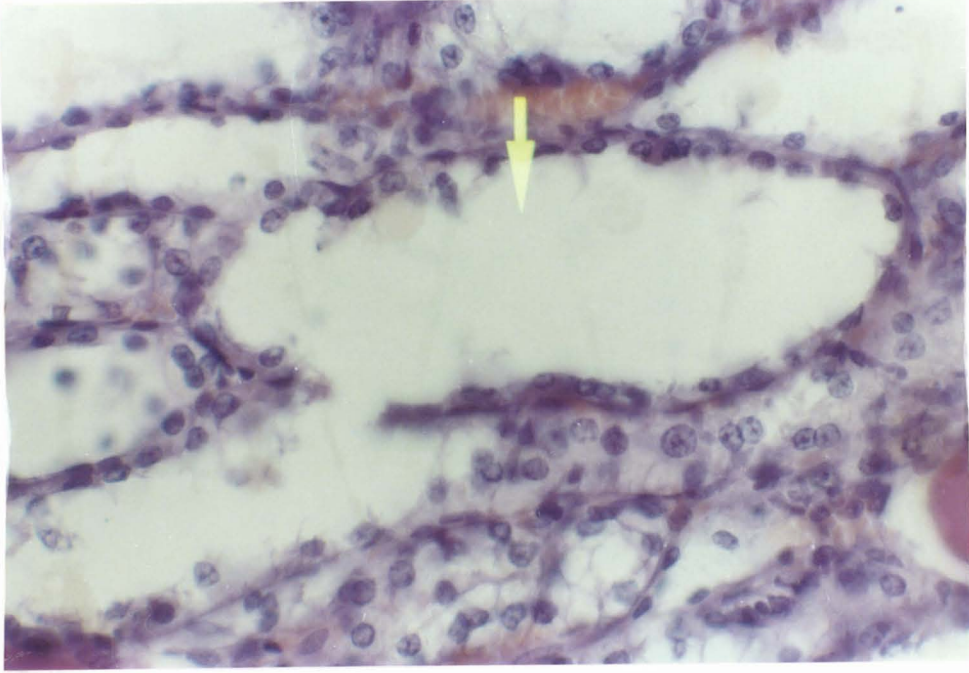
Resim 9: Proximal tubul degenerasyonu.

Tablo 79: Proximal tubul degenerasyonunun gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİCARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok				1				1
Hafif	11	4		7	6	1		7
Orta		4	1		2	6	1	
Şiddetli	1	4	11			1	11	
	A	B	B	A	A	B	B	A
χ^2_f	0.4	0.003	0.000	-	0.2333	0.0007	0.000	-
P	-	-	-	-	>0.05	<0.001	<0.001	-

XI. Proximal Tubullerde Dilatasyon:

Proximal tubul lümeninde dilatasyonun (Resim 10) gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 80 de gösterilmiştir.



Resim 10. Proximal tübül dilatasyonu.

Bu verilere göre her iki çalışmada da A_I - B_I ve kontrol grupları arasında fark yoktur. Nitrendipin çalışmasında A_{II} ve gentamisin gruplarıyla diğer gruplar arasında fark gözlemlendi. Nikardipin çalışmasında B_{II} grubu ile fark yok, gentamisin grubu ile istatistiksel farklılık gözlemlenmiştir.

Tablo 80: Proximal tübül dilatasyonunun gruplara dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması.

	NİTRENDİPİN				NİKARDİPİN			
	A _I	A _{II}	Genta misin	Kont rol	B _I	B _{II}	Genta misin	Kont rol
Yok	1			5	2			5
Hafif	9	1	1	3	5	5	1	3
Orta	2	11	11		1	3	11	
Şiddetli								
	A	B	B	A	A	A	B	A
χ^2	0.3474	0.0001	0.0001	-	0.0707	0.1	0.0000	-
P	>0.05	<0.0001	<0.0001	-	>0.05	>0.05	<0.001	-

Nitrendipin ve nikardipin çalışmalarında aynı doz Ca kanal blokleri verilen A_I-B_I gruplarıyla, A_{II}-B_{II} grupları kendi aralarında istatistiksel karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu istatistiksel karşılaştırma Tablo 81 de verilmiştir.

Tablo 81: Aynı doz Ca kanal blokeri alan grupların histopatolojik bulgularına göre istatistiksel karşılaştırılması

	$A_I - B_I$		$A_{II} - B_{II}$	
Konjesyon	$x^2 f=0.2049$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.6561$	$p > 0.05$
Bombeleşme	$x^2 f=0.75$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.3$	$p > 0.05$
Epitel yassılaşması	$x^2 f=0.39$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.15$	$p > 0.05$
Lümen eozinofilik madde	$x^2 f=0.19$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.46$	$p > 0.05$
Nekrotik artık ve proteinöz materyal	$x^2 f=0.89$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.53$	$p > 0.05$
Nekroz	$x^2 f=0.6177$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.6561$	$p > 0.05$
Mononükleer hücre infiltrasyonu	$x^2 f=0.0238$	$p < 0.05$	$x^2 f=0.0238$	$p < 0.05$
Bowman kapsül mesafesinin daralması	$x^2 f=0.6$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.6$	$p > 0.05$
Proximal tübül dejenerasyonu	$x^2 f=0.3439$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.3065$	$p > 0.05$
Proximal tübül dilatasyonu	$x^2 f=0.2962$	$p > 0.05$	$x^2 f=0.6561$	$p > 0.05$

T A R T I Ő M A

Böbrekten kardiyak debinin 1/4 ü geçtiğinden ve ekskresyon görevi bulunduğundan diğer organlara göre bir kaç kat daha fazla toksit maddelerle karşı karşıya kalır. Renal tubul hücreleri; birçok ilaçlar, solventler, ağır metaller ve diğer exzogenöz ve endojenöz ürünlerin direk toksisiteleri için hedef organdır. Nefrotoksit akut böbrek yetmezliği genellikle reversibldir. Zamanın da tanımlanıp maruz kalmaktan kaçınılırsa önlenebilmektedir.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan aminoglikozitler (neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, streptomisin) böbrekler üzerine toksik etki yapmakta, akut böbrek yetmezliğine kadar giden nefrotoksik etki göstermektedir. Aminoglikozid dozu ile nefrotoksisite arasında genel bir ilişki vardır. Doz arttırıldıkça nefrotoksisite artar. İlaç alımından 5-10 gün sonra akut böbrek yetmezliği klinik olarak görülmeye başlar (1).

Aminoglikozid antibiyotiklerinin nefrotoksisitesi kısmi olarak biokimyasal ve elektrokimyasal yapılarına bağlıdır. Gentamisin 5 amino grubu olan bir polikatyonik molekül olarak, dolaşımda proteine çok az bağlanır ve glomerülden filtre olur. Tubuler lümende kıvrımlı proximal tüpten alınır ve burada depolanır. Yarılanma ömrü çok

uzundur. Proximal tüpte depolanma olayının sonucu olarak renal kortikal gentamisin düzeyi, plazma düzeyinin 100 katına geçebilir. Total renal gentamisin içeriğinin % 80 ni kortexte, % 20 si medullada bulunur.

Filtre olan gentamisinin % 40 ı proximal tüpte reabsorbe olur. Gentamisin için yüksek ve düşük afiniteli fosfolipid reseptörü fırçalı kenar membranında gösterilmiştir. Reabsorbsiyon olayındaki ilk basamak katyonik aminoglikozid ile anyonik fosfolipid reseptörü arasındaki reaksiyondur. Katyonik gentamisin elektrostatik olarak anyonik fosfotidilinositol 4.5 bifosfat ile bağlanmakta ve agonist reseptör etkileşmesine cevap olarak fosfotidil inositol 4.5 bifosfatın fosfolipaz-C hidrolizini önlemekte, böylece fosfotidil inositol zincirinin parçalanması aminoglikozid toksisitesinin membran patogenezinde rol oynamaktadır. Ortalama 10 dak da pinositoz ile gentamisin bir apikal vezikül içinde görülür. 1 saat sonra sekonder lizozomlar (sitosegrezomlar) görülür. Pinositoz, vezikül formasyonu ve transport enerji gerektiren olaylardır. Bunlar anoksi ve 2.4 dinitrofenol ile inhibe olurlar (12).

Fırçamsı kenar reseptörüne gentamisin bağlanması kompatatif olarak diğer aminoglikozidlerle inhibe olur ve bivalent kanyonlar Ca la inhibe olur. Bu gentamisin nefrotoksitesinde oral Ca yüklemenin koruyucu etkisini açıklayabilir. Reseptör yerinin biokimyasal yapısının deneysel diabetik mellitusta değişebileceği ileri sürülmüştür. Bu şekilde böbrek yaralanmasına karşı koruyucu etki sağlar. Gentamisin reseptörüyle etkileşmesi sıra-

sındaki lokal Ca afinitesine nitrendipin, nikardipinin etkisi tam olarak bilinmiyor, fakat aminoglikozidlerin hücre sel alımını azaltmasıyla açıklanabilir (12).

Aminoglikozid alımıyla meydana gelen nefrotoksisite biokimyasal ve patolojik değişikliklere neden olur. Bunların birbiriyle ilişkisi pek bilinmiyor. Gentamisin nefrotoksisitesinin düzenlenmesi çabaları arasında anjiotensin konverting enzim inhibisyonu vardır. Bu da böbrek hemodinamiğini ve fonksiyonunu iyileştirir, fakat histolojik korumu sağlamaz (70-72). Bu gözlemler histopatolojik yapı ve fonksiyon arasındaki uyumsuzluğu açıklar. Silva, C., Zaladek, Gil, F., Nascimento, G. yaptıkları çalışmada (9) GFR düşüşlerini (Gentamisin toksisitesindeki düşüşleri) glomerül ultrafiltrasyon katsayısındaki düşümlere bağlarlar. Bununla birlikte yaygın tubuler nekroz olduğunda bozulan tubuler bütünlüğün etkisine bağlı geri kaçma, tubuler geriye sızma ve obstrüksiyon söz konusudur (12). Nitrendipin ve nikardipin güçlü vazodilatörlerdir. Tubullerin tubül hücre sine alımının azaltmasıyla veya tubuler hücre içinde yıkıcı etkisini önlediği düşünülüyor.

Gentamisin proximal tubulde sitosegrezomlar içinde sekestre olur ve ayrıca önemli derecede mitokondriyal yaralanmaya neden olur. İçteki mitokondriyal membranda Mg ile kontrollü iyonik permialiteyle etkileşir ve sonuç olarak oksidatif fosfolizasyonun kısmi olarak bozar. Ayrıca lizozomal disfonksiyon sellüler hasarda önemlidir, bu da gentamisin alımı sonucudur. Gentamisinin büyük lizozomlardaki sekestrasyonu ve bu sitosegrezomların nisbe-

ten sabit oluşu hücrenin normal lizozomal fonksiyonunun bozulduğunu düşündürüyor (12).

Gaudio, K.M., Siegel, N.J. aminoglikozid nefrotoksisitesinde idrar üre değerinde azalma olduğunu, bu azalmanın nedeninin tubuler reabsorbsiyona uğramayan üre gibi maddelerin tubuler epitel harabiyetine bağlı ortaya çıkan geri sızmaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (93). Bizde yaptığımız çalışmada 24 saatlik idrarda BUN değerini gentamisin verdiğimiz grupta kontrol grubuna göre idrar BUN ekskresyonunda bir azalma olduğunu gözledik. Bunun yanında A_I ve B_I gruplarında idrar BUN ekskresyonu daha iyiydi. Bu idrar BUN ekskresyonundaki azalma A_{II} ve B_{II} gruplarında daha belirgin olmasına rağmen, gentamisin grubuna göre daha fazladır. İdrar BUN değerine göre nitrendipin ve nikardipin grupları arasında fark gözlemedik (Grafik 1).

Çalışmamızda idrar kreatinin değerleri incelendiğinde kontrol grubu ile A_I ve B_I grupları arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile A_{II}-B_{II} arasında önemli düzeyde farklılık vardır ($p < 0.01$). Gentamisin ve kontrol grubu arasında ileri düzeyde istatistiksel fark vardır ($p < 0.001$). Ortalama değerlere bakıldığında idrar kreatinin değerinin giderek düştüğü, gentamisin grubunda en düşük değerde olduğu görülmektedir. Bu da plazma kreatinin değerindeki artışla uyum göstermektedir. İdrar kreatinin değerlerine göre nitrendipin ve nikardipin arasında fark bulamadık (Grafik 2).

Coimbra, T.M., Lachat, J.J. nin yaptığı araştırmada gentamisin proteinüriyi arttırdığını göstermişlerdir (22). Biz de yaptığımız çalışmada gentamisin grubunda proteinürinin arttığını gözledik. Çalışmamızda idrar total protein değerinde A_I-B_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark bulamadık. Ancak yüksek dozda Ca kanal blokerleri verildiğinde ($A_{II}-B_{II}$ gruplarında) kontrol grubuna göre idrar total protein miktarında artış gözledik. Gentamisin grubunda ise en fazla proteinüriyi gözledik. Gentamisin verildiğinde proteinlerin tubuler reabsorbsiyonunun azalmasına bağlı idrar proteinlerinde azalma olmaktadır. Nitrendipin ve nikardipin vererek proteinüriyi azaltıcı etkisini gözledik. Nitrendipin ve nikardipin arasında fark bulamadık (Grafik 3).

Sambhi, M.P. (69), Chaignon, M., Bellet, M., Lucsko, M., Rapoud, C., Guedon, J. (83), Baky, S.H. (88), Johns, E.J., Manitius, J. (94) yaptıkları çalışmalarda nitrendipin ve nikardipinin proximal tubuler bölgelerde Na reabsorbsiyonunun azalmasına bağlı Na ekskresyonunda artış olduğunu göstermişlerdir. Bizde çalışmamızda bu çalışmalara benzer olarak Na ekskresyonunda artış tesbit ettik. Çalışmamızda gentamisin grubunda Na ekskresyonunda azalma tesbit ettik. $A_I-B_I-A_{II}$ ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark gözlemedik. B_{II} grubunda kontrol grubuna göre daha fazla Na ekskresyonu gözledik. Ortalama değerlere baktığımızda nitrendipin ve nikardipin gruplarında Na ekskresyonunda artış saptadık (Grafik 4). Nitrendipin ve nikardipin arasında (A_I-B_I) düşük dozlarında fark bulamadık. Ancak B_{II} grubunda Na ekskresyonunda daha fazla Na ekskresyonu gözledik.

Akut tubuler yetmezlik geliştiği zaman idrar dansitesi 1010 un altına inmektedir (1,29,31). Çalışmamızda idrar dansitelerini incelediğimiz zaman idrar dansitesini benzer olarak düşük bulduk. A_I-B_I ve kontrol grubu arasında farklılık yoktu. Kontrol grubu ile $A_{II}-B_{II}$ grupları arasında önemli derecede, gentamisin grubu ile ileri derecede farklılık saptadık. Gruplar arasında ortalama idrar dansiteleri incelendiğinde gentamisin grubuna doğru idrar dansitelerinde düşme gözledik, ancak çalışmamızda nitrendipin ve nikardipinin idrar dansitelerini normal seviyelerde tuttuğunu gördük. Her iki Ca antagonisti arasında fark gözlemedik (Grafik 5).

Renal yetmezliğin göstergelerinden biri de idrar atılımının azalmasıdır. 24 saatlik idrar volümü böbreğin fonksiyonu hakkında kabaca bir fikir vermektedir. Çünkü idrar miktarı GFR ve tubuler reabsorbsiyonun iyi bir göstergesidir. Sambhi, M.P. (69), Haberle, D.A., Kawata, T., Davis, J.M. (72), Lee, S.M., Pattison, M.E., Michael, U. F. (8), Baky, S.H. (88), Williams ve Donaldson (95) yaptıkları çalışmalarda nitrendipin ve nikardipinin direkt renal tubullere etki yaparak su ekskresyonunu arttırdığını ve diürez etki gösterdiklerini göstermişlerdir. Bizde çalışmamızda benzer etkiye rastladık. Çalışmamızda gentamisin grubunda idrar atılımında azalma olmasına rağmen, $A_I-A_{II}-B_I-B_{II}$ ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark gözlemedik (Grafik 6).

Gaudio, K.M., Siegel, N.J. akut böbrek yetmezliğinde BUN artış nedeninin yalnızca glomerüler filtrasyonun azalmasına bağlı olmayıp, aynı zamanda tubuler epitel hasarlılığı sonucu ortaya çıkan, normalde tubuler reabsorbsiyona uğramayan üre gibi maddelerin geri sızmasına bağı-

lı olduğunu belirtmişlerdir (93). Rose, H. , Philipson, J. nin yaptıkları çalışmada iskemik akut böbrek yetmezliği oluşturulup, nitrendipinle tedavi ettiklerinde serum BUN değerinin yükselmesini önlemişlerdir (68). Bizde buna benzer etki olarak nitrendipin ve nikardipinin düşük dozlarında serum BUN değerinin yükselmesini önledik. Yüksek doz nitrendipin ve nikardipin verildiğinde kısmen BUN yükselmesini önlediğini gösterdik. Çalışmamızda serum BUN değerleri A_I - B_I ve kontrol grubunda istatistiksel fark göstermedi. Gentamisin verilen grupta en yüksek değerde gözledik. A_{II} - B_{II} gruplarında da serum BUN değerlerinde bir miktar artış gözledik. Nitrendipin ve nikardipin arasında fark gözlemedik (Grafik 7).

Gaudio, K.M., Siegel, N.J. gentamisin nefrotoksitesine bağlı serum kreatinin düzeyinde artış gözlendiğini, plazma kreatinin düzeyindeki yükselmenin üre atılımında olduğu gibi yalnız glomerüler filtrasyon azalmasına bağlı olmayıp, tubuler hücre harabiyetiyle oluşan tubuler geri sızmaya bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (93). Zira kreatinin normalde tubuler reabsorbsiyonuna uğramazken peritubuler mesafeye ve hatta plazmaya geçebilmektedir. Rose, H., Philipson, J. nin çalışmalarında da nit-

rendipinin tedavisiyle serum kreatinin artışı önlenmiştir (68). Bizde çalışmamızda buna benzer olarak nitrendipin ve nikardipini vererek, bu artışı önlediğini gözledik. Çalışmamızda plazma kreatinin değerlerine göre A_I-B_I ve kontrol grubu arasında farklılık yoktu. Ancak $A_{II}-B_{II}$ gruplarıyla kontrol grubu arasında önemli düzeyde farklılık saptadık. Gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri derecede fark gözledik. Plazma kreatininin grup ortalamalarına göre nitrendipin ve nikardipin düşük dozda verilmekle serum kreatinin değerindeki artışı önlemiş, yüksek dozlarda ise kısmen önlemiştir. Nitrendipin ve nikardipin arasında fark gözlemedik (Grafik 8).

Johns, E.J., Manitius, J. yaptıkları çalışmada nitrendipinin direk Ca un tubuler reabsorbsiyonunu önleyerek Ca ekskresyonunu arttırdığını göstermişlerdir (96). Ancak biz çalışmamızda böyle bir sonuç bulamadık. Yaptığımız çalışmamızda plazma Ca değerleri incelendiğinde $A_I-A_{II}-B_I-B_{II}$ ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark gözlemedik. Gentamisin grubu ile istatistiksel fark gördük, ancak gentamisin grubundaki Ca düzeyi normale yakın değerlerdeydi (Grafik 9).

Plazma P düzeyleri incelendiğinde gentamisin grubunda kontrol grubuna göre, kendi çalışmamızda yükselme gözledik. Nitrendipin ve nikardipin düşük dozlarında P yükselmesini önlemiştir. Yüksek dozlarında verildiğinde kısmen P yükselmesini önlediğini gözledik. Çalışmamızda nitrendipin ve nikardipin arasında serum P düzeyine etkileri açısından bir fark bulamadık (Grafik 10).

Saruta, T. yaptığı çalışmada serum Na düzeyinin nitrendipin alımıyla değişmediğini göstermişti (76). Biz de yaptığımız çalışmada benzer etki saptadık. Serum Na düzeyi tüm gruplarda istatistiksel farklılık göstermemiştir.

Serum K düzeyinin Brenner, B.M. (1) akut böbrek yetmezliğinde K kaybının azalmasına bağlı olarak arttığını belirtmektedir. Nitrendipin ve nikardipin vererek bu yükselmeyi önlediğini gördük. Çalışmamızda A_I-A_{II}-B_I B_{II} ve kontrol grubu arasında serum K değerlerine göre istatistiksel fark gözlemedik. Ancak gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık saptadık. Her iki Ca kanal blokeri arasında fark gözlemedik.

Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kriterlerimizden biri olarak kreatinin klirensini kullandık. Çeşitli çalışmalarda GFR değerlendirilmesi yapılmıştır. Silva, V.L., Gil, F.Z., Nascimento, G. (9) gentamisinin GFR yi azalttığını göstermiştir. Haberle, D.A., Kawato, T., Davis, J.M. (72), Chaignon, M., Bellet, M., Lucsko, M., Rapoud, C., Guedon, J. (83), Sever, P. S. (97), nitrendipin ve nikardipinin GFR yi değiştirmedini, Lee, S.M., Pattison, M.E., Michael, U.F. (8), Lee, S.M., Michael, U.F. (12), Baky, S.H. (88) yaptıkları çalışmalarda nitrendipin ve nikardipinin GFR yi arttırdığını bulmuşlardır. Biz GFR değerlendirilmesi için kreatinin klirensini kullandık. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalardaki (8,12,75,88) sonuçlara benzer olarak GFR de nitrendipin ve nikardipin kullanarak artışı gözledik. Çalışmamızda gruplar arasındaki kreatinin klerensi incelendiğinde nitrendipin ve nikardipinin düşük dozla-

rında gentamisinin nefrotoksisitesini önlediğini saptadık. Yüksek dozda verildiğinde kısmen önlediğini tesbit ettik. Nitrendipin ve nikardipin arasında fark gözlemedik (Grafik 11).

Renal failure indexine göre gruplar incelendiğinde grup ortalamalarına göre gentamisin grubuna doğru RFI de artma olduğu gözlemlendi. A_I-B_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel farklılık gözlemedik. $A_{II}-B_{II}$ ile kontrol grubu arasında önemli derecede, gentamisin grubu ile kontrol grubu arasında ileri düzeyde istatistiksel farklılık gözledik. Çalışmamızda nitrendipin ve nikardipin arasında fark gözlemedik (Grafik 12).

Fraksiyonel Na ekskresyonunu incelediğimizde RFI ne benzer sonuçlar bulduk. A_I-B_I ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark gözlemedik. Nitrendipin ve nikardipin arasında fark yoktu (Grafik 13).

Silva, C., Gil, F.Z. (9) nin yaptıkları deneysel aminoglikozid nefrotoksisitesinde Ucr/Pcr oranında düşme gözlemiştir. Bizde buna benzer sonuç bulduk. Çalışmamızda gentamisin grubunda ileri derecede düşme saptadık. Çalışmamızda nitrendipin ve nikardipin düşük dozlarında bu düşmeyi önlediğini, yüksek dozlarında ise kısmen önlediğini saptadık. Nitrendipin ve nikardipin arasında fark gözlemedik (Grafik 14).

U BUN/P BUN değerlerini akut tubuler nekrozda 3 ün altında, normalde 8 in üstünde bekleriz (1,29). Kendi çalışmamızda kontrol grubunda 11.68 olarak, gentamisin grubunda 2.17 bularak bunu gösterdik. A_I-B_I gruplarında

8 in üstünde gözleyerek nefrotoksisiteyi önlediğini gördük. A_{II}-B_{II} grupları kısmen önlemiştir. Nitrendipin ve nikardipin arasında farklılık gözlemedik (Grafik 15).

Çalışmamızda BUN(Kreatinin oranlarını incelediğimiz zaman A_I-A_{II}-B_I-B_{II} ve kontrol grubu arasında farklılık gözlemedik. Gentamisin grubu ile istatistiksel farklılık gözledik. Her iki Ca kanal blokeri arasında farklılık yoktu (Grafik 16).

Çalışmalarımızda nefrektomi materyallerinin mikroskopik incelenmesinde şu histopatolojik bulgulara rastladık:

- Medullar bölgede belirgin olan konjesyon bulgusu gentamisin grubunda daha belirgin olarak gözlemlendi. (Resim 1). Kontrol grubu ile A_I-A_{II}-B_I grupları arasında fark gözlemedik. Ancak B_{II} grubunda daha fazla konjesyon gözlemlendi ve kontrol grubuna göre istatistiksel farklılık bulundu. Düşük doz nitrendipin ve nikardipinin konjesyonu azalttığı, aralarında fark olmadığı, yüksek doz nitrendipinin etkili olduğu, ancak nikardipinin konjesyonu önleyemediğini saptadık.

- Nergiz, Y. ve Bilgin, Y. (21) nin yaptıkları çalışmada bazı proximal ve distal tubül epitel hücrelerinin lümenine doğru bombeleştiğini gözlemişlerdir. Bizde gentamisin grubunda benzer histopatolojik bulguyu bulduk. Nitrendipin ve nikardipin vererek bu histopatolojik bulgunun oluşmadığını gözledik. Ca kanal blokerleri arasında fark bulamadık.

Nergiz, Y., Bilgin, Y. (21) sıçanlara gentamisin

vererek fırçalı kenarın kaybolması ve proximal tubül hücrelerinin yassılaşması, tubül lümenlerinde eozinofilik materyali gözlediler. Lee, S.M. (12) yaptığı çalışmada nitrendipin vererek bu histopatolojik durumun oluşmasını önlediğini göstermişlerdir. Bizde buna benzer olarak yaptığımız çalışmada bu bulguyu gentamisin verdiğimiz grupta gözledik. Nitrendipin ve nikardipinin düşük, yüksek dozlarıyla bu bulgunun oluşmasını önledik.

Diğer bir histopatolojik bulgu proximal tubulusların düz segmentlerinde daha belirgin olmak üzere bazı toplayıcı kanallarda da gözlenen piknotik nüveli dökmüş epitel hücreleri ile proteinöz materyaldir. Lee, S. M, Michael, U. (12) yaptıkları çalışmada nitrendipin vererek bu etkiyi önlemelerine rağmen, biz yaptığımız çalışmada gruplar arasında fark gözlemedik.

Gentamisin grubunda daha fazla gözlediğimiz proximal tubüllerin epitel hücrelerinde nekroza rastladık. Mandal, A.K. (20), Hettendorf, G.H., Gordon, L.L. (6), Lee, S.M., Michael, U.F. (12), Lee, S.M., Pattison, M.E. (13) yaptıkları çalışmalarda bu histopatolojik bulguyu göstermişlerdir. Bizde yaptığımız çalışmada gentamisin grubunda daha çok rastladığımız tubuler nekrozu nitrendipin ve nikardipinin düşük dozlarıyla önlediğini ve kontrol grubuyla benzer duruma getirdiğini gösterdik. Nitrendipin ve nikardipinin yüksek dozda kullanımı tubuler hücre nekrozunu önleyememektedir.

Hottendorf, G.H., Gordon, L.L.(6) uzun süreli gentamisin kullanarak fibrozis oluşturmuşlardır. Biz çalış-

mamızda kısa süreli (12 gün) gentamisin verdiğimizden dolayı hiç bir grupta fibrozise rastlamadık.

Hottendorf, G.H., Gordon, L.L. (6), Lee, S.M., Michael, U.F. (12), Lee, S.M., Marilyn, E.P. (13) yaptıkları çalışmalarda gentamisin nefrotoksisitesinde çoğu lenfosit olmak üzere periglomerüler ve peritubuler monoşükleer hücre infiltrasyonlarını gözlemişlerdir. Lee, S. M., Michael, U.F. (12) aynı çalışmalarında nitrendipin verdikleri grupta bir mononükleer hücre infiltrasyonunun azaldığını saptamışlardır. Biz nitrendipin verdiğimiz grupta mononükleer hücre infiltrasyonunda artma gözledik. Nikardipin verdiğimiz grupta ise artma gözlemedik. Nitrendipin grubunda bu artmanın nedeni mast hücrelerinden histamin açığa çıkararak oluşturduğu reaksiyon sonucu olabilir.

Nergiz, Y., Bilgin, Y. (21) yaptıkları çalışmada gentamisin verdikleri sıçanlarda bowman kapsül mesafesinin daraldığını saptamışlardır. Bizde buna benzer olarak gentamisin grubunda bowman kapsül mesafesinde daralma gözledik. Nitrendipin ve nikardipin gruplarında bu histopatolojik bulgunun oluşmadığını gözledik.

Brezis, M., Rosen, S., Epstein, F.H. (1), Hattendorf, G.H., Gordon, L.L. (6), Lee, S.M., Marilyn, E.P. (13) gentamisin nefrotoksisitesinde bazı tübül lümenlerinin ortadan kalktığını, hatta kortexteki tübüller degenerasyonun normal böbrek yapısını tanımayacak duruma getirdiğini belirtmişlerdir. Bizde gentamisin grubunda bu histopatolojik bulguyu saptadık. Nitrendipin ve nikardipin düşük dozda vererek bu histopatolojik bulgunun önlendiğini göster-

dik. Yüksek dozda verilen nitrendipin ve nikardipinin yararı gözlenmedi.

Brezis, M., Rosen, S., Epstein, F.H. (1), Lee, S. M., Michael, U.F. (12), Nergiz, Y., Bilgin, Y. (21) gentamisin nefrotoksisitesinde proximal tubul dilatasyonunun oluştuğunu belirtmişlerdir. Bizde yaptığımız çalışmada buna benzer olarak gentamisin grubunda proximal tubul dilatasyonunu gözledik. Nitrendipin ve nikardipin düşük dozda vererek bu etkinin önlendiğini gösterdik. Yüksek dozda verilen nitrendipinin yararının olmadığını tespit ettik.

Deray, G., Dubois, M., Beaufils, H., Cacoub, P., Aneuar, M., Jaudon, M.C., Baumelou, A., Jauanneau, C., Jacobs, C. (98) sıçanlarda cisplatinle oluşturdukları deneysel akut tubuler nekrozda; nefedipini yüksek dozda verdiklerinde gentamisine göre daha ağır laboratuvar ve histopatolojik neticeler göstermişlerdir. Lee, S.M., Pattison, M.E. (8), Lee, S.M., Marilyn, E.P. (13), gentamisin nefrotoksisitesine karşı nitrendipini düşük ve yüksek dozda kullandıklarında, düşük dozda laboratuvar ve histopatolojik olarak düzelme rastlamalarına rağmen nitrendipinin yüksek dozunda kısmen düzelme gözlemişlerdir. Bu araştırmacılar Ca kanal blokerlerinin yüksek dozda verildiklerinde kan basıncını çok fazla düşürmelerine bağlı olarak böbrek kan akımının azaldığını ve bunun sonucunda GFR de azalma meydana gelmesi sonucu, akut böbrek yetmezliğinde koruyucu etkisinin zayıfladığını ileri sürmüşlerdir. Bizde çalışmamızda Lee, S.M., Marilyn, E.P. nin çalışmalarına uygun olarak nitrendipin ve nikardipinin yüksek dozda verdiğimizde etkisinin kısmen azaldığı-

nı gözledik. Yüksek dozda nitrendipin ve nikardipinin etkisinin azalmasının nedeni olarak bu araştırmacıların ileri sürdüğü gibi yüksek dozda, kan basıncının ileri derecede düşmesine bağlı GFR de azalma meydana gelebilir.

Ayrıca yüksek doz nitrendipin ve nikardipin alınımı sonucu fazla renin salgılanmasına bağlı angiotensin II artar ve efferent vazokonstriksiyon meydana gelir. Bunun sonucunda pre-postglomerüler rezistans artarak GFR de azalma meydana gelmiş olabilir.

Deneyssel çalışmamızda gentamisin vererek akut böbrek yetmezliğini laboratuvar ve histopatolojik olarak gösterdik. Bu oluşturduğumuz akut böbrek yetmezliğinin laboratuvar, histopatolojik değişikliklerini düşük doz nitrendipin ve nikardipin vererek düzelttik. Yüksek doz nitrendipin ve nikardipin verdiğimizde kısmen iyileşme gözledik. Çalışmamızda her iki Ca kanal blokeri arasında önemli bir fark görmedik.

S O N U Ç

Gentamisin 40 mg/kg/gün dozunda sıçanlara verilerek deneysel olarak oluşturulan akut böbrek yetmezliğine nitrendipin ve nikardipin düşük (10 mg/kg/gün) ve yüksek (30 mg/kg/gün) dozda verilerek etkisi araştırıldı. Gentamisin deney hayvanlarına 12 gün süreyle, nitrendipin ve nikardipin gentamisinden 3 gün önce başlayarak toplam 15 gün süreyle verildi. Çalışma sonrası idrar, kan örnekleri alınıp, biokimyasal ve böbrek kesitleri yapılarak histopatolojik incelemeleri yapıldı. Elde edilen bulgular istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

I- Laboratuvar Bulguları

1. İdrar BUN değerlerine göre; nitrendipin ve nikardipinin düşük dozlarının gentamisin grubuna göre kısmen etkili olduğu, yüksek dozlarının daha az etkili olduğu gözlemlendi.

2. İdrar kreatinin değerlerine göre; A_I-B_I ve kontrol grubu arasında fark gözlenmedi. A_{II}-B_{II} ve kontrol grubu arasında önemli derecede, gentamisin ve kontrol grubu arasında ileri derecede farklılık tesbit edildi. Her iki Ca kanal blokerinin idrar kreatinin değerini koruduğu gözlemlendi.

3. Gentamisin grubunda proteinürinin arttığı, nikardipin ve nitrendipinin düşük dozlarında idrar protein artışını önlediği ve kontrol grubuna yakın tuttuğu, yüksek dozlarda ise kısmen önlediği saptandı.

4. Gentamisin grubunda idrar Na, değerinin azaldığı diğer gruplarda değişmediği yani nitrendipin ve nikardipin Na diürezini sağladığı saptandı.

5. İdrar dansitesinin gentamisin grubunda 1006.5 e kadar düştüğünü, düşük dozda nitrendipin ve nikardipinin idrar dansitesini kontrole yakın tuttuğunu, yüksek dozlarda ise kısmen koruduğunu gözledik.

6. 24 saatlik idrar $A_I-B_I-A_{II}-B_{II}$ ve kontrol grubunda istatistiksel fark göstermedi. Gentamisin grubunda ise idrar volümünde azalma tesbit edildi.

7. Serum BUN düzeylerinin A_I-B_I grubunda yükselmediği, $A_{II}-B_{II}$ gruplarında nisbeten yükseldiği, gentamisin grubunda en fazla yükseldiği gözlemlendi.

8. Serum kreatinin değeri, BUN değerleriyle aynı sonucu gösterdi.

9. Serum Ca değeri gentamisin grubunda istatistiksel olarak düşme gösterdi. Diğer gruplarda farklılık gözlemedik.

10. Serum P düzeyinin düşük dozda nitrendipin ve nikardipin grupları ile kontrol grubunda farklılık göstermediği, yüksek dozda kısmen farklılık gösterdiği, gentamisin grubunda ise ileri düzeyde farklılık gösterdiği gözlemlendi.

11. Serum Na düzeyi tüm gruplarda aynıydı.

12. Serum K düzeyi sadece gentamisin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu.

13. Düşük dozda nitrendipin ve nikardipin kreatinin klirensini koruduğunu, yüksek dozda kısmen koruduğunu, gentamisin grubunda ise ileri derecede düştüğü gözlemlendi.

14. RFI lerine göre A_I-B_I ve kontrol grubu arasında fark yoktu. $A_{II}-B_{II}$ arasında önemli derecede, gentamisin grubuyla ileri derecede fark gözlemlendi.

15. FE Na değerleri RFI' i ile benzer bulundu.

16. Ucr/Fcr değerlerine göre A_I-B_I ve kontrol grubu arasında fark yoktu. $A_{II}-B_{II}$ arasında önemli derecede gentamisin grubuyla ileri derecede fark gözlemlendi.

17. U BUN/P BUN oranlarına göre tüm gruplar arasında kademeli olarak fark vardı. A_I-B_I grupları nisbeten kontrol grubuna yakın değerlerdedi.

18. BUN/Cr oranlarına göre gentamisin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel düşüş saptandı. Diğer gruplarda farklılık yoktu.

II- Histopatolojik Bulgular:

1. Gentamisin grubunda daha çok gözlenen konjesyonun $A_I-B_I-A_{II}$ gruplarında önlendiği gözlemlendi. B_{II} grubunda ise bu etki gözlenmedi.

2. Tubul epitelinin bombeleşmesi gentamisin grubunda daha fazlaydı. Diğer gruplar arasında fark yoktu.

3. Tubül epitel yassılaştığını gentamisin grubunda daha fazla gözledik. Diğer gruplar arasında fark bulunmadı.

4. Eozinofilik madde birikimi gentamisin grubunda daha fazla gözlemlendi. A_I-A_{II}-B_I-B_{II} ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

5. Tüm gruplarda aynı derecede nekrotik artık ve proteinöz materyal gözlemlendi.

6. Tubül epitel nekrozunu düşük doz nitrendipin, nikardipinin önlediğini, yüksek doz nitrendipin ve nikardipinin önleyemediğini gözledik.

7. Hiç bir grupta fibrozis gözlemedik.

8. Mononükleer hücre infiltrasyonunu A_I-A_{II} gruplarında daha fazla saptadık.

9. Gentamisin grubunda daha fazla gözlediğimiz bowman kapsül mesafesinin daralmasını, düşük ve yüksek dozda nitrendipin, nikardipin verilen gruplarda önlediğini saptadık. /

10. Gentamisin grubunda daha çok gözlediğimiz proximal tubül degenerasyonunu düşük doz nitrendipin ve nikardipini alanlarda daha az gördük. Yüksek doz nitrendipin ve nikardipin alanlarda azaltıcı etkisini gözlemedik.

11. Proximal tubül dilatasyonunu gentamisin grubunda ileri derecede saptadık. Düşük doz nitrendipin ve nikardipin alanlarda etkili olduğunu, yüksek doz alanlarda etkisinin olmadığını saptadık.

Bu bulgular gentamisinle oluşturulan akut böbrek yetmezliğinde, düşük doz nitrendipin ve nikardipin koruyucu olduğu, yüksek doz nitrendipinin ve nikardipinin daha az koruyucu olduğunu göstermektedir.

Nitrendipin ve nikardipin arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

Ö Z E T

Aminoglikozid nefrotoksisitesinde farmakokinetiğe ve doz ayarlamasına çok dikkat edilmesine rağmen yatan hastalarda önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda sıçanlarda gentamisine bağlı böbrek hasarı oluşturulup, nitrendipin ve nikardipinin etkisi çalışılmıştır. Böbrek hasarı oluşturmak için gentamisin 40 mg/kg/gün dozunda i.m olarak 12 gün süreyle albino sıçanlarına verildi. Nitrendipin ve nikardipin 10 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün dozlarında içme sularına karıştırılarak verildi. Çalışmamızda gentamisin tek başına idrar BUN, kreatinin, Na, dansite ve idrar volümünü düşürmekte, proteinüriyi artırmakta, serum BUN, kreatinin, P, K düzeylerini arttırmakta, serum Na düzeyini etkilememekte, Ca düzeyini düşürmektedir. Ayrıca Ccr, Ucr/Pcr, U BUN/P BUN, BUN/Cr oranlarını düşürmekte, RFI, FE Na değerlerini arttırmaktadır. Nitrendipin ve nikardipin verdiğimiz sıçanlarda düşük dozlarında gentamisinin bu etkilerini tamamen önlediğini, yüksek dozlarda kısmen önlediğini gözledik. Bu etkileri açısından nitrendipin ve nikardipin arasında fark görmedik.

Histopatolojik olarak sadece gentamisin alan grupta konjesyon, tubul epitelinde bombeleşme, tubul epitel hücrelerinin yassılaşması, tubul lümeninde eozinofilik

madde birikimi, tubul lümeninde nekrotik artık, protei-
nöz materyal, proximal tubul hücre nekrozu, mononükleer
hücre infiltrasyonu, bowman kapsül mesafesinin daralma-
sı, proximal tubul degenerasyonu, proximal tubullerde di-
latasyon bulgularını gözledik. Düşük dozda nitrendipin
ve nikardipin verildiğinde tüm bu histopatolojik durum-
ların azaldığını (sadece mononükleer hücre filtrasyonu
nitrendipin verilen grupta artmış olarak gözlemlendi), yük-
sek doz nitrendipin ve nikardipin verildiğinde kısmen bu
histopatolojik bulguların azaldığını gözledik.

Nitrendipin ve nikardipinin böbreği nefrotoksik ha-
rariyetten önemli derecede koruduğunu gösteren bu bul-
gular, literatür bilgileri ile karşılaştırılarak tartı-
şıldı.

K A Y N A K L A R

1. Brezis, M., Rose, S., Epstein, F.H.: Acute renal failure, Brenner, B.M., Rectur, F.C. (Ed.): The Kidney, W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 735-779, 1986.
2. Çağlar, Ş., Turgan, Ç., Yasavul, Ü.: Akut böbrek yetmezliği, Çağlar, Ş. (Ed.): Klinik Nefroloji, Medial Yayınları, Ankara, s. 141-55, 1986.
3. Pahl, M.V.; Effect of renal mass reduction on kidney tissue concentration of gentamycin following a single dose, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol, Jun, 60(3):405-8, 1988.
4. Camps, J., Sola, X., Rimola, A., Pares, A., Rives, A., Salmeron, J.M., Arroyo, V., Rodes, J.: Comparative study of aminoglycoside nephrotoxicity in normal rats and rats with experimental cirrhosis, Hepatology, Jul-Aug: 8(4):837-44, 1988.

5. Koren, G., Klein, J.: The dissociation between aminoglycoside serum concentrations and nephrotoxicity, *Life Sciences*, 43:1817-23, 1988.
6. Hottendorf, G.H., Gordon, L.L.: Comparative low-dose nephrotoxicities of gentamicin, tobramycin and amikacin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, No.1, 18:176-81, July 1980.
7. Brown, S.A., Garry, F.B.: Comparison of serum and renal gentamicin concentrations with fractional urinary excretion tests as indicators of nephrotoxicity, *J. Vet. Pharmacol. Therap. Dec.*, 11(4):330-7, 1988.
8. Lee, S.M., Pattison, M.E., Michael, U.F.: Nitrendipine protects against aminoglycoside nephrotoxicity in the rat, *Journal of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 1):65-9, 1987.
9. Silva, V.L., Gil, F.Z., Nascimento, G., Cavanal, M.F.: Aminoglycoside and nephrotoxicity, *Renal Physiol*, 10(6):327-37, 1988.
10. Nergiz, Y., Bilgin, Y., Çetiner, A.: Gentamisinin böbrekler üzerine toksik etkisi, *Dicle Üniv. Tıp Fak. Derg.*, 16(1):92-100, 1989.

11. Pattison, M.E., Lee, S.M., Logan, J.L., Michael, U.F.: The protective effect of nitrendipine on gentamicin nephrotoxicity in the rat, *Kidney Int.*, No. 31(1):373, 1987.
12. Lee, S.M., Michael, U.F.: The protective effect of nitrendipine on gentamicin acute renal failure in rats, *Kimisial and Molecular Pathology*, 43:107-14, 1988.
13. Lee, S.M., Pattison, M.E., Michael, U.F.: Nitrendipine protects against aminoglycoside nephrotoxicity in the rat, *Journal of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl, 1):65-9, 1987.
14. Oken, D.E., Cotes, S.G., Flamenbaum, J., Powell-Jackson, L.D., Lever, A.: Active and passive immunization to angiotensin in experimental acute renal failure, *Kidney Int.*, 7:12, 1975.
15. Werb, R., Clark, W.F., Lindsay, R.M., Jones, E.O., Turnbull, D.I., Linton, A.: Protective effect of prostoglandin (PGE_2) in glycerol induced acute renal failure in rats, *Clin. Sci. and Mol. Med.*, 178, 55:505.
16. Berkow, R.: Acute renal failure, *The Merck Manual*, pp. 1511-15, 1982.
17. Erek, E.: Akut böbrek yetmezliği, *Nefroloji, Emek Mat. Basımevi, İstanbul*, s. 208-17, 1984.

18. Merrill, J.P.: Acute renal failure, Strauss, M.B., Welt, L.G. (Ed.): Diseases of the Kidney, Little, Brown and Co., Boston, pp. 637-60, 1977.
19. Kayaalp, O.: Aminoglikozidler, Tıbbi Farmakoloji, Toraman ve Ulucan Mat., Ankara, 1:704-24, 1987.
20. Mandal, A.K., Bennett, V.M.: Transmission electron microscopy of urinary sediment in the assessment of aminoglycoside nephrotoxicity in the rat, Nephron, 49:67-73, 1988.
21. Vakıl, N., Abu-Alfa, A., Mujais, S.K.: Gentamicin nephrotoxicity in extrahepatic cholestasis: Modulation by dietary calcium, Hepatology, Apr., No.4, 9:519-24, 1989.
22. Coimbra, T.M., Lachat, J.J.: Analysis of urinary albumin excretion in gentamicin-treated rats, Nephron, 49(20):154-9, 1988.
23. Pare, A.: Acute renal failure, Papper, S. (Ed.), Clin. Nephrology, Boston, pp. 125-158, 1971.
24. Baylis, C.B.: Gentamicin-induced glomerulotoxicity in pregnant rat, American J. of Kidney Diseases, February, No. 2, XIII:108-13, 1989.

25. Beauchamp, D., Pettigrew, M.: Influence of hydrocortisone on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, July, No. 7, 32:992-96, 1988.
26. Smetana, S., Khalef, S., Nitsan, Z., Hurwitz, N., Miskin, A., Bar-Khayim, Y., Birk, Y.: Enhanced urinary trypsin inhibitory activity in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats, *Clinica Chimica Acta*, September, 15:176(3):333-42, 1988.
27. Ledingham, J.G.G.: Acute renal failure, Weatherall, D. J., Ledingham, J.G.G., Warrell, D.A. (Ed.): *Oxford Textbook of Medicine*, Oxford University Press, II,18:124-33, 1986.
28. Williams, P.D.: Gentamicin nephrotoxicity acute biochemical correlates in rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 61:234-42, 1981.
29. Krupp, M.A.: Acute renal failure, Krupp, M.A., Chatton, M.J. (Ed.): *Current Medical Diagnosis Treatment*, California, 15:545-47, 1983.
30. Chapman, A., Legrain, M.: Acute tubular necrosis, Hamburger-Crosnier, *Grunfeld Nephrology*, 25:384-405, 1979.
31. Gabriel, R.: Acute renal failure, *Renal Med.*, 12:172-87, 1977.

32. Turgan, Ç., Çağlar, Ş., Yasavul, Ü.: Akut böbrek yetmezliği, Türkiye Klinikleri, Semih Ofset Mat., Ankara, Sayı. 3, 2:217-21, 1982.
33. Brown, J.J., Gleadle, R.I., Lawson, D.H., Lever, A. F., Linton, A., Macadam, R.E.: Renin and acute renal failure, Studies in man, Brith. J. Med., 1:253, 1970.
34. Özmen, F., Karamehmetoğlu, A.: Kalsiyum antagonistleri, Türkiye Klinikleri, Semih Ofset Mat., Ankara, Sayı. 3, 2:189-98, 1982.
35. Kayaalp, O.; Kalsiyum kanal blokörleri, Tıbbi Farmakoloji, Toraman ve Ulucan Mat., Ankara, 2-3:1158-73, 1989.
36. Ekmekci, A.: Kalsiyum antagonistleri, Klinik Araştırmalar Bülteni, Özel sayı, s. 1-6, 1989.
37. Kendall, H.E.: Calcium channel blocking drugs, Progress in Medicinal Chemistry, 24:249-97, 1987.
38. Reid, J.L., Meredith, P.A., Dohnelly, R., Elliott, H.L.: Pharmacokinetics of calcium antagonists, J. of Cardiovascular Pharmacol., 12(Suppl 7): 22-26, 1988.
39. Vanhoutte, P.M.: Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension, Am. J. Cardiol., 55:17B-27B, 1985.

40. Kaplan, N.M.: Calcium entry blockers in the treatment of hypertension, JAMA, August 11, No.6, 262:817-21, 1989.
41. Packer, M.: Therapeutic application of calcium channel antagonists for pulmonary hypertension, Am. J. Cardiol., 55:196B-201B, 1985.
42. Fanta, C.H.: Calcium channel blockers in prophylaxis and treatment of asthma, Am., J. Cardiol., 55:202B-209B, 1985.
43. Laher, M.S., Kelly, J.G., Doyle, G.D., Carmody, M., Donohoe, J.F., Greb, H., Volz, M.: Pharmacokinetics of amlodopine in renal impairment, J. of Cardiovascular Pharmacol., 12(Suppl. 7):60-3, 1988.
44. Karasawa, A., Kubo, K., Shuto, K., Oka, T., Nakamizo, N.: Antihypertensive effects of the new calcium antagonist benidipine hydrochloride in rats, Arzneimittelforschung, Nov:38(11 A):1684-90, 1988.
45. Ahr, H.J., Krause, H.P., Siefert, H.M., Suwelack, D., Weber, H.: Pharmacokinetics of nisoldipine. I. Absorption, concentration in plasma, and excretion single administration of nisoldipine in rats, dogs, monkey and swine, Arzneimittel-forschung, Aug. 38(8):1093-8, 1988.

46. Cerasola, G., Cottone, S., Mangano, M.T., Ignoto, G., Pinto, A., Beatrice, M.: Effects of felodipine on natriuresis, atrial natriuretic factor, the renin-angiotensin aldosterone system and blood pressure in essential hypertension, *Clinical Therapeutics*, 10(6):694-703, 1988.
47. Hulthen, U.L., Kutzman, P.L., Hokfelt, B.: Effect of long term felodipine treatment on renal vascular tone, glomerular filtration rate and renal tubular function in essential hypertension, *Drugs*, 34(Suppl. 3):67-8, 1987.
48. Bengtsson-Hasselgren, B., Edgar, B., Rönn, O.: Dose dependent effects of felodipine on diuresis and natriuresis in healthy subjects, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, Aug., 12(2):134-9, 1988.
49. Edgar, B., Regardh, C.G., Attman, P.O., Aurell, M., Herlitz, H., Johnsson, G.: Pharmacokinetics of felodipine in patients with impaired renal function, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 27(1):67-74, Jan., 1989.
50. Sterzel, R.B.: Renal actions of calcium antagonists, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 10 (Suppl. 10): 17-21, 1987.

51. Romero, J.C., Ruilope, L.M., Bentley, M.D., Fiksen-Olsen, M.J., Lahera, V., Vidal, M.J.: Comparison of the effects of calcium antagonists and converting enzyme inhibitors on renal function under normal and hypertensive conditions, *The Am. J. of Cardiology*, October, 5, 62(11):59G-68G, 1988.
52. Campese, V.M.: Effects of calcium antagonists on deranged modulation of the renal function curve in salt-sensitive patients with essential hypertension, *The Am. J. of Cardiology*, October, 5, 62(11):85G-91G, 1988.
53. Fichelbaum, M., Mikus, G., Mast, V., Fischer, C., Kuhlmann, U., Machleidt, C.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nitrendipine in healthy subjects and patients with kidney and liver disease, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 12(Supp. 4):6-10, 1988.
54. Aronoff, G.R.: Pharmacokinetics of nitrendipine in patients with renal failure: Comparison to normal subjects, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 6:974-76, 1984.
55. Zilly, W., Ramsch, K.D., Gothe, M.: Disposition of nitrendipine in patients with chronic liver diseases, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 12(Suppl. 4):175-77, 1988.

56. Miadonna, A., Tedeschi, A., Leggieri, E., Fabbri, C., Lorini, M., Zanussi, C.: Effect of nitrendipine on histamine release from human basophil leukocytes, *Allergy*, May, 42, 298-304, 1987.
57. Mahon, F.G., Brobyn, R., Kann, J., Levy, B., Margolis, R., Reeves, R., Sperling, D.C., Sweet, D., Zachariah, P.K., Zager, P., Zellner, S.R.: A double-blind comparative study of nitrendipine and propranolol in the treatment of hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 4): 228-31, 1987.
58. Messerli, F.H., Schmeider, R.F., Ventura, H.O., Frohlich, E.D.: The effects of nitrendipine on systemic hemodynamics in essential hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 4): 178-81, 1987.
59. Tourkantonis, A., Lasaridis, A., Settas, L.: Clinical experience with long-term nitrendipine treatment in essential hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 6:1090-95, 1984.
60. Ferreira-Filho, S.R., Saragoça, M.A., Oliveira, P.C., Moriguti, J., Ajzen, H., Ramos, O.L.: Use of nitrendipine in the treatment of systolic hypertension in elderly patients, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 4):218-20, 1987.

61. Esper, R.J., Baglivo, H.P., Castro, J.M., Rodwedder, R.W., Menna, J.: Long-term effectiveness of BAY e 5009-nitrendipine in the treatment of mild and moderate arterial hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 6:1096-99, 1984.
62. Stoepel, K., Deck, K., Corsing, C., Ingram, C., Vanov, S.K.: Safety aspects of long-term nitrendipine therapy, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 6:1063-66, 1984.
63. Wandel, E., Weber, M., Zschiedrich, H., Marx, M., Köhler, H.: Single-dose effect of nitrendipine on blood pressure of hemodialysis patients with hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 4):295-99, 1987.
64. Baumelou, A., Bentchikou, A., Vray, M., Jourdan, I., Eugene, M.: Nitrendipine in patients with renal disease, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 4):174-77, 1987.
65. Otipka, N.A., Tonolo, G., Brown, W.B., Robertson, I.S.: Effect of nitrendipine on blood pressure, plasma renin and exchangeable sodium in DOC-salt hypertension in the rat, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 10(Suppl. 10):140-43, 1987.
66. Absher, M.P., Baldor, L., Warshaw, D.M.: Effects of nitrendipine on growth activity in cultured vascular smooth muscle cells, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 12(Suppl. 4):104-6, 1988.

67. Steinhausen, M., Fleming, J.T., Holz, F.G., Parekh, N.: Nitrendipine and the pressure-dependent vasodilation of vessels in the hydronephrotic kidney, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 1):39-43, 1987.
68. Rose, H., Philipson, J., Puschett, J.B.: Effect of nitrendipine in a rat model of ischemic acute renal failure, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 1):57-59, 1987.
69. Sambhi, M.P.: Saluretic and diuretic effects of antihypertensive nitrendipine monotherapy in man, *Angiology, J. of Vascular Diseases*, January, 39(1 Pt 2):106-12, 1988.
70. Zanchetti, A.: Nitrendipine and ACE inhibitors, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 12(Suppl. 4):80-85, 1988.
71. Glorioso, N., Manunta, P., Troffa, C., Pazzola, A., Soro, A., Pala, F., Melis, M.G., Madeddu, P., Tonolo, G.: Effects of nitrendipine on blood pressure, renin-angiotensin system, and kidney function in essential hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 12(Suppl. 1):142-45, 1988.
72. Haberle, D.A., Kawata, T., Davis, J.M.: The site of action of nitrendipine in the rat kidney, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 1):17-23, 1987.

73. Bambauer, R., Jutzler, A., Weber, U., Walter, R., Keller, H.E.: Nitrendipine in patients with end-stage renal disease and hypertension, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 12(Suppl. 4):133-35, 1988.
74. Sterzel, R.B., McKenzie, D.E.: Effects of nitrendipine on the course of experimental immunologic glomerulonephritis, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 9(Suppl. 1):60-64, 1987.
75. Nicardipin-a new calcium-entry blocker, *The Medical Letter, On drugs and therapeutics*, May, 31(791): 41-2, 1989.
76. Saruta, Takao: Effects of nicardipine on blood pressure and renal function in elderly hypertensive patients with renal dysfunction, *Am. Heart J.*, January, 117(1):243-9, 1989.
77. Pedrinelli, R., Taddei, S., Salvetti, A.: Calcium entry blockate and α adrenergic vascular reactivity in human beings: Differences between nicardipine and verapamil, *Clin. Pharmacol. Ther.*, March, 45(3):285-90, 1989.
78. Eendenburg, J.P., Klatzmann, B.D., Gluckman, J.C.: Nicardipine changes the effect of cyclosporine A on T lymphocyte activation in vitro, *Transplantation Proceedings*, No. 2, April, XX(Suppl. 2):245-52, 1988.

79. Cantarovich, M., Hiesse, C., Lockier, F., Charpentier, B., Fries, D.: Confirmation of the interaction between cyclosporine and the calcium channel blocker nifedipine in renal transplanted patients, *Clin. Nephrology*, No.4, 28:190-93, 1987.
80. Kessler, M., Renoult, E., Jonon, B., Vigneron, B., Caohuu, T., Netter, P.: Cyclosporine-nifedipine interaction after kidney transplantation, *Therapie*, 42:273-75, 1987.
81. Heereveld, H., Wollersheim, H., Gough, K., Thien, T.: Intravenous nifedipine in raynaud's phenomenon: A controlled trial, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, 11:68-74, 1988.
82. Carretta, R., Bardelli, M., Muesan, S., Vran, F., Fabris, B., Fischetti, F., Campanacci, L.: Regional hemodynamic effect of slow-release nifedipine in elderly patients with hypertension: Evaluation by a new ultrasound technique, *Am. Heart J.*, January, No.1, 117:223-35, 1989.
83. Chaignon, M., Bellet, M., Lucsko, M., Rapoud, C., Guedon, J.: Natriuretic and renal hemodynamic effects of nifedipine in essential hypertension, *Kidney Int.*, 34(Suppl. 25):184-86, 1988.

84. Chair, F., Bellet, M., Guerret, M., Drueke, T., Grunfield, J.P.: Hypotensive effect and pharmacokinetics of nicardipine in patients with severe renal failure, *Current Therapeutic Res.*, No.1, 39:74-82, July 1985.
85. Krakoff, L.R.: Nicardipine monotherapy in ambulatory elderly patients with hypertension, *Am. Heart J.*, January, pp. 250-55, 1989.
86. Smith, S.A., Rafigi, E.I., Gardener, E.G., Young, M.A., Littler, W.A.: Renal effects of nitardipine in essential hypertension: Differences between acute and chronic therapy, *J. of Hypertension*, 5:693-97, 1987.
87. Wallin, J.D., Cook, M.E., Blanski, L., Bienvenu, G.S., Clifton, G.G., Langford, H., Turlapaty, P., Laddu, A.: Intravenous nicardipine for the treatment of severe hypertension, *The Am. J. of Med.*, 85:331-38, September 1988.
88. Baky, S.H.: Nicardipine hydrochloride, *New Drugs Annual: Cardiovascular Drugs*, 3:153-172, 1985.
89. Abe, Y., Komoni, T., Miura, K., Takada, T., Imanishi, M., Okahara, T., Yamamoto, K.: Effects of the calcium antagonist nicardipine on renal function and renin release in dogs, *J. of Cardiovascular Pharmacol.*, pp. 254-59, 1983.

90. Lee, S.M., Williams, R., Warnock, D., Emmett, M., Wolbach, R.A.: The effects of nicardipine in hypertensive subjects with impaired renal function, Br.J. Clin. Pharmacol., 22:297-306, 1986.
91. Özdamar, K., Dincer, S.: Bilgisayarla istatistiksel veri analizi, Bilim Teknik Yayınevi, İstanbul, 1987.
92. Kutsal, A., Muluk, Z.: Temel istatistik, Hacettepe Üniv. Yay., Ankara, 1975.
93. Gaudio, K.M., Siegel, N.J.: Pathogenesis and treatment of acute renal failure, Pediatr. Clin. N. Amer., 34:771-787, 1987.
94. Johns, E.J., Manitius, J.: The renal action of nitrendipine and its influence on the neural regulation of calcium and sodium reabsorption in the rat, J. of Cardiovascular Pharmacol., 9(Suppl. 1):49-56, 1987.
95. Williams and Donaldson: Nicardipine and urinary retention, JAMA, Dec. 18, No.23, 258:3388, 1987.
96. Johns, E.J., Manitius, J.: The renal action of nitrendipine and its influence on the neural regulation of calcium and sodium reabsorption in the rat, J. of Cardiovas. Pharmacol., 9(Suppl. 1):49-56, 1987.

97. Sever, P.S.: Hypertension in the elderly: Focus on nifedipine, Proceedings of a Symposium; (May 26, 1988, Kyoto, Japan), Am. Heart J., Jan., 117(1):227-73, 1989.
98. Deray, G., Dubois, M., Beaufils, H., Cacoub, P., Anouar, M. Jaudon, M.C., Faumelou, A., Jouanneau, C., Jacobs, C.: Effects of nifedipine on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, Clin. Nephrology, No.3, 30:146-50, 1988.

Tablo 17. A_I grubu (Nitrendipin 10 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) çalışma
öncesi ve sonrası idrar sonuçları

	BUN (mg/dl)		Kreatinin (mg/dl)		Total Protein (mg/dl)		Na (mEq/L)		Dansite		Volüm (cc)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	430	340	40.5	39.2	0.021	0.021	60.5	38.0	1010	1010	28	28
2	430	340	40.5	39.2	0.021	0.021	60.5	38.0	1010	1010	28	28
3	290	340	29.0	17.4	0.060	0.021	60.5	38.0	1010	1010	28	28
4	290	340	29.0	17.4	0.060	0.021	60.5	38.0	1010	1010	28	28
5	390	204	28.3	36.4	0.034	0.046	41.0	21.5	1015	1010	32	30
6	390	204	28.3	36.4	0.034	0.046	41.0	21.5	1015	1010	32	30
7	320	204	36.0	34.3	0.034	0.046	41.0	21.5	1015	1010	32	30
8	320	204	36.0	34.3	0.034	0.046	41.0	21.5	1015	1010	32	30
9	360	218	30.5	39.0	0.042	0.042	44.0	50.0	1015	1015	31	29
10	360	218	30.5	39.0	0.042	0.042	44.0	50.0	1015	1015	31	29
11	380	218	38.0	41.0	0.042	0.042	44.0	50.0	1015	1015	31	29
12	380	218	38.0	41.0	0.042	0.042	44.0	50.0	1015	1015	31	29

Tablo 18. A_{II} grubu çalışma öncesi ve sonrası idrar sonuçları:

BUN (mg/dl)		Kreatinin (mg/dl)		Total protein (mg/dl)		Na (mEq/L)		Dansite		Volüm (cc)		
Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	
1	310	150	36.1	18.7	0.042	0.073	45.0	48.0	1015	1010	30	28
2	310	150	36.1	18.7	0.042	0.073	45.0	48.0	1015	1010	30	28
3	300	168	36.1	18.7	0.042	0.073	45.0	48.0	1015	1010	30	28
4	300	168	36.1	18.7	0.042	0.073	45.0	48.0	1015	1010	30	28
5	430	226	35.0	28.5	0.021	0.021	32.0	34.2	1015	1010	27	27
6	430	226	35.0	28.5	0.021	0.021	32.0	34.2	1015	1010	27	27
7	370	200	35.0	28.5	0.021	0.021	32.0	34.2	1015	1010	27	27
8	370	200	35.0	28.5	0.021	0.021	32.0	34.2	1015	1010	27	27
9	320	176	30.4	28.7	0.021	0.084	37.1	36.5	1010	1010	28	26
10	320	176	30.4	28.7	0.021	0.084	37.1	36.5	1010	1010	28	26
11	360	200	30.4	28.7	0.021	0.084	37.1	36.5	1010	1008	28	26
12	360	200	30.4	28.7	0.021	0.084	37.1	36.5	1010	1008	28	26

Tablo 19. Gentamisin grubunun çalışma öncesi ve sonrası idrar sonuçları.

	BUN (mg/dl)		Kreatinin (mg/dl)		Total protein (mg/dl)		Na (mEq/L)		Dansite		Volüm (cc)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	325	96	37.2	18.1	0.042	0.157	42.5	36	1015	1008	28	16.5
2	325	96	37.2	18.1	0.042	0.157	42.5	36	1015	1008	28	16.5
3	290	98	37.2	18.1	0.042	0.157	42.5	36	1015	1008	28	16.5
4	290	98	37.2	18.1	0.042	0.157	42.5	36	1015	1008	28	16.5
5	410	105	31.5	24.0	0.021	0.126	43.4	31.3	1015	1008	26	24.0
6	410	105	31.5	24.0	0.021	0.126	43.4	31.3	1015	1008	26	24.0
7	370	110	31.5	24.0	0.021	0.126	43.4	31.3	1010	1005	26	24.0
8	370	110	31.5	24.0	0.021	0.126	43.4	31.3	1010	1005	26	24.0
9	316	110	29.0	13.6	0.021	0.031	48.8	30.2	1010	1005	29	21.0
10	316	110	29.0	13.6	0.021	0.031	48.8	30.2	1010	1005	29	21.0
11	360	108	29.0	13.6	0.021	0.031	48.8	30.2	1010	1005	29	21.0
12	360	108	29.0	13.6	0.021	0.031	48.8	30.2	1010	1005	29	21.0

Tablo 20. Kontrol grubu idrar sonuçları.

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Total protein (mg/dl)	Na (mEq/L)	Dansite	Volüm (cc)
1	450	26	0.028	30	1015	30
2	450	26	0.028	30	1015	30
3	225	38	0.038	52	1010	28
4	225	38	0.038	52	1010	28
5	440	36	0.021	40	1015	26
6	440	36	0.021	40	1015	26
7	310	37	0.028	37	1010	28
8	310	37	0.028	37	1010	28

Tablo 26. A_T grubu (nitrendipin 10 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün)
kan değerleri.

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	38	1.8	12.0	13.5	136	6.0
2	31	1.8	9.4	9.0	138	5.3
3	33	1.6	9.8	8.5	135	4.5
4	24	1.6	7.5	8.6	134	5.0
5	30	2.0	10.2	15.0	134	5.0
6	28	2.0	11.0	15.5	136	4.5
7	26	2.0	8.6	9.0	140	5.5
8	36	2.0	9.8	7.2	137	5.0
9	31	1.8	8.8	10.8	139	3.5
10	26	1.8	8.8	13.0	138	3.0
11	40	1.4	11.0	12.0	142	3.5
12	30	1.4	7.6	12.0	142	3.8

Tablo 27. A_{II} grubunun (Nitrodipin 90 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) kan değerleri.

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	45	2.4	10.0	11.0	138	4.1
2	40	2.4	11.0	11.0	139	5.0
3	49	2.3	12.0	11.0	142	4.3
4	44	1.8	11.5	11.0	139	4.4
5	33	1.8	9.0	12.0	139	4.7
6	36	1.9	8.5	12.0	140	4.5
7	39	1.9	8.5	12.0	138	4.0
8	46	2.4	8.8	12.0	136	5.0
9	48	2.4	7.5	13.4	140	5.2
10	44	2.3	8.7	13.4	138	4.7
11	34	2.1	8.0	13.4	138	4.5
12	32	2.1	9.0	13.4	138	5.0

Tablo 28. Gentamisin grubunun kan değerleri.

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	31	2.2	6.8	17.0	142	5.0
2	35	2.2	7.0	20.0	137	5.5
3	39	2.6	5.6	18.0	142	5.0
4	49	2.6	7.2	21.0	141	4.3
5	53	2.8	9.0	21.0	142	6.0
6	53	2.8	10.0	24.0	141	6.1
7	52	3.2	10.0	22.0	140	4.5
8	49	3.2	8.3	25.0	138	3.5
9	74	3.7	9.8	20.0	134	4.0
10	60	3.7	10.1	18.0	134	4.5
11	50	3.4	9.3	18.0	135	3.8
12	55	3.4	7.9	18.6	135	4.0

Tablo 29. Kontrol grubu kan tablosu.

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	30	1.20	10.0	10.5	138	4.7
2	28	1.85	9.6	9.6	136	4.0
3	23	1.80	11.0	9.4	135	3.8
4	33	1.40	10.0	8.0	134	3.7
5	28	1.90	12.0	10.0	138	3.6
6	36	1.80	9.4	11.5	140	3.9
7	38	1.40	11.0	9.0	136	4.0
8	32	1.00	9.2	8.0	138	3.8

Tablo 36. A_I grubu (nirendipin 10 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) böbrek fonksiyon testleri

C _{cr} (ml/dk)		RFI		FE Na (%)		U/P Cr		U/P BUN		BUN/Cr	
Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	0.511	0.423	2.30	1.74	1.68	1.27	26.20	21.77	13.87	8.94	21.11
2	0.511	0.423	2.30	1.74	1.68	1.26	26.20	21.77	13.87	10.96	17.22
3	0.366	0.211	2.92	3.43	2.13	2.58	18.83	10.87	9.35	10.30	20.60
4	0.366	0.211	2.92	3.49	2.13	2.60	18.83	10.87	9.35	14.10	15.00
5	0.408	0.379	2.23	1.18	1.63	0.88	18.37	18.20	12.58	6.80	15.00
6	0.408	0.379	2.23	1.18	1.63	0.86	18.37	18.20	12.58	7.28	14.00
7	0.519	0.357	1.75	1.25	1.27	0.89	23.37	17.15	10.32	7.84	13.00
8	0.519	0.357	1.75	1.25	1.27	0.91	23.37	17.15	10.32	5.66	18.00
9	0.426	0.436	2.22	2.30	1.62	1.65	19.80	21.66	11.61	7.01	17.22
10	0.426	0.436	2.22	2.30	1.62	1.60	19.80	21.66	11.61	8.38	14.44
11	0.531	0.589	1.78	1.70	1.19	1.20	24.60	29.20	12.25	5.45	28.57
12	0.531	0.589	1.78	1.70	1.19	1.20	24.60	29.20	12.25	7.26	21.42

Tablo 37. A_{II} grubu (nitrandipin 30 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) böbrek fonksiyon testleri.

	C _{Cr} (ml/dk)		RFI		FE Na %		U/P Cr		U/P BUN		BUN/Cr	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	0.455	0.151	1.91	6.16	1.38	4.46	23.4	7.79	10.00	3.33		18.7
2	0.455	0.151	1.91	6.16	1.37	4.43	23.4	7.79	10.00	3.75		24.4
3	0.455	0.158	1.91	5.90	1.34	4.15	23.4	8.13	9.67	3.42		21.3
4	0.455	0.202	1.91	4.62	1.37	3.32	23.4	10.38	9.67	3.81		18.8
5	0.426	0.296	1.40	2.16	1.00	1.55	22.7	15.80	13.80	6.84		18.3
6	0.426	0.281	1.40	2.28	1.00	1.62	22.7	15.00	13.80	6.27		18.9
7	0.426	0.281	1.40	2.28	1.01	1.65	22.7	15.00	11.93	5.12		20.5
8	0.426	0.222	1.40	2.88	1.01	2.11	22.7	11.80	11.93	4.34		19.1
9	0.356	0.214	1.87	3.05	1.02	2.17	19.7	11.90	10.32	3.66		20.0
10	0.356	0.225	1.87	2.92	1.02	2.11	19.7	12.40	10.32	4.00		19.1
11	0.356	0.245	1.87	2.67	1.33	1.93	19.7	13.60	11.61	5.88		16.1
12	0.356	0.245	1.87	2.67	1.35	1.93	19.7	13.60	11.61	6.25		15.2

Tablo 38. Gentamisin grubu böbrek fonksiyon testleri.

C _{cr}		RPI		FE _{Na}		U/P Cr		U/P BUN		Cr		
Ccr (ml/dk)		RPI		FE Na %		U/P Cr		U/P BUN		BUN/Cr		
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	0.469	0.094	1.75	4.37	1.23	3.07	24.1	8.2	10.48	3.09		14.0
2	0.469	0.094	1.75	4.37	1.27	3.18	24.1	8.2	10.48	2.74		15.9
3	0.469	0.079	1.75	5.17	1.23	3.64	24.1	6.9	9.35	2.51		15.0
4	0.469	0.079	1.75	5.17	1.24	3.66	24.1	6.9	9.35	2.00		18.8
5	0.369	0.142	2.12	3.65	1.49	2.57	20.4	8.5	13.22	1.98		18.9
6	0.369	0.142	2.12	3.65	1.50	2.58	20.4	8.5	13.22	1.98		18.9
7	0.369	0.125	2.12	4.17	1.51	2.97	20.4	7.5	11.93	2.11		16.2
8	0.369	0.125	2.12	4.17	1.53	3.02	20.4	7.5	11.93	2.24		15.3
9	0.379	0.053	2.59	8.21	1.93	6.12	18.8	3.6	10.19	1.48		20.0
10	0.379	0.053	2.59	8.21	1.93	6.12	18.8	3.6	10.19	1.83		16.2
11	0.379	0.058	2.59	7.55	1.91	5.59	18.8	4.0	11.61	2.16		14.7
12	0.379	0.058	2.59	7.55	1.91	5.59	18.8	4.0	11.61	1.96		16.1

Tablo 39. Kontrol grubu böbrek fonksiyon testleri.

	C _{cr} (ml/dl)	RFI	FE Na (%)	U/P cr	U/P BUN	BUN/cr
1	0.451	1.38	1.003	21.60	15.00	25.00
2	0.292	2.13	1.544	14.05	16.07	15.13
3	0.410	2.46	1.824	21.11	9.78	12.77
4	0.527	1.91	1.429	27.14	6.81	23.57
5	0.342	2.11	1.528	18.94	15.71	14.73
6	0.361	2.00	1.428	20.00	12.22	20.00
7	0.500	1.40	1.029	26.42	8.15	27.14
8	0.700	1.00	0.724	37.00	9.68	32.00

Tablo 46. B_I grubu (nicardipin 10 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) çalışma
öncesi ve sonrası idrar sonuçları

	BUN (mg/dl)		Kreatinin (mg/dl)		Total protein (mg/dl)		Na (mEq/L)		Dansite		Volüm (cc)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	286	200	22.5	36	0.021	0.028	27	26	1010	1010	30	30
2	286	200	22.5	36	0.021	0.028	27	26	1010	1010	30	30
3	410	367	29.5	27	0.021	0.028	38	36	1010	1010	30	28
4	410	367	29.5	27	0.021	0.028	38	36	1010	1010	30	28
5	340	200	30.5	34	0.028	0.042	50	48	1015	1010	28	20
6	340	200	30.5	34	0.028	0.042	50	48	1015	1010	28	20
7	380	297	37.0	39	0.028	0.042	42	40	1015	1015	26	24
8	380	297	37.0	39	0.028	0.042	42	40	1015	1015	26	24

Tablo 47. B_{II} grubu (nicardipin 30 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) çalışma
öncesi ve sonrası idrar sonuçları.

BUN (mg/dl)		Kreatinin (mg/dl)		Total Protein (mg/dl)		Na (mEq/L)		Dansite		Volüm (cc)		
Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	
1	430	210	24.1	20	0.021	0.063	40	50	1015	1010	28	30
2	430	210	24.1	20	0.021	0.063	40	50	1015	1010	28	30
3	260	180	36.0	33	0.021	0.063	35	46	1015	1010	30	30
4	260	180	36.0	33	0.021	0.063	35	46	1015	1010	30	30
5	400	200	33.5	29	0.021	0.063	42	44	1010	1010	30	28
6	400	200	33.5	29	0.021	0.063	42	44	1010	1010	30	28
7	290	170	35.0	30	0.021	0.063	38	40	1010	1010	32	28
8	290	170	35.0	30	0.021	0.063	38	40	1010	1010	32	28

Tablo 54. B_I grubu (nikardipin 10 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün)
kan analizleri

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	27	1.4	8.8	13	142	5.0
2	27	1.4	8.8	7	142	5.0
3	35	1.6	8.8	7	141	4.8
4	32	1.6	8.8	13	134	4.8
5	29	1.8	9.8	11	134	3.9
6	29	1.8	9.8	11	139	3.9
7	32	2.4	9.8	11	130	3.6
8	28	2.4	9.8	11	136	3.6

Tablo 55. B_{II} grubu (nicardipin 30 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün)
kan analizi.

	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	34	1.8	7.0	16	142	5.0
2	34	1.8	12.0	14	142	5.0
3	40	2.4	6.5	16	141	4.8
4	40	2.4	8.8	14	134	4.8
5	38	2.4	10.0	11	134	3.9
6	38	2.4	10.0	11	139	3.9
7	48	2.4	10.0	13	130	3.6
8	48	2.4	10.0	13	136	3.6

Tablo 62. B_I grubu (nicardipin 10 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) böbrek fonksiyon testleri.

	C _{cr} ml/dk		RFI		FE Na %		U/P Cr		U/P BUN		BUN/Cr	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	0.334	0.535	1.68	1.01	1.18	0.77	17.3	25.7	9.22	7.40		19.2
2	0.334	0.535	1.68	1.01	1.18	0.77	17.3	25.7	9.22	7.40		21.8
3	0.472	0.328	2.06	2.13	1.46	1.51	22.6	16.8	13.22	10.48		20.0
4	0.472	0.328	2.06	2.13	1.53	1.58	22.6	16.8	13.22	11.46		16.1
5	0.456	0.337	2.95	2.54	2.20	1.83	23.4	18.8	10.96	6.89		16.1
6	0.456	0.337	2.95	2.54	2.12	1.82	23.4	18.8	10.36	6.89		13.3
7	0.513	0.270	2.72	2.46	2.09	1.89	28.4	16.2	12.25	9.28		20.0
8	0.513	0.270	2.72	2.46	2.00	1.80	28.4	16.2	12.25	10.60		23.3

Tablo 63. B_{II} grubu (Nicardipin 30 mg/kg/gün+gentamisin 40 mg/kg/gün) böbrek fonksiyon testleri.

	C _{cr} (ml/dk)		RFI		FE Na (%)		U/P Cr		U/P BUN		BUN/Cr	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	0.360	0.231	2.98	4.5	2.09	3.26	18.5	11.1	13.87	6.17		18.8
2	0.360	0.231	2.98	4.5	2.09	3.40	18.5	11.1	13.87	6.17		18.8
3	0.576	0.286	2.33	3.34	1.65	2.28	27.6	13.7	8.38	4.5		16.6
4	0.576	0.286	2.33	3.34	1.73	2.28	27.6	13.7	8.38	4.5		16.6
5	0.536	0.234	3.00	3.64	2.23	2.58	25.7	12.08	12.90	5.26		15.8
6	0.536	0.234	3.00	3.64	2.15	2.58	25.7	12.08	12.90	5.26		20.0
7	0.598	0.243	2.60	3.20	2.00	2.28	26.9	12.50	9.35	3.54		20.0
8	0.598	0.243	2.60	3.20	1.91	2.28	26.9	12.50	9.35	3.54		13.3