

BALIKYAĞINDAN ZENGİN BİR DİYET İLE BESLENME SAYESİNDE CYCLOSPORIN A'NIN YAN ETKİLERİNİN ÖNLENMESİ

THE PREVENTION OF THE SIDE EFFECTS OF CYCLOSPORIN A WITH A DIET ENRICHED WITH
FISH OIL

EĞİLMEZ, A.N., ÖZTOP, F., YARARBAŞ, Ö., EĞİLMEZ, N., YEĞİNBOY, E.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖZET

Cyclosporine A (CsA) ile ortaya çıkan nefrotoksisite kısmen vazokonstriksiyona bağlıdır. CsA etkisi ile araşidonik asidin bir sislooksijenaz metaboliti olan thromboxanın yapımı artar, bu da vazokonstriktör olarak etki eder. Balıkyağında bulunan Omega 3 yağ asitleri siklooksijenaz metabolizmasını inhibe ederek thromboxan yapımını önler. Balıkyağından zengin bir diet ile beslenme sonucu CsA verildiğinde böbrek fonksiyonlarında ve böbreğin histolojik görünümünde, balıkyağsız beslenmeye göre bir iyileşme olup olmayacağı sıçanlarda yapılan bu deneysel çalışma ile araştırılmıştır.

SUMMARY

The nephrotoxicity of Cyclosporine A (CsA) partly depends on the vasoconstriction. The effect of CsA increases the production of thromboxan, a cyclooxygenase metabolite of arachidonic acid, that causes vasoconstriction. The Omega 3 fatty acids in the fish oil inhibit the cyclooxygenase metabolism and they prevent the thromboxan production. It has been searched with the experimental study on the rats if the renal functions and the histologic structure of the kidneys improve after a diet enriched with fish oil.

GİRİŞ

Cyclosporine A (CsA) son yıllarda transplantasyon cerrahisinde başarı ile kullanılan, greft sürvisini belirgin şekilde arttıran, etkili bir immunsupresif ajandır. Fakat, doza bağlı olarak artan kuvvetli nefrotoksisite etkisi ile glomerüler filtrasyon akımının ve kreatinin klirensinin azalmasına, kanda üre ve kreatinin yükselmesine neden olur (1). Elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalarda renal kan akımının azaldığı, afferent arteriöl lümeninin progresif olarak daraldığı görülmüştür (2, 3). Bu, renal vazokonstriksiyonun thromboxanın (TxA₂) etkisi ile olduğu ortaya çıkmıştır (4, 5). Thromboxane (TxA₂), araşidonik asidin bir siklooksijenaz metabolitidir. CsA, böbrekte mononükleer hücrelerin, yani makrofajların proliferasyonunu sağlar (6). Makrofajlar ise TxA₂'nin yaptığı hücrelerdir. Böylece, CsA etkisi ile TxA₂ yapımı artar, renal vazokonstriksiyon ortaya çıkar.

Balıkyağının kandaki lipidleri azaldığı bilinmektedir (7, 8). Balıkyağında bulunan Omega 3 doymamış yağ asitleri, özellikle eicosapentaenoic asid, siklooksijenaz metabolizmasını inhibe ederek TxA₂ yapımı önler (4, 9). Böylece vazokonstriksiyona mani olur (Tablo I).

Tablo I: CsA'nın ve balıkyağının tromboxan yapımı üzerine etkileri.

Balıkyağı → Omega 3 yağ asitleri (Eicosapentaenoic asid)

Araşidonik → Siklookijenaz metabolizması → Tromboxan

↑ +
CsA

CsA'nın TxA_2 yapımını arttırması, dolayısıyla vazokonstriksiyona neden olmasıyla ortaya çıkan nefrotoksisitenin balıkyağı verilerek önlenip önlenemeyeceği sıçanlarda yaptığımız bu çalışmada araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Herbiri 250-350 gr. ağırlığında olan, standart hayvan besi yemi ile beslenen Swiss albino cinsi 10 sıcan alınmıştır. Beşer sıcanlık iki grup olarak ($A_{1, 2, 3, 4, 5}$ deney ve $B_{1, 2, 3, 4, 5}$ kontrol grupları ayrılmışlardır. Deney grubundaki 5 sıcanın yemine 6 hafta boyunca her gün balıkyağı (Seven, Seas, pure cod liver oil, Seven Seas Health Care Ltd., Marfleet, Hull, England) toplam 170 ml. ilave edilmiştir. Bu 6 haftanın son iki haftasında her iki gruptaki 10 sıcana her gün 12.5 mg/kg. intraperitoneal CsA verilmiştir. Bu toplam 6 haftalık sürenin bitiminde bütün hayvanlar ameliyat edilmiştir. Eter inhalasyon anestezisi altında laparotomi ve sol nefrektomi yapılarak V. cava'dan kan alınmıştır. Alınan sol böbrekler histolojik tetkike gönderilmiştir.

Alınan kanlarda Hitachi 705 otoanalizör ci-

hazı ile üre ve kreatinin bakılmıştır. Çalışma başlamadan da sıcanların hepsinin kuyruk veninden kan alınarak üre ve kreatinin bakılmış, normal değerlerde olduğu saptanmıştır. Histolojik tetkikler ise %10'luk formalin tespitinde hematoksileneosin ile boyanan preparatlarda gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Laboratuar tetkikleri sonucu bulunan değerler tablo 2'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, her iki grup arasında üre ve kreatinin değerlerinde belirgin bir fark saptanmamıştır ($p > 0.1$).

Histolojik tetkiklerde, her sıcanın sol böbreğinde glomerüllerde skleroz ve dolgunluk; tubuluslarda incinme, nekroz ve vakuol; interstisyumda yangı ve fibrozis olup olmadığı ayrı ayrı incelenmiştir. Balıkyağı verilen deney grubundaki bütün sıcanlarda CsA toksisitesini gösterebilecek herhangi bir patolojik değişiklik görülmemiştir. Normal dietle beslenen kontrol grubundaki 5 sıçanda ise, hepsinde tubuluslarda belirgin vakuolizasyon, B_1 , B_2 ve B_3 de buna ilaveten glomerüllerde dolgunluk saptanmıştır (Resim 1 ve 2). Böylece, CsA verilen ve balıkyağının etkisinde olmayan bu grupta beligin CsA toksisitesi belirtileri görülmüştür.

Tablo II: Deney (A) ve kontrol (B) gruplarında çalışma sonrası kanda üre ve kreatinin değerleri.

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
Üre (% mg)	64	64	65	84	92
Kreatinin (% mg)	0.72	0.60	0.67	0.76	0.73
	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5
Üre (% mg)	91	47	54	87	98
Kreatinin (% mg)	0.78	0.67	0.66	0.67	0.84



Resim 1: B_1 de tubuluslarda başlangıç halde vakuolizasyon ve incinme belirtileri.



Resim 2: B_3 de tubuluslarda ileri derecede vakuolizasyon ve nekroz belirtileri.

CsA'nın tranplantasyon cerrahisinde başarıyla kullanılmasına ve kuvvetli immunsupresif etkisi ile greft sürvisini belirgin şekilde uzatmasına rağmen, doza bağlı olarak kuvvetli nefrotoksik olması, dikkatle kullanılmasını gerektirir. Elzinga (9) ve Coffman (5, 10) CsA'nın nefrotoksitesinin, bu ajanın, kuvvetli vazokonstriktör etkisi olan TxA_2 'nin yapıldığı makrofajların proliferasyonunu sağlamak ile ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bu şekilde TxA_2 yapımı artar. TxA_2 de renal vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyon akımının ve kreatinin klirensinin azalmasına, kanda üre ve kreatininin yükselmesine neden olur.

Thromboxan (TxA_2), arasıdonik asidin bir siklooksijenaz metabolitidir. Balıkyağında bulunan Omega 3 doymamış yağ asitlerinin siklooksijenaz metabolizmasını ve dolayısıyla TxA_2 yapımını inhibe ettiği Kelley (11), Coffman (4) ve Elzinga (9) tarafından gösterilmiştir. Elzinga (9), sıçanlarda yaptığı çalışmada balıkyağının CsA alan hayvanlarda nefrotoksitesiyi azalttığı saptanmıştır.

Çalışmamızda iki hafta süre ile CsA verilen 10 sıçandan 5'i balıkyağı ilave edilmiş diet ile, 5'i ise normal diet ile beslenmiş, balıkyağının CsA'nın nefrotoksik etkisini önleyip önlemediği araştırılmıştır. Çalışma sonunda hayvanlardan alınan kan örneklerinde her iki grupta kreatinin değerlerinin normal sınırlar içinde olduğu, üre değerlerinin ise hafif yükselme gösterdiği, fakat gruplar arasında belirgin fark olmadığı görülmüştür. Bütün hayvanlarda çalışma sonunda sol nefrektomi yapılmış, normal diet ile beslenen hayvanların hepsinin böbreklerinde CsA'nın nefrotoksitesini gösteren patolojik belirtiler saptanmış, balıkyağı ile beslenen hayvanların böbreklerinde ise hiçbir patolojik bulgu görülmemiştir.

Şönuç olarak, balıkyağının, CsA'nın nefro-

toksisitesini tam olarak ortadan kaldıramamakla beraber, büyük ölçüde azalttığı ve transplantasyon cerrahisinde CsA kullanılan olgularda greft sürvisini olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rogers TS., Elzinga L., Bennet WM., Kelley VE.: Selective enhancement of thromboxane in macrophages and kidneys in cyclosporine-induced nephrotoxicity. Transplantation, 45:1, 153-156, 1988.
2. Murray BM., Paller MS., Ferris TS.: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. Kidney Int, 28:767-770, 1985.
3. English J., Evan A., Houghton DC., Bennet WM.: Cyclosporine-induced acute renal dysfunction in the rat. Transplantation, 44:135-141, 1987.
4. Coffman TM., Yohay D., Carr DR., Brazy PC., Yarger WE., Klotman PE.: Effect of dietary fish oil supplementation on eicosanoid production by rat renal allografts. Transplantation, 45:2, 470-474, 1988.
5. Coffman TM., Yarger WE., Klotman PE.: Functional Role of thromboxane production by acutely rejecting renal allografts in rats. J Clin Invest, 75:1242-1246, 1985.
6. Jackson NM., Convery ME., Humes HD.: Cyclosporine induced cell proliferation is unique to the kidney. Kidney Int, 31:460-462, 1987.
7. Jevniker AM., Petric R., Holub BJ., Philbrick DJ., Clark WF.: Effect of cyclosporine on plasma lipids and modification with dietary fish oil. Transplantation, 46:5, 722-725, 1988.
8. Phillipson B.E., Rothrock D.W., Connor WE., Harris WS., Illingsworth DR.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins by fish oil in patients with hypertriglyceridemia. New Eng J Med, 312:1210-1214, 1985.
9. Elzinga L., Kelley VE., Houghton DC., Bennet WM.: Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. Transplantation, 43:2, 271-274, 1987.
10. Coffman TM., Carr DR., Yarger WE., Klotman PE.: Evidence that renal prostaglandin and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporine nephrotoxicity. Transplantation, 43:2, 282-285, 1987.
11. Kelley VE., Ferretti A., Izui S., Strom TB.: A fish oil diet rich in eicosapentenoic acid reduces cyclooxygenase metabolites and suppresses Lupus in MRL- lpr mice. J Immun, 134:3, 1914-1919, 1985.