

## PROTEKTIVNI EFEKAT VERAPAMILA NA DESKVAMACIJU TUBULARNOG EPITELA U GENTAMICINSKOJ NEFROTOKSIČNOSTI

Slavimir VELJKOVIĆ, Mirjana RADENKOVIĆ, Milan PAVLOVIĆ  
i Oliver DIMITRIJEVIĆ

*Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta- u Nišu*

Analizirano je protektivno dejstvo verapamila na deskvamaciju tubularnog epitela pacova u gentamicinskoj nefrotoksičnosti.

U životinja koje su dobijale gentamicin razvila se nekroza i deskvamacija tubularnog epitela, a u životinja tretiranih verapamilom i gentamicinom izazvane su degenerativne promene i lakša deskvamacija tubularnog epitela.

Životinje koje su dobijale samo gentamicin imale su statistički značajno uvećanje ureje i kreatinina i smanjenje kalijuma u odnosu na životinje tretirane verapamilom i gentamicinom.

Na osnovu dobijenih rezultata autori daju pretpostavku da verapamil ispoljava protektivni efekat na deskvamaciju tubularnog epitela u gentamicinskoj nefrotoksičnosti.

*Ključne reči:* verapamil, protektivni efekat, deskvamacija tubularnog epitela, gentamicinska nefrotoksičnost

### Uvod

Gentamicin je aminoglikozoidni antibiotik koji je veoma efikasan u tretiranju infekcija izazvanih gram-negativnim bakterijama. Njegovu primenu u značajnoj meri može ograničiti ototoksičnost i nefrotoksičnost (*Morin et al., 1980*).

Nefrotoksičnost se dovodi u vezu sa selektivnim nakupljanjem gentamicina u korteksu bubrega. Gentamicin izaziva promene na endotelijalnim ćelijama umanjujući gustinu i dijametar fenestri. Pored ovog efekta gentamicin izaziva smanjenje glomerularne filtracije (*Cojocel et al., 1984*).

Većina autora nefrotoksičnost izazvanu gentamicinom vezuje za promene u tubularnom epitelu. U tubularne ćelije gentamicin dospeva pino-citozom. Autoradiografskim studijama i studijama sa mikrodisekcijom nefrona je pokazano da se gentamicin najviše nakuplja u proksimalnim tubulama

(Morin et al., 1980; Silverblatt and Kuehu, 1984). U tubularnom epitelu, gentamicin izaziva oštećenja ćelijskih organela - pre svega, lizozoma. Pod dejstvom garamicina lizozomi se uvećavaju, membrana im prska. Zbog oštećenja lizozoma u tubularnim ćelijama se stvaraju mileoidna tela. Tubularne ćelije trpe promene u smislu nastajanja nekroze i sledstvene deskvamacije. Iz lizozoma se mogu osloboditi pojedini enzimi pa se isti pojačano izlučuju urinom (Mark et al., 1984). Zbog deskvamacije epitela tubula raste nivo ureje u krvi (Silverblatt and Kuehu) i povećava se ekskrecija Na i K urinom (Cojocel et al., 1984).

Nađeno je da nefrotoksičnost može biti modifikovana različitim faktorima. Ista se povećava pri upotrebi garamicina sa diureticima, aminoglikozidima, u acidozi, kod prethodno oštećenih bubrega (Beachamp et al., 1985).

U pojedinim tipovima akutne bubrežne slabosti, primena antagonista kalcijuma može umanjiti oštećenje bubrega ili dovesti do njegovog bržeg oporavka (Goldfarb et al., 1983).

### **Cilj rada**

Cilj našeg rada je bio da ukaže na eventualni protektivni efekat u deskvamaciji tubularnog epitela u akutnoj bubrežnoj slabosti izazvanoj gentamicinom.

### **Materijal i metode**

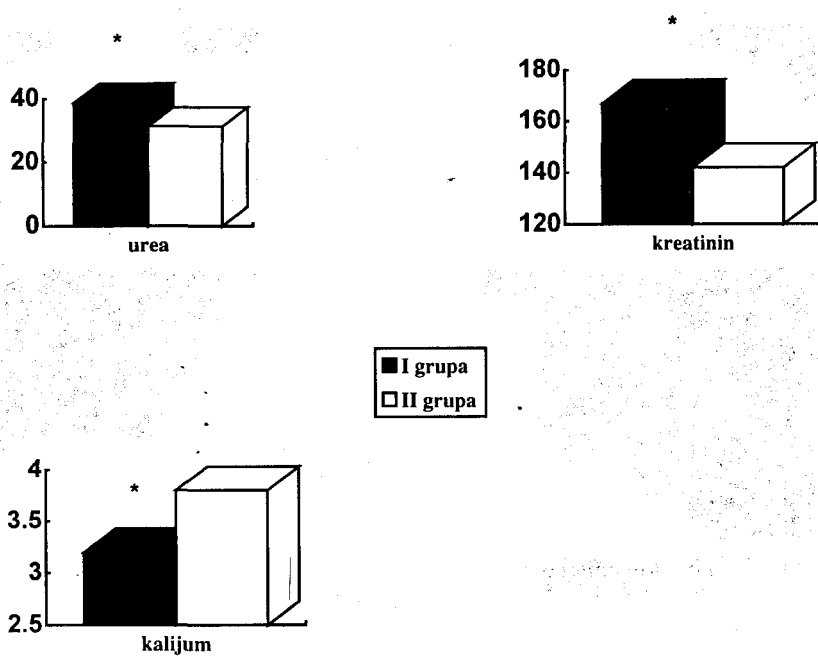
U eksperimentima su korišćeni pacovi oba pola telesne mase 250-350 g. Životinje su bile podeljene u dve grupe (po 6 životinja). Prva (kontrolna) grupa životinja dobijala je gentamicin (100 mg/kg tt/24 h) 8 dana. Druga grupa životinja je neposredno pre gentamicina (100 mg/kg tt/24 h) dobijala i verapamil u dozi od 3 mg/kg tt/ 24 h. Navedene supstancije su ubrizgavane intraperitonealno.

Devetog dana nakon otpočinjanja tretmana životinje su žrtvovane. Uzeta je krv iz aorte i bubrezi. Klasičnim metodama iz uzorka krvi određeni su Na, K, ureja i kreatinin. Bubrezi su standardnim histološkim metodama obrađeni za svetlosnu mikroskopiju.

Statistička značajnost razlika dobijenih rezultata utvrđena je Student-ovim testom.

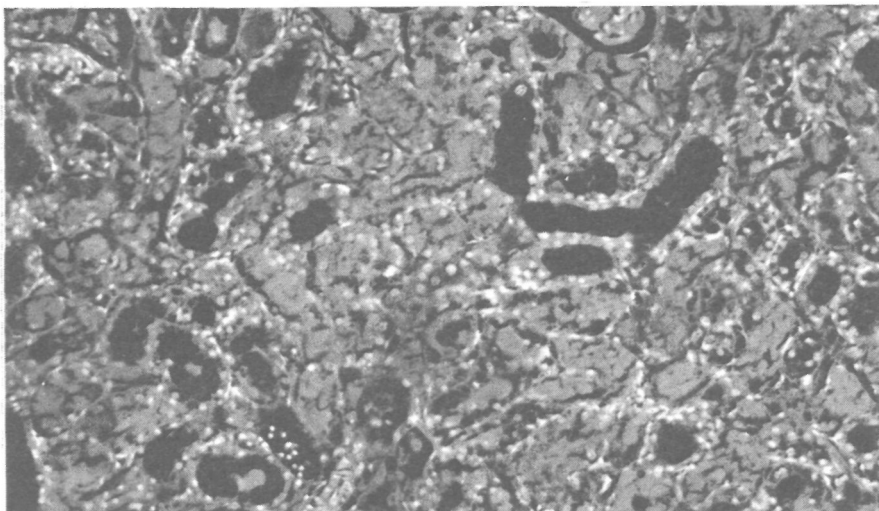
### **Rezultati rada**

Naši rezultati pokazuju da je u kontrolnoj grupi životinja registrovana nekroza i deskvamacija tubularnog epitela (slika 1). U životinja koje su

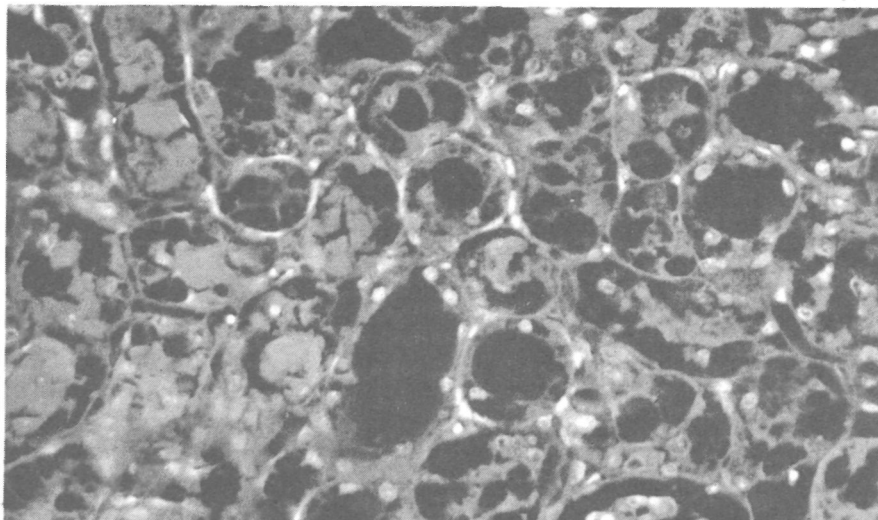


Grafikon 1. Prikaz registrovanih parametara u životinja tretiranih gantamicinom (I grupa - K) i životinja tretiranih gantamicinom i verapamilom (II grupa)

tretirane verapamilom i gantamicinom registrovane su teške degenerativne promene i lakša deskvamacija tubularnog epitela (slika 2).



Slika 1. Tubularni epitel u životinja tretiranih gantamicinom



Slika 2. Tubularni epitel u životinja tretiranih gentamicinom i verapamilom

U kontrolnoj grupi životinja registrovano je statistički značajno uvećanje ureje i kreatinina i umanjeње koncentracije kalijuma u odnosu na životinje tretirane verapamilom i gentamicinom (grafikon 1). Nije bilo statistički značajnih promena u koncentraciji natrijuma između kontrolne i eksperimentalne grupe životinja.

### Diskusija

Primena gentamicina u visokim dozama može izazvati akutnu bubrežnu slabost. Tačni mehanizmi nastanka akutne bubrežne slabosti nisu razjašnjeni. Poznato je da se gentamicin procesima pinocitoze u velikoj meri nakuplja u tubularnom epitelu. Tu izaziva oštećenje ćelijskih organela što vodi nastajanju morfofunkcionalnih promena tubularnog epitela. Pod dejstvom gentamicina tubularni epitel trpi destruktivne i nekrotičke promene (*Morin et al., 1980*). Ove promene su najizraženije na proksimalnim tubulima.

Naši rezultati su u saglasnosti sa nalazima drugih autora. U pacova tretiranih gentamicinom registrovane su teže promene na tubularnom epitelu no u pacova tretiranih gentamicinom i verapamilom.

Ima podataka da gentamicin pored uticaja na tubularni epitel deluje i na glomerularne kapilare. U kapilarima smanjuje broj i gustinu fenestri (*Cojocel et al., 1984*). Pored toga gentamicin smanjuje glomerularnu filtraciju (*Rodriger - Barbero et al., 1995*). Moguće je da su efekti gentamicina na glomerularnu filtraciju posledica izvesnih hemodinamskih promena nastalih kao posledica promene površine mezangijalnih ćelija. Gentamicin stimuliše

kontrakciju mezangijalnih ćelija. Ova kontrakcija je posredovana trombocitnim aktivacionim faktorom. Pored navedenih efekata, gentamicin izaziva porast jonizovanog Ca u mezangijalnim ćelijama. Porast Ca u tubularnim ćelijama i preopterećenje lizozoma i mitohondrija istim, ima za posledicu oštećenje ćelijskih organela i propadanje tubularnih ćelija. U ishemičnoj bubrežnoj slabosti, prethodno davanje verapamila, ublažava bubrežnu slabost (Goldfarb et al., 1983). Ovo se pokušava objasniti vazodilatatornim efektom verapamila na nivou glomerula. Vazodilatatorni efekat se dobija kontinuiranim uvođenjem acetilholina ali ne i smanjenje ishemične bubrežne slabosti.

U našim eksperimentima registrovano je veće sniženje serumskog K u životinja kontrolne grupe u odnosu na životinje koje su dobijale verapamil i gentamicin. Ovo se može tumačiti nalazom da pri dužem davanju gentamicin izaziva pojačanu ekskreciju K (Cojocel, et al., 1984).

U kontrolnoj grupi životinja registrovan je veći porast azotnih produkata no u životinja tretiranih gentamicinom i verapamilom. Moguće je da je ovakav nalaz uslovljen manje izraženim morfofunkcionalnim promenama na tubularnom epitelu životinja koje su dobijale i verapamil u odnosu na one tretirane samo gentamicinom.

### Zaključak

U životinja tretiranih verapamilom i gentamicinom stepen promena tubularnog epitela je blaži a porast azotnih materija u krvi manji, no u životinja tretiranih samo gentamicinom.

Na osnovu dobijenih rezultata autori pretpostavljaju da verapamil ima protektivni efekat u razvoju gentamicinske akutne bubrežne slabosti.

### Literatura

Morin, J. P., Viotte, G., Vondervulle, A., Von Hoof F., Tulkens, P. and Fillastre, J. P. (1980) Gentamycin-induced nephrotoxicity: A cell biology approach. *Kidney Int.*, 18, 583-590.

Cojocel, C., Docin, N., Ceacmacudis, E. and Baumann, K. (1984). Nephrotoxic effects of aminoglycoside. Treatment on renal protein reabsorption and accumulation. *Nephron*, 7, 113-119.

Silverblatt, F. J. and Kuehu, C. (1984). Autoradiography of gentamycin uptake by the rat proximal tubule cell. *Kidney Int.*, 15, 335-345.

Mark, E., De Broe Pauls, G. J., Verpoten, G. A., Roels, F., Buysens, N., Weden, R., Van Hoot, F. and Tulkens, P. (1984). Early effects of gentamycin, tobramycin and amikacin on the human kidney. *Kidney Int.*, 25, 643-652.

Beachamp, D., Poirier, A. and Bergeron, M. G. (1985). Increased nephrotoxicity of gentamycin in pyelonephritic rats. *Kidney Int.*, 28, 106-113.

Goldfarb, D., Jana, A., Serbon, /., Govenda, S., Kapuler, S. and Eliahon, H. E. (1983). Benefical effect of verapamil in ishemic acut renal failure in the rat. Proceedings of the society for experimental biology and medicine, 172, 389-392.

Rodriger-Barbero, A., Rodriger-Lopez, A., Gourales-Soramanto, R. and Lopez-Novoa, J. (1995). Gentamycin activates rat mesangial cells. A role for platelat activating factor. Kidney Int., 47, 1346-1353.

**EFFECT PROTECTIF DE VERAPAMIL SUR LA DESQUAMATION  
DE L'EPITHEL TUBULAIRE DANS LA NEPROTOXEMIE  
DE GENTAMYCIN**

Slavimir VELJKOVIĆ, Mirjana RADENKOVIĆ, Milan PAVLOVIĆ  
et Oliver DIMITRIJEVIĆ

*Institut pour la phvsilogie de la Faculte de Medecine de Niš*

Les auteurs ont fait l'analyse de l'effet protectif de verapamil sur ladesquamation de l'epithel des rats dans la nephrotoxemie de gentamycin.

Chez les animaux qui recevaient gentamicin la necrose s'est developpee ainsi que la desquamation de l'epithel tubulaire mais chez les animaux traites par verapamil et gentamycin sont provoques les changements degeneratifs et une legere desquamation de l'epithel tubulaire. Les animaux qui recevaient seulement gentamycin avaient un agradissement significatif de l'uree et de kreatinine et la reduction du potassium par rapport aux animaux traites par verapamil et gentamycin.

A la base des resultats obtenus les auteurs exposent l'hypothese que verapamil manifeste l'effet protectif sur la desquamation de l'epithel tubulaire dans la nephrotoxemie de gentamycin.

*Les mots cles:* Verapamil, effet protectif, desquamation de l'epithel tubulaire nephrotoxemie de gentamycin

**PROTECTIVE EFFECT OF THE VERAPAMIL UPON THE TUBULAR  
EPITHELIUM DESQUAMATION IN THE GENTAMICIN  
NEPHRO-TOXICITY**

Slavimir VELJKOVIĆ, Mirjana RADENKOVIĆ, Milan PAVLOVIĆ  
and Oliver DIMITRIJEVIĆ

*Institute for Physiology of the Faculty of Medicine, Niš*

The protective effect of the verapamil upon the tubular epithelium desquamation of the rats in the gentamicin nephro-toxicity is analyzed.

In the animals that received the gentamicin the necrosis and the tubular epithelium desquamation developed while in the animals treated by verapamil and gentamicin the degenerative changes took place along with an easier desquamation of the tubular epithelium.

The animals that obtained only the gentamicin had a statistically important increase of the urea and creatine along with a kalium decrease with respect to the animals treated by verapamil and gentamicin.

On the basis of the obtained results the authors assume that the verapamil has a protective effect upon the tubular epithelium desquamation in the gentamicin nephro-toxicity.

*Key words:* Verapamil, protective effect, tubular epithelium desquamation, gentamicin nephro-toxicity

Autor: Doc. dr sci Slavimir Veljković, nefrolog, Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu; kućna adresa: Niš, IX brigade 53/35.

(Rad je Uredništvo primilo 9. februara 2000. godine)