

Toksične nefropatije

Halinčić, Mario

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:302778>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mario Halinčić

Toksične nefropatije

Diplomski rad



Zagreb, 2019.

Ovaj rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju pod vodstvom doc. dr. sc. Živke Dike, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

Popis kratica:

AA – Aristolohična kiselina (*Aristolochic acid*)

AAN – Nefropatija aristolohične kiseline (*Aristolochic acid nephropathy*)

ABC – ATP-vezujuća kazeta (*ATP binding cassette*)

ABZ – Akutno bubrežno zatajenje

ADH – Antidiuretski hormon

ASK – Acetilsalicilna kiselina

CIN – Kontrastom izazvana nefropatija (*Contrast induced nephropathy*)

ClCr – Klirens kreatinina (*Creatinine clearance*)

CNS – Središnji živčani sustav (*Central nervous system*)

CTR1 – Visokoafinitetni protein za unos bakra 1 (*High affinity copper uptake protein 1*)

CYP450 – Citokrom P450 (*Cytochrome P450*)

DCVC - S-(1,2-diklorvinil)-L-cistein (*S-(1,2-Dichlorovinyl)-L-cysteine*)

DMPS – 2,3-dimerkapto-1-propansulfonat

DMSA – Dimerkaptosukcinična kiselina (*Dimercaptosuccinic acid*)

DMT1 – Transporter dvovalentnih metala (*Divalent metal transporter 1*)

EDTA – Etilendiamintetraoctena kiselina (*Ethylenediaminetetraacetic acid*)

eGFR – Procijenjena brzina glomerularne filtracije (*Estimated glomerular filtration rate*)

EN – Endemska (balkanska) nefropatija

ENaC – Epitelni natrijski kanal (*Epithelial sodium channel*)

FSGS – Fokalna segmentalna glomerularna skleroza

GFR – Brzina glomerularne filtracije (*Glomerular filtration rate*)

MRP – Protein otpornosti na više lijekova (*Multidrug resistance protein*)

MT – Metalotionein

NAD – Nikotinamid adenin dinukleotid

NF- κ B – Nuklearni faktor kapa B

NO – Dušikov oksid

NSAIL – Nesteroidni protuupalni lijekovi (*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)

OAT1 – Transporter organskih aniona 1 (*Organic anion transporter 1*)

OAT3 – Transporter organskih aniona 3 (*Organic anion transporter 3*)

OCT2 – Transporter organskih kationa 2 (*Organic cation transporter 2*)

PAF – Čimbenik aktivacije trombocita (*Platelet activation factor*)

PGE₂ – Prostaglandin E2

PGI₂ – Prostaglandin I2

TCE – Trikloretilen (*Trichloroethylene*)

TGF – Tubuloglomerularna povratna sprega (*Tubuloglomerular feedback*)

TNF – Čimbenik nekroze tumora (*Tumor necrosis factor*)

TP53 – Tumorski protein p53

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	1
2. SUMMARY	2
3. UVOD	3
4. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ TOKSIČNE NEFROPATIJE	4
5. NEFROTOKSINI	5
5.1. LIJEKOVI	5
5.1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi i salicilati	5
5.1.2. Aminoglikozidni antibiotici.....	7
5.1.3. Antitumorski lijekovi	9
5.1.4. Inhibitori kalcineurina	11
5.1.5. Litij.....	12
5.2. RADIOLOŠKI KONTRASTI	13
5.3. SPOJEVI IZ OKOLIŠA	15
5.3.1. Teški metali	15
5.3.2. Aristolohična kiselina.....	18
5.3.3. Alkoholi.....	20
5.3.4. Halogenirani ugljikovodici	21
5.3.5. Melamin	23
6. ZAKLJUČCI	25
7. ZAHVALE	26
8. LITERATURA	27
9. ŽIVOTOPIS	31

1. SAŽETAK

Toksične nefropatije

Mario Halinčić

Toksične nefropatije su ozljede bubrega uzrokovane izlaganjem organizma nefrotoksinima. Bubrež je zbog svojih posebnih anatomskih, fizioloških i biokemijskih karakteristika organ izuzetno podložan oštećenju toksinima. Čimbenici rizika za razvoj toksične nefropatije uključuju stariju životnu dob, ženski spol, hipoalbuminemiju, sniženu brzinu glomerularne filtracije bilo koje etiologije te brojne druge metaboličke i genetske čimbenike. Toksične nefropatije uzrokovane lijekovima zahvaćaju različite segmente nefrona ovisno o mehanizmu djelovanja pojedinog lijeka. Nesteroidni protuupalni lijekovi uzrokuju smanjenu proizvodnju prostaglandina što vodi smanjenju GFR-a te izlučivanja vode i elektrolita. Aminoglikozidi oštećuju proksimalni tubul i distalne tubule ometanjem funkcije fosfolipida, mitohondrija i oksidativnim stresom. Cisplatina uzrokuje o dozi ovisnu akutnu tubularnu nekrozu stanica proksimalnog tubula. Metotreksat se u kiselom urinu kristalizira i taloži u tubulima. Inhibitori kalcineurina smanjuju protok krvi kroz bubrež i uzrokuju intersticijsku fibrozu. Litij uzrokuje nefrogeni diabetes insipidus, acidozu i intersticijsku fibrozu. Radiološki jodni kontrasti oštećuju bubrež ishemijom i direktnim toksičnim djelovanjem na tubule. Teški metali su zbog onečišćenja tla i pitke vode važan uzrok toksične nefropatije. Oštećuju stanice proksimalnog tubula raznim mehanizmima, uglavnom oksidativnim stresom i ometanjem unutarstaničnih signalnih puteva. Aristolohična kiselina uzrokuje balkansku endemsku nefropatiju karakteriziranu tubulointersticijskim oštećenjem i razvojem karcinoma prijelaznog epitela. Etanol uzrokuje poremećaje elektrolita i acidobaznog statusa zbog generalizirane disfunkcije tubula. Etilen-glikol uzrokuje stvaranje kristala kalcijevog oksalata u tubulima. Halogenirani ugljikovodici preko svojih toksičnih metabolita i oksidativnog stresa oštećuju proksimalni tubul. Melamin se veže za cijanuričnu ili mokraćnu kiselinu i dovodi do nefrolitijaze. Nefrotoksini su brojni i raznoliki, a važno je pomišljati na njih u kliničkoj praksi radi pravovremne prevencije i liječenja toksičnih nefropatija.

Ključne riječi: toksična nefropatija, nefrotoksičnost, lijekovi, teški metali

2. SUMMARY

Toxic nephropathies

Mario Halinčić

Toxic nephropathies are kidney injuries caused by exposure of organism to nephrotoxins. Kidney is an organ especially susceptible to nephrotoxin damage because of its special anatomical, physiological and biochemical characteristics. Risk factors for development of toxic nephropathy include older age, female sex, hypoalbuminemia, decreased glomerular filtration rate of any aetiology and numerous other metabolic and genetic factors. Drug-induced toxic nephropathies affect different nephron segments depending on the mechanism of action of a particular drug. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause a decrease of prostaglandin production which leads to a decrease in GFR and excretion of water and electrolytes. Aminoglycosides damage the proximal tubule and distal tubules by a disruption of phospholipid and mitochondrial function and by oxidative stress. Cisplatin causes dose-dependent acute tubular necrosis of proximal tubule cells. Methotrexate crystallizes in acidic urine and precipitates in tubules. Calcineurine inhibitors lower renal blood flow and cause interstitial fibrosis. Lithium causes nephrogenic diabetes insipidus, acidosis and interstitial fibrosis. Radiological iodine contrasts damage the kidney by ischaemia and direct tubular toxicity. Heavy metals are an important cause of toxic nephropathy because of environmental and drinking water pollution. They damage the proximal tubule cells by a variety of mechanisms, mainly by oxidative stress and by disruption of intracellular signal pathways. Aristolochic acid causes Balkan endemic nephropathy characterised by tubulointerstitial damage and urothelial cancer. Ethanol causes electrolyte and acid-base balance disturbances because of generalized tubule dysfunction. Ethylene-glycol causes formation of calcium oxalate crystals in tubules. Halogenated hydrocarbons damage the proximal tubule via their toxic metabolites and oxidative stress. Melamine bonds to cynauric or uric acid and leads to nephrolithiasis. Nephrotoxins are numerous and diverse, and its important to think about them in clinical practice for the timely prevention and treatment of toxic nephropathy.

Key words: toxic nephropathy, nephrotoxicity, drugs, heavy metals

3. UVOD

Toksične nefropatije su ozljede bubrega uzrokovane izlaganjem organizma nefrotoksinima. Nefrotoksini mogu biti lijekovi, terapijski i dijagnostički pripravci, tvari i kemikalije iz okoliša te alternativni i biljni pripravci (1). Anatomske, fiziološke i biokemijske karakteristike bubrega čine ih osjetljivijima od drugih organa na utjecaj određenih toksina (2). Funkcije bubrega, uz kontrolu volumena tjelesne tekućine i acidobaznog statusa, održavanje ravnoteže elektrolita te obavljanja endokrine funkcije i eliminacije endogenih otpadnih produkata metabolizma, obuhvaćaju i metabolizam i eliminaciju tvari i toksina unesenih u organizam iz okoliša (1,3).

Bubreg je organ podložan oštećenju toksinima jer na bubrežni protok krvi otpada 20-25% srčanog minutnog volumena, pa svako izlaganje organizma toksinu ujedno rezultira velikom količinom toksina dostavljenom u bubrege. Stanice medularnog dijela Henleove petlje iscrpljene su i hipoksične zbog visoke aktivnosti Na^+/K^+ ATP-aze što ih čini osjetljivijim na štetan učinak nefrotoksina. Toksini se u bubregu koncentriraju protustrujnim mehanizmom što pojačava njihovu direktnu toksičnost, oksidativni stres koji izazivaju te ishemijsko oštećenje nastalo smanjenom sintezom prostaglandina u srži i povećanim stvaranjem tromboksana. Lijekovi, ksenobiotici i drugi toksini mogu se metabolizirati u druge toksične spojeve i kisikove radikale koji oksidativnim stresom alkiliraju ili oksidiraju nukleinske kiseline, oštećuju proteine, peroksidiraju lipide i lome DNA uzvojnice. Toksini u stanice bubrega ulaze apikalnim ili bazolateralnim transportnim putevima (npr. endocitoza, pinocitoza, pomoću transporterata), u stanici se uglavnom vežu na proteine, a iz stanice se u mokraću izlučuju apikalnim transporterima poput MRP i P-glikoproteina. Oštećenje tih apikalnih efluksnih proteina može pogodovati nakupljanju toksina u stanici i dovesti do smrti stanice (1).

U ovom diplomskom radu bit će prikazane neke od toksičnih nefropatija odabrane zbog njihove učestalosti u kliničkoj praksi ili posebno zanimljivog patofiziološkog mehanizma.

4. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ TOKSIČNE NEFROPATIJE

Rizični čimbenici za razvoj toksične nefropatije su brojni, a uključuju životnu dob iznad 60 godina, ženski spol, dehidraciju, sniženu brzinu glomerularne filtracije (GFR) bilo koje etiologije koja je neprepoznata zbog niže serumske koncentracije kreatinina povezane sa smanjenom mišićnom masom i nižim unosom proteina te smanjeno vezanje toksina zbog hipoalbuminemije. U starijih osoba prisutna je i ishemija bubrega zbog vazokonstrukcije uzrokovane viškom angiotenzina II i endotelina.

Razvoju toksične nefropatije pogoduje i nepravilna prilagodba doze lijeka kod pacijenata koji imaju rizične čimbenike poput podležće bubrežne bolesti, hipovolemije, hipoalbuminemije ili tubularnog oštećenja žučnim solima zbog opstruktivne žutice. Hipoperfuzija bubrega snizuje GFR, povećava reapsorpciju u proksimalnom tubulu i usporava protok u distalnom tubulu što kod nekih toksina pogoduje taloženju kristala. Hiperkalcemija uzrokuje konstrikciju aferentne arteriole, nefrogeni diabetes insipidus i gubitak soli, što sve snizuje GFR. Kisela mokraća sa $\text{pH} < 5,5$ povećava taloženje kristala u tubulima kod primjene kiselih lijekova poput metotreksata, dok alkalnija mokraća može pogodovati taloženju kristala alkalnih lijekova poput ciprofloksacina (1).

Kod nekih toksina, npr. aminoglikozidnih antibiotika, povećan je rizik za razvoj nefropatije ukoliko im je osoba već prije bila izložena. To se pripisuje nakupljanju toksina koje u nekom trenutku pređe kritičnu vrijednost (4).

Genetski čimbenici mogu također utjecati na razvoj toksične nefropatije. U hiperalergičnih osoba može doći do imunološkog odgovora na spojeve nastale metabolizmom toksina u organizmu te posljedičnog oštećenja bubrega T-limfocitima. Polimorfizmi gena za enzime koji metaboliziraju toksine, npr. CYP450, mogu smanjiti metabolizam toksina i povećati nefrotoksičnost. Mutacije u genima za kodiranje tubularnih apikalnih efluksnih transportera ili unutarstaničnih proteina nosača ometaju izlučivanje toksina mokraćom te pojačavaju nefrotoksični učinak (1).

5. NEFROTOKSINI

5.1. LIJEKOVI

Toksične nefropatije uzrokovane lijekovima čest su problem, pogotovo u pacijenata sa rizičnim čimbenicima poput podležće bubrežne disfunkcije ili srčanožilne bolesti. Zahvaćaju različite segmente nefrona ovisno o mehanizmu djelovanja pojedinog lijeka (5,6). Važno je na vrijeme uočiti njihov nastanak budući da podležća stanja koja su i dovela pacijenta u rizik za razvoj toksične nefropatije olakšavaju daljnje propadanje bubrežne funkcije (6). Ovdje će biti opisane neke toksične nefropatije koje se ističu bilo po učestalosti u kliničkoj praksi ili zanimljivom mehanizmu nastanka, a naglasak će biti stavljen više na akutnu ozljedu bubrega nego li kroničnu.

5.1.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi i salicilati

Iako je prevalencija nefrotoksičnosti koja bi mogla zahtijevati liječničku intervenciju među osobama koje koriste nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove) relativno niska (1-5% u SAD-u), zbog velike potrošnje i široke upotrebe tih lijekova apsolutne brojke ipak ukazuju na potencijalno velik javnozdravstveni problem. Na sreću, ta nefrotoksičnost je u većini slučajeva potpuno reverzibilna ukoliko se na vrijeme otkrije te se prekine upotreba lijeka (7).

Nesteroidni protuupalni lijekovi se, nakon apsorpcije i metabolizma u jetri, vežu na proteine te se izlučuju putem žuči ili bubrega. Neki, poput ibuprofena, diklofenaka i indometacina, imaju kratko vrijeme poluživota dok drugi, npr. koksibi (selektivni COX-2 inhibitori) imaju dulje vrijeme poluživota (8).

Većina zdravih ljudi koja uzme terapijsku dozu NSAIL-a neće razviti nikakve toksične neželjene učinke na bubrege. No, u manjeg dijela populacije može doći do supkliničkih i klinički manifestnih toksičnih učinaka. (9).

Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibiraju enzim ciklooksigenazu potrebanu za sintezu prostaglandina koji, među ostalim, reguliraju i brojne bubrežne funkcije. PGE₂ regulira transport natrija i klorida u Henleovoj petlji te modulira transport vode i protok krvi u bubrežnoj srži. PGI₂ regulira tonus bubrežnih krvnih žila, glomerularnu filtraciju i lučenje

renina. Neselektivni NSAIL-ovi inhibiraju i COX-1 (kojeg u bubregu ima u većoj količini) i COX-2 (koji se nalazi u većini tkiva kao odgovor na ozljedu ili u sklopu upale, a samo u manjoj količini u bubregu). Selektivni COX-2 inhibitori zamišljeni su kao lijek koji će imati pozitivne učinke neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze, no bez neželjenih učinaka zbog COX-1 inhibicije. Međutim, budući da je COX-2 izražen u bubrežnim žilama te je vjerojatno dominantan u makuli densi i medularnom intersticiju, COX-2 inhibitori vjerojatno imaju iste neželjene učinke na bubreg kao i neselektivni NSAIL-ovi.

U zdravih ljudi sa normalnim hemodinamskim parametrima, prostaglandini ne igraju presudnu ulogu u održavanju bubrežnog protoka krvi i glomerularne filtracije. Međutim, u nekih osoba bubrežna i sistemska hemodinamika ovise o dostupnosti prostaglandina te inhibicijom njihove sinteze dolazi do bubrežne dekompenzacije. U starijih osoba sa narušenom funkcijom bubrega selektivni COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-ovi mogu smanjiti GFR i izlučivanje natrija mokraćom. U starijih pacijenata sa hipertenzijom, COX-2 selektivni inhibitori mogu uzrokovati nastanak edema i porast arterijskoga tlaka. Pod rizikom su i osobe sa hipovolemijom te osobe sa izrazito narušenom jetrenom funkcijom ili nefrotskim sindromom i teškom proteinurijom.

Visoke akutne doze NSAIL-ova smatraju se uzrokom akutnog bubrežnog zatajenja (ABZ) u nekim slučajevima, pogotovo u starijih ljudi. Dokumentirani su slučajevi ABZ povezani sa celekoksibom i rofekoksibom. Studija na 1799 starijih pacijenata hospitaliziranih zbog izvanbolnički stečenog ABZ pokazala je da omjer šansi za razvoj ABZ značajno raste ovisno o dozi ibuprofena koju su uzimali. Hospitalizirani pacijenti također su češće uzimali diuretike i ACE-inhibitore od kontrola (10).

Salicilate, najčešće acetilsalicilnu kiselinu (ASK), ljudi ponekad iskoriste u svrhu samoubojstva, dok ih djeca mogu slučajno pronaći i uzeti. Dijagnoza trovanja se postavlja anamnezom i kliničkim znakovima (tinitus, gluhoća, znojenje, hiperventilacija), a potvrđuje mjerenjem plazmatske koncentracije salicilata (11).

Doza do 150 mg/kg obično je blago toksična, 150-300 mg/kg umjereno toksična, 300-500 mg/kg jako toksična, dok je doza iznad 300 mg/kg potencijalno i letalna.

Nakon apsorpcije ASK se hidrolizira do salicilata. Porastom koncentracije salicilata dolazi do zasićenja proteina i difuzije salicilata u tkiva. Zbog iritacije probavnog trakta može doći do mučnine i povraćanja te posljedične hipovolemije koja smanjuje bubrežnu perfuziju i

eliminaciju salicilata te tako pogoršava poremećaj acidobaznog statusa. Zbog hiperventilacije dolazi do dehidracije i respiratorne alkaloze, a kompenzatorno bubrezi izlučuju natrij, kalij, bikarbonate i vodu. Sputavanje oksidativne fosforilacije na razini mitohondrija, pojačani metabolizam masnih kiselina, smanjena bubrežna funkcija te inhibicija enzima Krebsovog ciklusa uključenih u stvaranje ATP-a i energije rezultiraju povećanim stvaranjem topline i nakupljanjem piruvata, laktata i ketonskih tijela. Konačni rezultat svega nabrojenog su metabolička acidoza povećanog anionskog zjapa, ketoacidoza i hipertermija (12).

Ispiranje želuca (kod odraslih) i poticanje na povraćanje (kod djece) važni su koraci u liječenju akutnog predoziranja. U otprilike 20% odraslih potrebno je alkalizirati mokraću i forsirati diurezu infuzijom tekućine kako bi se ubrzala eliminacija salicilata iz tijela. Ne postoji antidot za salicilate, no unutar prvog sata od trovanja može se primijeniti aktivni ugljen. Obično se to radi kod djece jer ih se često zatekne u trenutku uzimanja lijeka (11).

5.1.2. Aminoglikozidni antibiotici

Aminoglikozidi su antibiotici koji se zbog kemijske stabilnosti, brzog baktericidnog učinka, sinergije sa betalaktamskim antibioticima, niske stope rezistencije i niske cijene često koriste u kliničkoj praksi za liječenje brojnih infekcija uzrokovanih Gram-negativnim bakterijama unatoč nefrotoksičnosti i ototoksičnosti. Gentamicin je jedan od najnefrotoksičnijih aminoglikozida, no svejedno se često koristi kao prva i druga linija liječenja (13). Aminoglikozidi s više pozitivnog naboja su nefrotoksičniji. Poredak po nefrotoksičnosti je sljedeći: neomicin > gentamicin > tobramicin ~ amikacin ~ netilmicin > streptomycin (1). Nefrotoksični učinci aminoglikozida će ovdje biti opisani na primjeru gentamicina kao predstavnika skupine.

U 10-25% slučajeva korištenja aminoglikozidnih antibiotika dolazi do nefrotoksičnosti, ovisno o rizičnim čimbenicima pacijenta, trajanju liječenja, dozi, te istovremenom korištenju nekih drugih lijekova poput NSAID-a, diuretika, vankomicina, itd. Aminoglikozidna nefrotoksičnost se javlja u 10-25% slučajeva kada su korišteni u liječenju. Klinčki se obično nalazi neoligurična ili čak poliurična bubrežna disfunkcija, praćena porastom plazmatskih koncentracija kreatinina i ureje te proteinurijom, enzimurijom, aminoacidurijom, glukozurijom, hipokalcemijom i hipomagnezijemijom (13).

Oralna bioraspoloživost iznosi manje od 1% pa se aminoglikozidi primjenjuju parentelarno. Vezanje za proteine plazme manje je od 10%, ne metaboliziraju se i izlučuju slobodni glomerularnom filtracijom. Nakon filtracije, 5-10% količine aminoglikozida veže se na fosfolipide proksimalnih tubularnih stanica i ulazi u stanice (14).

Tubularna toksičnost glavni je aspekt aminoglikozidne nefropatije. Dolazi do smrti epitelnih stanica apoptozom i nekrozom u proksimalnom i distalnom tubulu te sabirnim kanalima, uz funkcionalne promjene na staničnim strukturama uključenim u transport vode i otopljenih tvari (Na/Pi kotransporter, Na/H kontrantransporter, Na/K pumpa). Gentamicin se nakuplja u stanicama tubularnog epitela uglavnom u lizosomima, Golgijevom aparatu i endoplazmatskom retikulumu. Veže se na membranske fosfolipide lizosoma te tako ometa funkciju fosfolipaza. Nakon što koncentracija gentamicina u staničnim strukturama prijeđe zasad još neutvrđenu graničnu vrijednost membrana im puca i sadržaj se zajedno sa lijekom izlijeva u citosol. Citosolni gentamicin potom utječe na mitohondrije i tako aktivira apoptozu, prekida respiratorni lanac i proizvodnju ATP-a te stvara oksidativni stres zbog nastanka superoksidnih aniona i hidrosilnih radikala. Katepsini oslobođeni iz lizosoma reagiraju sa kaspazama i tako aktiviraju apoptozu, a masivnom proteolizom, pogotovo uz nizak ATP, dovode do nekrozi-slične stanične smrti. U endoplazmatskom retikulumu gentamicin inhibira sintezu proteina ometa preciznost translacije. Moguće je da interferira i sa posttranslacijskim mehanizmima. Ostaci tkiva i stanica nakupljaju se u lumenu tubula te dovode do parcijalne ili potpune opstrukcije i posljedičnog gubitka ekstreterne funkcije zahvaćenih nefrona. Proksimalni porast hidrostatskog tlaka smanjuje filtracijski gradijent u glomerulu i shodno tome GFR.

Tubularna disfunkcija u slučaju da još nije došlo do razvoja opstrukcije, može dovesti do značajnog gubitka tekućine i elektrolita, budući da se u fiziološkim uvjetima 99% vode i elektrolita iz filtrata reapsorbiraju u tubulu. Zbog toga čak i kod malog smanjenja tubularne reapsorpcije može doći do značajnog smanjenja GFR-a i zatajenja bubrega. Za taj zaštitni mehanizam, koji se naziva tubuloglomerularna povratna sprega (engl. tubuloglomerular feedback, TGF) i traje od 1 do 24 sata, odgovorni su učinci angiotenzina-II i adenzina na aferentnoj i eferentnoj arterioli.

U glomerulu štetni učinci gentamicina nastaju mezangijalnom kontrakcijom, mezangijalnom proliferacijom uz istovremenu apoptozu stanica koje se međusobno kompenziraju, te neutralizacijom negativnih naboja na membranama što sve dovodi do proteinurije. Pri

visokim dozama pronađeni su i povećani glomeruli promijenjenog oblika i gustoće, uz neutrofilnu infiltraciju. Upotreba gentamicina uzrokuje i pojačano oslobađanje vazokonstriktora (endotelin-1, PAF, metaboliti arahidonske kiseline) iz endotelnih i mezangijskih stanica. Oni parakrino djeluju na vaskularne miocite i dovode do vazokonstrikcije. Gentamicin blokira i sintezu vazodilatatornih prostaglandina.

Istražuju se razne mogućnosti prevencije nefrotoksičnosti aminoglikozida poput inhibicije transportnih receptora, povećanja bubrežnog protoka krvi vazodilatacijom te primjene antioksidansa. No, za sada još ne postoji idealno rješenje, a problemi su brojni. Na primjer, upotreba antioksidansa u svrhu smanjenja oksidativnog stresa u bubregu uzrokovanog aminoglikozidima može ometati njihov baktericidni učinak, budući da je oksidativni stres jedan od važnih mehanizama preko kojih aminoglikozidi ubijaju bakterije (13).

5.1.3. Antitumorski lijekovi

Cisplatina je lijek učinkovit za kemoterapiju velikog broja tumora, no nefrotoksičnost je limitirajući faktor za doziranje. U 20-30% pacijenata primjena cisplatine dovodi do toksične nefropatije (14).

Cisplatina ulazi u stanice proksimalnog tubula više nego u ostala tkiva zbog prisutnosti membranskih transportera poput CTR1 i OCT2. Preko receptora smrti (TNF, Fas) na plazmatskoj membrani i drugim mehanizmima inducira apoptozu stanica (15).

Cisplatina se bez vezanja na proteine filtrira u glomerulu (80% doze se izlučuje mokraćom u 24 sata). Protok krvi kroz bubreg može se smanjiti u prva 3 sata nakon primjene lijeka, što dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Nakon 48 do 72 sata poslije infuzije cisplatine dolazi do slabljenja reapsorpcije u proksimalnom i distalnom tubulu te povećanja vaskularnog otpora. Akutna toksičnost karakterizirana je smanjenom funkcijom mitohondrija i aktivnosti ATP-aze te poremećajem kationa u stanici i transporta tvari. Smanjena je reapsorpcija natrija u proksimalnom tubulu te apsorpcija natrija i vode u distalnom tubulu što dovodi do poliurije. U većine pacijenata dolazi i do gubitka kalija, magnezija i kalcija te ortostatske hipotenzije.

Cisplatina uglavnom uzrokuje tubulointersticijske lezije. Svega nekoliko studija opisalo je patološke promjene uzrokovane cisplatinom na bubregu čovjeka. Biopsije 3 do 60 dana nakon

primjene cisplatine pokazale su segmentalnu degeneraciju, nekrozu i deskvamaciju epitelnih stanica pars convoluta i pars recta proksimalnog tubula i distalnog tubula. U pacijenata s akutnim bubrežnim zatajenjem, dominantna lezija je akutna nekroza lokalizirana uglavnom u proksimalnom tubulu. Opseg nekroze ovisan je o dozi, koncentraciji i vremenu primjene. Nije opisan intersticijski nefritis. U kroničnoj nefropatiji uzrokovanoj cisplatinom opisane su cistična dilatacija tubula i intersticijska fibroza (16).

Obilna hidracija fiziološkom otopinom značajno smanjuje incidenciju nefropatije u pacijenata koji primaju cisplatinu. Kod klirensa kreatinina 46-60 mL/min potrebno je umanjiti dozu koja se primjenjuje za 25%, dok kod klirensa kreatinina 31-45 mL/min potrebno ju je umanjiti za 50%. Karboplatina je analog cisplatine sa manjom incidencijom nefropatije koja je obično i manje teška. Prilagodba doze karboplatine je indicirana tek kod klirensa kreatinina ispod 40 mL/min. Oksaliplatina je analog platine 3. generacije koji nema zasad poznati nefrotoksični potencijal (14).

Metotreksat je antimetabolit koji inhibira važan korak u sintezi DNA – metabolizam folne kiseline. Nakon ulaska u stanicu metotreksat se poliglutamira i veže za dihidrofolat reduktazu afinitetom 1000 puta jačim od folata i tako kompetitivno inhibira konverziju dihidrofolata u tetrahidrofolat koji je potreban za sintezu timidina i purina (17).

Metotreksat u visokim dozama (iznad 500mg/m²) koristi se za terapiju mnoštva tumora dječje i odrasle dobi (17). Iako je takva primjena u većine pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega sigurna uz mjere alkalizacije mokraće, hidracije i primjenu leukovorina (18), u 2-12% pacijenata može doći do akutne bubrežne ozljede zbog kristalizacije metotreksata u lumenu bubrežnih tubula i posljedične kristalne nefropatije. Budući da je metotreksat kiseo, u alkalnoj mokraći ne dolazi do formacije kristala. Kristalna nefropatija obično se u početku manifestira kao asimptomatski porast serumskog kreatinina te kasnije napreduje do tubularne nekroze i ozbiljnijeg oštećenja bubrega. Neki lijekovi (NSAIL-ovi, penicilini, salicilati, aminoglikozidi, inhibitori protonske pumpe, levetiracetam, i dr.) i kontrasti mogu različitim mehanizmima usporiti izlučivanje metotreksata iz tijela i tako povećati nefrotoksični učinak (17).

5.1.4. Inhibitori kalcineurina

Inhibitori kalcineurina - ciklosporin A (CsA) i takrolimus - koriste se u transplantacijskoj medicini za sprečavanje odbacivanja presađenih organa (19,20). Otkrićem ciklosporina došlo je do revolucije u transplantaciji bubrega, srca, jetre, pankreasa i koštane srži (21).

Kalcineurin je fosfataza ovisna o kalciju i kalmodulinu. Inhibitori kalcineurina vežu se za unutarstanične proteine – CsA za ciklofilin A, a takrolimus za FKBP12. Nastali kompleksi se potom vežu za kalcineurin i inhibiraju ga. Kalcineurin ima ključnu ulogu u regulaciji transkripcijskog faktora NF-AT tijekom aktivacije T-limfocita (22).

Nefrotoksičnost inhibitora kalcineurina teško je razlikovati od kroničnog odbacivanja presatka. Iako podaci iz registara govore u prilog kratkoročnim korisnim učincima primjene CsA i takrolimusa, ona ipak nije dovela do produljenja poluživota presatka bubrega iznad 8-10 godina. I CsA i takrolimus mogu uzrokovati i akutnu i kroničnu nefropatiju. Akutna nefropatija je reverzibilna i ovisna o doziranju, a karakterizirana je smanjenjem bubrežnog protoka krvi zbog konstrikcije aferentne arteriole. Kronična nefropatija očituje se ireverzibilnom intersticijskom fibrozom obično nakon 6-12 mjeseci trajanja terapije, koja može progredirati do potpunog zatajenja bubrega. Takrolimus ima direktan glomerulokonstriktivni efekt kojim smanjuje perfuziju bubrega i protok kroz glomerul. Čak i za niske doze dokazano je da mogu imati nefrotoksični učinak u 20% slučajeva kod primjene takrolimusa i u 14,3% slučajeva kod primjene CsA.

Oštećenje presatka uzrokovano nefrotoksičnošću CsA i takrolimusa može se razlikovati od kroničnog odbacivanja presatka ukoliko se učini rana biopsija. Znakovi odbacivanja su arterijske lezije kao što su intravaskularni fibrinoid, nekroza, stanična infiltracija, proliferacija i skleroza. Za nefropatiju uzrokovanu primjenom inhibitora kalcineurina karakteristične su lezije aferentne arteriole sa fokalnim ili cirkularnim nodularnim odlaganjem proteina u mediji (20).

Neki autori smatraju da je nefrotoksičnost i posljedično oštećenje presatka bubrega inhibitora kalcineurina prenapuhana i značajno manja u odnosu na njihovo značajnije pozitivno djelovanje na imunološki odgovor u svrhu sprečavanja odbacivanja presatka u pacijenata sa transplantiranim bubregom. Iako nema sumnje da inhibitori kalcineurina imaju nefrotoksični

učinak, ne postoje čvrsti dokazi da je upravo izloženost njima važan čimbenik za kronično odbacivanje presatka bubrega (19).

5.1.5. Litij

Litij, najlakši metal, naširoko se koristi za liječenje bipolarnog poremećaja. Nefrotoksični učinci litija su smanjena sposobnost koncentriranja urina (moguća već nakon 2 mjeseca terapije), kronična nefropatija (obično nakon 10-20 godina terapije ili dulje) i hiperkalcemija. Litij u monovalentnom obliku slobodno se filtrira u glomerulu nakon čega ga se 80% reapsorbira, uglavnom u proksimalnom tubulu, a manjim dijelom u distalnom tubulu pomoću epitelnih natrijskih kanala (ENaC). Serumske koncentracije litija rastu smanjenjem GFR-a, hipovolemijom, korištenjem NSAIL-ova ili renin-angiotenzin inhibitora te stimulacijom reapsorpcije u proksimalnom tubulu smanjenim unosom soli ili diureticima.

Akutna nefropatija uzrokovana litijem manifestira se pojačanim izlučivanjem natrija i vode što dovodi do blage dehidracije, hiperkloremijska metaboličke acidoze i bubrežne tubularne acidoze. Navedeni učinci razvijaju se nekoliko tjedana nakon započinjanja terapije litijem. No, nakon višegodišnjeg liječenja, može doći do kronične nefropatije karakterizirane smanjenjem GFR-a.

Najčešća nuspojava terapije litijem je nefrogeni diabetes insipidus koji se razvija u do 40% pacijenata. Na bubrežnoj srži štakora pokazano je da litij izaziva snažnu diurezu sa smanjenjem izražaja akvaporinskih kanala, a nakon prekida terapije došlo je samo do djelomičnog oporavka. Do morfoloških promjena stanica sabirnih kanala došlo je nakon 2 tjedna. Litij uzrokuje i pojačano izlučivanje natrija, što je također proučeno na štakorima kod kojih je uočeno da dolazi do smanjenja izražaja β i γ podjedinica ENaC-a u kortikalnim i vanjskim medularnim sabirnim kanalima te gubitkom regulacije α podjedinice aldosteronom. Hiperkloremijska metabolička acidoza nastaje zbog smanjene sekrecije H^+ u sabirnim kanalima ili povećanom difuzijom kiselina u stanicu. Blokada ENaC-ova amiloridom trebala bi spriječiti ulazak natrija, ali i litija u stanice. U kliničkoj križnoj studiji sa placebo-kontrolom pokazan je pozitivan učinak amilorida na povećanje maksimalne osmolarnosti mokraće pacijenata na terapiji litijem.

Povezanost litija i kronične nefropatije potvrđena je epidemiološkim, kliničkim i patohistološkim studijama. Budući da se bipolarni poremećaj najčešće javlja u mlađih osoba (15-24 godine), takve osobe mogu već u srednjim godinama imati iza sebe nekoliko desetljeća terapije litijem. Nefropatija je tubulointersticijskog tipa, a intersticijska fibroza može nastati već nakon 5 godina terapije. Često se javljaju i FSGS i ciste porijeklom iz distalnog tubula i sabirnog kanala. Ciste vjerojatno nastaju zbog poremećaja cilija.

Pad klirensa kreatinina tijekom terapije procjenjuje se na 2,2 mL/min godišnje, što može nakon nekoliko desetljeća dovesti do potpunog zatajenja bubrežne funkcije. O prekidu terapije litijem kod pogoršanja bubrežne funkcije treba dobro promisliti, budući da se bubrežna funkcija nakon prekida terapije uvijek u potpunosti ne oporavi. Hiperkalcemija se javlja u 25-30% pacijenata liječenih litijem te može pogodovati nastanku nefrolitijaze. U retrospektivnim istraživanjima serija slučajeva utvrđena je prevalencija hiperparatiroidizma 10-15% u kroničnih korisnika litija. Prekid terapije ne normalizira razinu kalcija u serumu jer je uzrokovana anatomskim promjenama (adenomi, multiglandularna hiperplazija). Ablacija adenoma može normalizirati razinu kalcija (23).

5.2. RADIOLOŠKI KONTRASTI

Radiološki postupci u kojima se primjenjuju intravaskularne injekcije jednog kontrasta sve učestalije se koriste u dijagnostičke i terapijske svrhe. To je dovelo do porasta incidencije kontrastom uzrokovane nefropatije (CIN). CIN je definiran apsolutnim ($\geq 0,5$ mg/dL) ili relativnim ($\geq 25\%$) porastom serumskog kreatinina 48-72 sati nakon primjene kontrastnog sredstva, ukoliko su drugi uzroci smanjenja bubrežne funkcije isključeni (24). Iako je rizik za razvoj CIN-a nizak (1-6%) u općoj populaciji, kod pacijenata sa rizičnim čimbenicima (Tablica 1.) može se popeti čak do 50% (25). Kontrastom uzrokovana nefropatija treći je po učestalosti uzrok akutne ozljede bubrega u bolničkih pacijenata te na njega otpada 12% slučajeva (26).

Tablica 1. Rizični čimbenici za razvoj kontrastom inducirane nefropatije. Prema: R Mehran, E Nikolsky, *Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk*. Kidney Int. 2006. (24)

Nepromjenjivi rizični čimbenici	Promjenjivi rizični čimbenici
<p style="text-align: center;">Starija životna dob Šećerna bolest Otprije prisutno bubrežno zatajenje Uznapredovalo kronično srčano popuštanje Snižena ejakcijska frakcija lijeve klijetke Kardiogeni šok Transplantirani bubreg</p>	<p style="text-align: center;">Volumen kontrastnog sredstva Hipotenzija Anemija i gubitak krvi Dehidracija Nizak serumski albumin (<35g/L) ACE inhibitori Diuretici NSAIL Nefrotoksični antibiotici Intra-aortalna balon pumpa</p>

Patofiziologija CIN-a nije u potpunosti razjašnjena, no predloženo je nekoliko mehanizama nastanka koji mogu djelovati zasebno ili zajedno:

- 1) medularna hipoksija zbog vazodilatacije (uzrokovane dušikovim oksidom ili prostaglandinima), a potom vazokonstrukcije (uzrokovane adenozinom i endotelinom)
- 2) toksični učinak zbog nastanka slobodnih radikala i oksidativnog stresa
- 3) apoptoza.

Obično je riječ samo o prolaznom i reverzibilnom zatajenju bubrega. Liječenje je uglavnom suportivno te uključuje kontrolu volumena tjelesne tekućine i elektrolita, iako neki slučajevi mogu zahtijevati i dijalizu (26).

Budući da ne postoji definitivna terapija za CIN, kod visokorizičnih pacijenata mogu se poduzeti neke preventivne mjere, npr. korištenje manjeg volumena kontrasta, izbjegavanje visokoosmolarnih kontrastnih sredstava, intravenska primjena (pr. fiziološke) otopine u svrhu povećanja intravaskularnog volumena te izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova prije postupka (26). Profilaktička dijaliza ne pomaže u smanjenju incidencije CIN-a, štoviše, čak ju može povećati (27).

5.3. SPOJEVI IZ OKOLIŠA

Ljudi su tijekom života izloženi brojnim toksičnim spojevima i kemikalijama iz okoliša koji nakon ulaska u organizam mogu imati štetan učinak na sve organske sustave, a osobito na bubrege zbog njihovih posebnih fizioloških karakteristika. Do izloženosti dolazi i na radnom mjestu i u slobodno vrijeme, a štetni spojevi u organizam ulaze oralnim i dišnim putem te transdermalno (3).

5.3.1. Teški metali

Teški metali najpoznatiji su spojevi iz okoliša koji uzrokuju toksično oštećenje bubrega. Budući da je razvojem industrije došlo do onečišćenja tla i pitke vode teškim metalima, ljudi više nisu izloženi isključivo na radnom mjestu (npr. radnici u metalurgiji) već i kod kuće kao opća populacija (28). Metali se u ljudskom organizmu ne razgrađuju. Ostaju u tijelu do izlučivanja te se mogu vezati za proteine ili druge ligande (3). Takvi su spojevi toksikološki inertni te je toksičan isključivo ionizirani (divalentni) oblik metala (29). Iako toksični teški metali imaju štetne učinke i na ostale organe, ovdje će biti opisan samo učinak kadmija, olova i žive na bubrege.

Kadmij, olovo i živa nemaju zasad nikakvu poznatu korisnu ulogu u ljudskom organizmu, no zbog svoje sličnosti sa drugim metalima poput željeza, kobalta, bakra, mangana, molibdena i cinka koji su tijelu potrebni, ovi se metali apsorbiraju i pohranjuju u organizmu koristeći slične mehanizme. Divalentni metali apsorbiraju se iz crijeva pomoću DMT1 transportera. DMT1 nalazi se u duodenumu, jetri, na eritrocitima i na stanicama kanalnog sustava bubrega. Potom se mogu vezati za proteine, npr. za metalotionein (MT) u jetri. Metalotionein je protein koji sadrži velike količine cisteina što ga čini vrlo reaktivnim sa metalima te je njegova glavna funkcija pohrana i prijenos esencijalnih metala (30).

U proksimalnom tubulu slobodni se kadmij, olovo i živa reapsorbiraju preko transportera za cink i ABC transportera, a oblici konjugirani sa metalotioneinom (MT) ili glutationom (GSH) reapsorbiraju se procesom endocitoze. Enzim četkaste membrane γ -glutamilttransferaza može pretvoriti kompleks GSH-metal u Cys-metal kompleks koji se pak reapsorbira pomoću

kotransporteru natrija i aminokiselina. U Henleovoj petlji i distalnom tubulu transporter DMT1 vjerojatno igra važnu ulogu u reapsorpciji slobodnih metala (3).

Kadmij je visokotoksični metal kojemu su ljudi najčešće izloženi inhalacijom prašine ili pare te konzumacijom morskih plodova, povrća i žitarica zagađenih kadmijem (2,28). Biljke koje rastu na tlu onečišćenom kadmijem akumuliraju ga u svom lišću što može dovesti i do otrovanja putem duhanskog dima (3). Vrijeme poluživota kadmija u ljudskome tijelu iznosi do 25 godina pa je oštećenje bubrega koje uzrokuje češće kronično nego akutno (31). Nakon apsorpcije putem DMT1 transportera Cd^{2+} se veže na albumin u plazmi nakon čega putuje u jetru gdje se konjugira sa metalotioneinom (MT) te nastaje Cd-MT kompleks (3). Cd-MT se iz jetre postupno otpušta u krvotok te se potom zbog svoje niske molekularne mase slobodno filtrira u glomerulu i reapsorbira u proksimalnom tubulu endocitozom posredovanom receptorima. U stanici dolazi do oslobađanja Cd^{2+} zbog razgradnje Cd-MT kompleksa posredstvom lizosoma (2,32). Ioni kadmija imaju visok afinitet za sumporne skupine te stoga mogu stvarati komplekse i sa drugim biomolekulama koje sadržavaju sulfhidrilnu skupinu, poput GSH i cisteina. Ovi Cd-tiol kompleksi mogu ući u stanicu putem transportera koji inače prenose endogene aminokiseline, oligopeptide te organske anione ili katione (32). Slobodni kadmij nakupljen u stanicama proksimalnog tubula uzrokuje oksidativni stres te remeti signalne putove i adheziju stanica. Ukoliko stupanj oštećenja premašuje mogućnosti popravka, dolazi do smrti stanica proksimalnog tubula (3). Klinički se toksična nefropatija uzrokovana kadmijem očituje poliurijom, glukozurijom, aminoacidurijom, proteinurijom proteina niske molekularne mase, hiperfosfaturijom, hiperkalciurijom te stvaranjem mokraćnih kamenaca (2,28). Takva generalizirana tubularna disfunkcija naziva se Fanconijev sindrom (32). U literaturi ne postoji konsenzus o specifičnom kelatoru koji bi bio djelotvoran u liječenju akutnog trovanja kadmijem, iako se CaNa_2EDTA učestalo koristi u kliničkoj praksi (3,31). U kroničnom trovanju su se kelatori, posebno EDTA, pokazali efikasnijima. Učinak EDTA poboljšava se usporednom primjenom glutationa i antioksidansa (31). Dostatan unos željeza pokazao se učinkovitim u smanjivanju oralne bioraspoloživosti kadmija tako što ometa apsorpciju iz crijeva (3).

Toksičnost olova problem je s kojim su već suočili antički Rimljani. U današnje vrijeme taj se problem smanjuje zbog zabrane uporabe olovnog benzina te prestanka korištenja boja na bazi olova i olovnih vodovodnih cijevi u kućanstvima. Akutno otrovanje olovom ostaje problem u slabo razvijenim zemljama zbog loše zakonske regulacije, dok u razvijenijim zemljama uglavnom susrećemo kronično otrovanje izazvano dugotrajnom izloženošću niskim dozama

(3). Brojne in vivo i in vitro studije opisale su interakciju između Ca^{2+} i Pb^{2+} i to vjerojatni ulazak Pb^{2+} u stanicu putem Ca^{2+} - kanala, te da je apsorpcija i razina olova u krvi obrnuto proporcionalna količini kalcija u prehrani (32). Nakon oralnog unosa i apsorpcije, olovo u plazmi ulazi u eritrocite kojima odlazi u meka tkiva (npr. bubreg), zube i kosti. Na kosti otpada 95% opterećenja olovom. U plazmi se manje od 1% olova veže na proteine niske molekularne mase te se tako vezano slobodno filtrira u glomerulu i djelomično reapsorbira u proksimalnom tubulu (slično kao Cd-MT kompleks). Do stanične toksičnosti olova i toksične nefropatije dolazi na 3 moguća načina. Prvo, indukcijom oksidativnog stresa olovo započinje kaskadu događaja koji dovode do porasta vaskularnog otpora i hipertenzije. Drugo, može uzrokovati nastanak slobodnih radikala koji aktiviraju NF- κ B i upalu. Treće, olovo može ometati o kalciju ovisne enzimske reakcije i uzrokovati apoptozu stanice. U kroničnoj olovnoj nefropatiji bubrezi su manji sa smanjenim brojem funkcionalnih nefrona i multifokalnom tubularnom atrofijom i dilatacijom te arteriolarnom i intersticijskom fibrozom. Glomeruli su normalni, dok arterije i arteriole imaju zadebljane medije i sužene lumene (3). Akutno trovanje olovom može dovesti do generaliziranog poremećaja transporta u tubulima što se na kraju očituje kao Fanconijev sindrom (32). Patohistološki se u akutnoj olovnoj nefropatiji u tubularnim epitelnim stanicama iz sedimenta mokraće mogu pronaći intranuklearne inkluzije koje se sastoje od kompleksa Pb-proteina. Trovanje olovom najčešće se liječi kelatorima poput CaNa_2EDTA koji mogu biti nefrotoksični, osobito u osoba sa oštećenom funkcijom bubrega. Budući da je EDTA dosta nespecifičan, njegova primjena uzrokuje i povećano izlučivanje drugih esencijalnih metala poput cinka, željeza i mangana pa se razine ovih metala tijekom liječenja trebaju pratiti (3).

Živa je toksični teški metal koji se nalazi u ispušnim plinovima koji nastaju izgaranjem goriva, kremama za izbjeljivanje te zagađenoj vodi i mesu riba koje žive u njoj, a osobito u mesu oceanskih predatora (28). Živa se koristi i u rudarenju za ekstrakciju zlata iz rude. Upravo ta aktivnost zaslužna je za više od trećine globalnog zagađenja živom (3). Živa može biti anorganska i organska. Soli anorganske žive, poput živinog klorida (HgCl_2), su hidrofilne te pokazuju veći nefrotoksični učinak negoli neurotoksični u usporedbi sa organskim spojevima žive, poput metil-žive, koji su lipofilni. Organski spojevi žive nastaju iz anorganske žive metabolizmom mikroba. Nefrotoksičnost anorganske žive dobro je proučena i nekad se koristila kao model akutnog bubrežnog zatajenja (2). Živa u proksimalni tubul ulazi konjugirana sa cisteinom pomoću transportera aminokiselina na luminalnoj membrani ili pomoću OAT1 i OAT3 transportera na bazolateralnoj membrani konjugirana sa GSH ili

cisteinom (3). Hg^{2+} oštećuje proksimalni tubul što uzrokuje poliuriju, glukozuriju i pad izlučivanja aniona. U stanicama proksimalnog tubula dolazi do disregulacije homeostaze Ca^{2+} , gubitka četkaste membrane, vakuolizacije te mitohondrijskih promjena karakterističnih za nekrozu. Proteinske sulfhidrilne skupine vjerojatno su glavno mjesto djelovanja Hg^{2+} u stanici. Proteini (pogotovo mitohondrijski enzimi) gube svoju normalnu funkciju što oštećuje stanicu i odvodi je u apoptozu (2). Kod kronične živine nefropatije bubrezi su normalne veličine ili malo smanjeni. U početku nastaju edem intersticija, upalna infiltracija limfocitima i promjene stanica tubula poput nekroze te deskvamacije epitela. Kasnije dolazi do progresivnog gubitka tubula i fibroze intersticija. Promjene na glomerulima ograničene su na membransku nefropatiju (3). Bubrežne stanice posjeduju mehanizme obrane od toksičnosti Hg^{2+} zbog visokog afiniteta za sulfhidrilne skupine, Hg^{2+} se veže za unutarstanični GSH i MT te nastaju toksikološki inertni spojevi Hg-GSH i Hg-MT. Za razliku od unutarstaničnih GSH i MT koji imaju protektivni učinak, plazmatski GSH i MT vežu Hg^{2+} te joj olakšavaju ulazak u stanice proksimalnog tubula (2). Liječenje otrovanja živom pomoću dimerkaprola i penicilamina nije se pokazalo osobito uspješnim budući da je dimerkaprol sam po sebi toksičan i ima usku terapijsku širinu, dok je penicilamin slabo učinkovit i kontraindiciran u bubrežnom zatajenju. Postoji sve više dokaza da bi DMSA i DMPS mogli biti sigurni za liječenje otrovanja živom (3).

5.3.2. Aristolohična kiselina

Aristolohična kiselina (AA) pojam je koji obuhvaća skup prirodno prisutnih nitrofenantrenskih karboksilnih kiselina, a uglavnom se misli na aristolohičnu kiselinu I i II. Nalazi se u svim biljkama roda *Aristolochia sp.* i prepoznata je kao toksin odgovoran za balkansku endemsku nefropatiju (BEN) i nefropatiju kineskih trava (33). Aristolohična kiselina I i II u ljudskom se organizmu metaboliziraju i izlučuju kao inertni neaktivni metaboliti. No, kod nekih osoba sa predispozicijom reaktivni neutronske oblike metabolita aristolaktama veže se kovalentnom vezom za purinske baze adenin i gvanin. Nastali adukti, posebno deoksiadenozin-aristolaktam I, odgovorni su za mutagena i karcinogena svojstva AA. Mogu se koristiti kao biljezi prethodne izloženosti AA jer u organizmu ostaju doživotno (34).

Dijagnoza nefropatije aristolohične kiseline može se smatrati sigurnom kod osobe koja boluje od bubrežnog zatajenja u kombinaciji sa 2 od 3 sljedećih kriterija: hipocelularna intersticijska fibroza sa kortikomedularnim gradijentom, anamneza konzumacije biljnih pripravaka koji sadrže AA te prisutnost aristolaktam-DNA adukata ili specifične A:T→T:A mutacije na TP53 genu. Dijagnoza je vrlo vjerojatna ako je samo 1 od 3 navedena kriterija prisutan (35).

Balkanska endemska nefropatija kronična je tubulointersticijska nefropatija povezana sa inače rijetkim karcinomom prijelaznog epitela gornjeg urotrakta. Nastanak BEN-a povezan je s dugotrajnom izloženošću niskim dozama toksina zbog konzumacije brašna kontaminiranog sjemenkama biljke *Aristolochia clematitis*. Bolest je ime dobila prema svojoj pojavnosti i kliničkim karakteristikama, a to je bilo isključivo u ruralnim područjima većih pritoka Dunava u Bosni, Bugarskoj, Hrvatskoj, Rumunjskoj i Srbiji (36). Danas se zna da je BEN kronična intersticijska nefropatija uzorkovana aristolohičnom kiselinom, a nefropatija aristolohične kiseline je opisana u više zemalja diljem svijeta.

Oštećenje proksimalnog tubula manifestira se niskomolekularnom proteinurijom i enzimurijom. Glomeruli su u početku očuvani, a prisutan je kortikomedularni gradijent tubularne atrofije i hipocelularne intersticijske fibroze što znači da bolest najprije zahvaća superficialni dio korteksa s postupnim širenjem prema unutarnjem dijelu korteksa i meduli tijekom daljnje progresije bolesti. Progresijom bolesti pojavljuje se periglomerularna fibroza koja uzrokuje propadanje glomerula te dolazi i do oštećenja krvnih žila u bubregu. U završnom stadiju bubrežne bolesti bubrezi su mali, skvrčeni, simetrični, glatkih kontura i teže svega 20-30g. Iako nema patognomoničnih patohistoloških znakova kod biopsije bubrega koji bi pomogli u dijagnozi BEN-a, obrazac oštećenja uz odsutnost drugih bolesti upućuje na ovu bolest. Detekcija aristolaktam-DNA adukata i TP53 mutacije potvrđuje su bolesti.

Na BEN treba posumnjati kod osoba koje žive u BEN kućanstvu te imaju neki od kliničkih znakova (tubularna proteinurija, smanjen eGFR, karcinom prijelaznog epitela, anemija) ili u kućanstvu već imaju osobu koja boluje od BEN-a. Cjelokupnu odraslu populaciju endemskih sela trebalo bi podvrgnuti probiru za BEN svakih 5 godina na kojem bi se provjeravala tubularna proteinurija, eGFR, crvena krvna slika, analiza urina test trakicom i citologija urina. Članovi BEN kućanstava i osobe pod sumnjom za BEN trebale bi proći navedeni proces svakih godinu dana. Pacijenti sa zatajenjem bubrega nepoznatog uzroka iz neendemskih naselja i članovi njihovih kućanstava trebali bi se također testirati zbog sporadičnog BEN-a. Liječenje BEN-a u završnom stadiju bubrežne bolesti zahtijeva nadomještanje bubrežne

funkcije dijalizom, peritonejskom ili hemodijalizom, ili transplantacijom bubrega. No, osobe koje boluju od BEN-a su pod rizikom za razvoj karcinoma prijelaznog epitela pa bi im prije transplantacije trebalo učiniti bilateralnu nefroureterektomiju (35).

5.3.3. Alkoholi

Etilni alkohol (etanol) se nakon oralnog unosa u malim količinama apsorbira u ustima i jednjaku, nešto više u želucu, dok ga se najviše apsorbira u tankome crijevu te kroz otprilike sat vremena koncentracija u krvi dostiže maksimalnu vrijednost. Kroz kapilarne membrane prolazi jednostavnom difuzijom te direktno ili preko svojih metabolita oštećuje organe. Primarno se metabolizira u jetri u acetaldehid pomoću citosolnog enzima alkohol-dehidrogenaza uz NAD kao kofaktor ili pomoću mikrosomalnog oksidativnog sustava koji je važniji za metabolizam većih doza ili kod kronične upotrebe. Acetaldehid je najtoksičniji metabolit etanola te ga enzim aldehyd-dehidrogenaza može pretvoriti u acetat. Istraživanja na životinjama pokazala su da prenatalna izloženost etanolu može dovesti do abnormalnosti bubrega te su histološki pronađeni edem intersticija, dilatacija tubula i zaravnanje epitela. To se može pripisati štetnom učinkom etanola na membranu zbog peroksidacije lipida, smanjene biosinteze polinezasićenih masnih kiselina te promjena na membranskom kolesterolu i fosfolipidima.

Poremećaji elektrolita i acidobaznog statusa u alkoholičara najvjerojatnije se mogu pripisati generaliziranoj disfunkciji tubula. Etanol smanjuje aktivnost Na^+/K^+ pumpe u tubulima, a acetaldehid inhibira stanične enzime što dovodi do smanjenja praga za reapsorpciju glukoze i izlučivanje fosfata, povećanog izlučivanja aminokiselina, β_2 -mikroglobulina, kalcija i magnezija te smanjene mogućnosti zakiseljavanja i koncentracije urina. Akutno bubrežno zatajenje uzrokovano prekomjernom konzumacijom etilnog alkohola vjerojatno nije uzrokovano isključivo disfunkcijom tubula već i hipovolemijom zbog povećane diureze sa ili bez pristunog povraćanja. Povećana diureza uzrokovana je inhibitornim učinkom etanola na oslobađanje ADH iz supraoptičke jezgre hipotalamusa i hipofize (37).

Etilen-glikol (etan-1,2-diol) je tvar bez boje i mirisa koja se koristi kao industrijsko otapalo, antifriz u rashladnoj tekućini u automobilu te kao sastojak kočione tekućine (38). Djeca i odrasli mogu se otrovati na način da ih zavara slatkasti okus antifrizu pa zabunom popiju

nekoliko gutljaja, a odrasli ga mogu zamijeniti za alkoholno piće što rezultira unosom veće količine. Ipak, češće ga u organizam unose pijući antifriz kao sredstvo samoubojstva. Minimalnom toksičnom dozom smatra se oko 0,2 mL/kg tjelesne mase, a minimalnom letalnom dozom 1-1,5 mL/kg tjelesne mase (39). Etilen-glikol nije toksičan, već njegovi metaboliti pokazuju citotoksični učinak (40). Nakon oralnog unosa brzo se apsorbira u želucu i tankome crijevu te se raspoređuje po tijelu (41). Metabolizira se u jetri pomoću enzima alkohol-dehidrogenaza koji ga pretvara u glikoaldehid te glioksilnu i oksalnu kiselinu (2). In vitro studija dokazala je citotoksičnost glikoaldehida i glioksilne kiseline. Oni uzrokuju depleciju ATP-a u stanicama proksimalnih tubula, a glikoaldehid denaturira proteine i membranske fosfolipide (40). Koncentriranje oksalne kiseline u tubulima pogoduje nastanku nefrolitijaze zbog formiranja kristala građenih od kalcijevog oksalata. Kristali uzrokuju opstrukciju tubula koja dovodi do kroničnog intersticijskog nefritisa sa glomerulosklerozom, tubularnom atrofijom i intersticijskom fibrozom. Kod osoba koje su se otrovale etilen-glikolom obično se nalazi i metabolička acidoza, proteinurija, mikroskopska hematurija i mokraćna niske specifične mase (2). Na trovanje treba posumnjati kod hiperventilirajućeg pacijenta sa metaboličkom acidozom s anionskim zjapom te hipokalcemijom i prisutnim mokraćnim kristalima. Budući da se nakon oralnog unosa iznimno brzo apsorbira, ispiranje želuca i izazivanje povraćanja ne postižu željeni učinak. Danas se lijekom izbora smatra fomepizol koji kroz 3 sata od početka liječenja inhibira stvaranje metabolita etilen-glikola i ispravlja metaboličku acidozu. Oštećenje bubrega može se izbjeći ukoliko se liječenje započne prije porasta serumskog kreatinina. U usporedbi sa tradicionalnim lijekom etanolom (kojeg pacijenti ponekad i sami konzumiraju uz etilen-glikol), fomepizol se sporije izlučuje bubrezima, ne dovodi do depresije CNS-a i hipoglikemije te se njegova razina u plazmi lakše održava. Ukoliko se fomepizol ili etanol primijene kad je bubrežno zatajenje već nastupilo, hemodijaliza je jedini način za uklanjanje etilen-glikola iz organizma (41).

5.3.4. Halogenirani ugljikovodici

Trikloretilen (TCE) je često korišteno industrijsko otapalo koje je onečišćenjem okoliša dospjelo i u pitku vodu. Iako ga se može pronaći u zagađenoj pitkoj vodi, izloženost visokim razinama TCE češće je profesionalna. TCE nije direktno toksičan za bubrege, no postaje toksičan nakon biotransformacije u S-(1,2-diklorvinil)-L-cistein (DCVC) pomoću enzima,

uglavnom u jetri, ali i u probavnom traktu i bubregu. DCVC potom odlazi u epitelne stanice proksimalnog tubula gdje postaje supstrat za β -liazu koja ga pretvara u S-(1,2-diklorvinil) tiol. Smatra se da se taj spoj kovalentno veže za stanične proteine i DNA te na taj način uzrokuje stanično oštećenje i smrt stanice. Istraživanja na štakorima pokazala su da izlaganje DCVC-u uzrokuje porast razine ureje u krvi i povećano izlučivanje glukoze mokraćom. Zbog mogućnosti vezanja metabolita DCVC za DNA provedene su studije s ciljem istraživanja njihovog karcinogenog potencijala (2). Povezanost izloženosti trikloretilenu i razvoja raka bubrega potvrđena je istraživanjima parova (istraživanje slučajeva i kontrola) i metaanalizama (42). Međunarodna agencija za istraživanje raka od 2014. godine smatra ga karcinogenom skupine 1 (43).

Kloroform (CHCl_3) se koristi kao industrijsko otapalo i odmašćivač, no osim profesionalne izloženosti ljudi mu mogu biti izloženi kroz upotrebu pitke vode budući da je kloroform jedan od spojeva koji se pojavljuje u vodi nakon kloriranja u svrhu dezinfekcije. Kloroform postaje nefrotoksičan biotransformacijom u jetri. Pokazuje vrlo raznoliku toksičnost među vrstama i spolovima zbog razlika u stvaranju intermedijarnih reaktivnih metabolita pomoću bubrežnog CYP450 enzima. U pokusima na štakorima samo su muški štakori razvili toksičnu nefropatiju nakon izlaganja kloroformu, dok su ženke i kastrirani mužjaci bili manje podložni toksičnim učincima. Daljnja istraživanja dokazala su postojanje enzima CYP 2E1 koji je također odgovoran za aktivaciju kloroforma u jetri i bubregu. CYP 2E1 (-/-) miševi bili su rezistentni na toksičnost kloroforma, dok su CYP 2E1 (+/+) miševi bili osjetljivi na kloroform. Inhibicijom CYP450 pomoću 1-aminobenzotriazola došlo je do pojave otpornosti CYP 2E1 (+/+) miševa na toksičnost kloroforma. CYP450 od CHCl_3 stvara fosgen koji se veže na proteine i tako oštećuje stanicu. Toksična nefropatija uzrokovana kloroformom uglavnom dovodi do oštećenja proksimalnog tubula što se manifestira proteinurijom, glukozurijom i porastom ureje u krvi. Bubrezi imaju povećanu masu, prisutna je masna degeneracija, oticanje tubularnog epitela, cilindri u mokraći i nekroza proksimalnog tubula (2). Fosgen i drugi metaboliti kloroforma odgovorni su za citotoksične učinke i posljedičnu proliferaciju (reaktivnu hiperplaziju) stanica što uzrokuje razvoj tumora bubrega u životinjama. Studije na ljudima zasad nisu pronašle poveznost između konzumacije klorirane vode i razvoja raka bubrega (44). Međunarodna agencija za istraživanje raka od 1999. godine smatra ga karcinogenom skupine 2B (45).

Bromobenzen je sastavni dio motornih ulja, a koristi se i u industriji kao otapalo i za sintezu kemikalija. Izloženost može biti profesionalna ili iz zagađenog okoliša. Kao i kod TCE i

kloroforma, biotransformacija u jetri je ključna za nefrotoksičnost bromobenzena. Oksidira se u nekoliko metabolita - 2-bromofenol, 2-bromohidrokinon i 2-bromokinon, koji se konjugiraju sa glutationom. Takvi konjugati bromohidrokinona su više od 1000 puta toksičniji od samog bromohidrokinona te se dalje konjugiraju sa N-acetil-cisteinom u spojeve koji su podložni β -eliminaciji pomoću β -liaze ili oksidacije, što dovodi do arilacije staničnih nukleofila. Toksična nefropatija uzrokovana bromobenzenom manifestira se akutnim oštećenjem bubrega sa proteinurijom, enzimurijom, glukozurijom i porastom razine ureje u krvi (2).

5.3.5. Melamin

Melamin (2,4,6-triamino-1,3,5-triazin) je organska baza koja se komercijalno sintetizira iz ureje. Zbog visokog masenog udjela dušika, koji iznosi 66%, melamin se ilegalno dodaje u životinjsku i ljudsku hranu kako bi se sadržaj proteina lažno prikazao većim (46). Najpopularnije metode određivanja udjela proteina u hrani procjenjuju vrijednosti isključivo mjerenjem masenog udjela dušika pa ih se dodatkom melamina (npr. u mlijeko) lako zavara i navede da precijene udio proteina.

LD50 melamina utvrđen je pokusima na štakorima i iznosi 3.2g/kg tjelesne mase. Istraživanja na životinjama pokazala su da se 90% primjenjene doze melamina izlučuje u mokraći unutar 24 sata. Tijekom izlučivanja bubrezima, melamin se taloži u distalnim tubulima formirajući kristale koji mogu uzrokovati opstrukciju i nekrozu tubula. Trenutno nije jasno je li oštećenje tubula i intersticija uzrokovano samo opstrukcijom ili postoji i direktni toksični učinak melamina. Studije za sada ne potvrđuju postojanje direktnog toksičnog učinka.

Zabilježeni su slučajevi otrovanja životinja i male djece. U životinja je zbog konzumacije melaminom kontaminirane hrane za kućne ljubimce dolazilo do akutne bubrežne ozljede i visoke stope smrtnosti. To se pripisuje prisutnosti još jednog toksičnog spoja u hrani, cijanurične kiseline $[(\text{CNOH})_3]$, koja stupa u reakciju sa melaminom i na taj način ubrzava stvaranje kristala.

U Kini je 2008. godine zabilježena epidemija nefrolitijaze u djece mlađe od 3 godine koja su konzumirala melaminom kontaminirano mlijeko u prahu. Na liječenju je završilo preko 50 tisuća djece, od čega je 2,5% imalo akutnu bubrežnu ozljedu te su zabilježena 4 smrtna

slučaja. Analizom kamenaca utvrđeno je da su građeni od melamina i mokraćne kiseline koji su bili prisutni u mokraći male djece u relativno visokim koncentracijama (3).

Melamin se bez prisutnosti cijanurične veže za mokraćnu kiselinu, no ukoliko je cijanurična kiselina prisutna ipak će preferirati vezanje za nju, najvjerojatnije jer je za tu reakciju potrebno manje energije (46).

Liječenje je uglavnom konzervativno i sastoji se od hidracije, primjene diuretika, alkalizacije urina i postavljanja urinarnog katetera (3). Većina manjih kamenaca građениh od melamina i mokraćne kiseline može se izmokriti u roku nekoliko dana, dok veći kamenci mogu zahtijevati invazivniju terapiju (46).

6. ZAKLJUČCI

Toksične nefropatije su ozljede bubrega uzrokovane izlaganjem organizma nefrotoksinima. Često nije jednostavno posumnjati na toksičnu nefropatiju, pogotovo ako se ne misli na njih u svakodnevnoj kliničkoj praksi, budući da su nefrotoksini toliko različiti i rasprostranjeni. Liječnici pažljivom primjenom potencijalno nefrotoksičnih lijekova i drugih tvari osobito kod pacijenata sa rizičnim čimbenicima mogu značajno umanjiti šansu za razvoj toksične nefropatije.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Živki Diki, dr. med. na pomoći u izradi ovog diplomskog rada te majci Ivkici i ocu Josipu na velikoj podršci. Posebno zahvaljujem kolegi Marku Baniću.

8. LITERATURA

1. Perazella MA. Toxic Nephropathies: Core Curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010.;55:399–409.
2. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: Environmental chemicals. *Semin Nephrol.* 2003.;23:500–8.
3. Vervaet BA, D’Haese PC, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2017.;10(6):747–58.
4. Porter GA. Risk factors for toxic nephropathies. *Toxicol Lett.* 1989.;46:269–79.
5. Awdishu L, Mehta RL. The 6R’s of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017.;18(1):124.
6. Ghane ShahrbaF F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Ren Inj Prev.* 2015.;4(3):57–60.
7. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999.;106:13S-24S.
8. Naidoo S, Meyers AM. Drugs and the kidney. *South African Med J.* 2015.;105(4):322.
9. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations. *Am J Kidney Dis.* 1996.;28(1):S56–62.
10. Hörl WH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals.* 2010.;3:2291–321.
11. Proudfoot AT. Toxicity of salicylates. *Am J Med.* 1983.;99–103.
12. Phillips M. Salicylate poisoning. *Adv Emerg Nurs J.* 2008.;30(1):75–86.
13. Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, Morales AI, Lopez-Hernandez FJ. New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: An integrative point of view. *Kidney Int.* 2011.;79:33–45.
14. Caires RA, da Costa e Silva VT, Burdmann EA, Coelho FO, Costalonga EC. Drug-

- Induced Acute Kidney Injury. U: Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Ricci Z, urednici. Critical Care Nephrology: Third Edition. 3. izd. Elsevier; 2017. str. 214–21.
15. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett.* 2015.;237(3):219–27.
 16. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *Am J Med Sci.* 2007.;334(2):115–24.
 17. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016.;21(12):1471–82.
 18. Widemann BC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006.;11(6):694–703.
 19. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity: A Review and Perspective of the Evidence. *Am J Nephrol.* 2013.;37(6):602–12.
 20. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: Long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis.* 2000.;35(2):333–46.
 21. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB. Cyclosporine: A New Immunosuppressive Agent for Organ Transplantation. *Ann Intern Med.* 1984.;101(5):667.
 22. Hemenway CS, Heitman J. Calcineurin: Structure, function, and inhibition. *Cell Biochem Biophys.* 1999.;30(1):115–51.
 23. Grünfeld J-P, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol.* 2009.;5(5):270–6.
 24. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int.* 2006.;69:S11–5.
 25. Parfrey P. The Clinical Epidemiology of Contrast-Induced Nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2005.;28(S2):S3–11.
 26. Mohammed NMA, Mahfouz A, Achkar K, Rafie IM, Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views.* 2013.;14(3):106–16.

27. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal Replacement Therapies for Prevention of Radiocontrast-induced Nephropathy: A Systematic Review. *Am J Med.* 2012.;125(1):66-78.e3.
28. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic Kidney Disease Associated With Environmental Toxins and Exposures. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010.;17(3):254–64.
29. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnon M, Poujeol P. Effect of Heavy Metals on, and Handling by, the Kidney. *Nephron Physiol.* 2005.;99(4):p105–10.
30. Sabath E, Robles-Osorio ML. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrologia.* 2012.;32(3):279–86.
31. Bernhoft RA. Cadmium Toxicity and Treatment. *Sci World J.* 2013.;2013:1–7.
32. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci.* 2017.;18(5):1039.
33. Grollman AP, Scarborough J, Jelaković B. Aristolochic Acid Nephropathy: An Environmental and Iatrogenic Disease. *Adv Mol Toxicol.* 2009.;3:211–27.
34. Jelaković B, Dika Ž, Karanović S, Lela I V. Endemic nephropathy in Croatia [Endemska nefropatija u Hrvatskoj]. *Lijec Vjesn.* 2015.;137:100–8.
35. Jelaković B, Dika Ž, Arlt VM, Stiborova M, Pavlović NM, Nikolić J, i ostali. Balkan Endemic Nephropathy and the Causative Role of Aristolochic Acid. *Semin Nephrol.* 2019.;39(3):284–96.
36. Jelaković B, Vuković Lela I, Karanović S, Dika Ž, Kos J, Dickman K, i ostali. Chronic Dietary Exposure to Aristolochic Acid and Kidney Function in Native Farmers from a Croatian Endemic Area and Bosnian Immigrants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015.;10(2):215–23.
37. Ifudu O, Adewale A. Kidney injury, fluid, electrolyte and acid-base abnormalities in alcoholics. *Niger Med J.* 2014.;55(2):93.
38. Seo JW, Lee J-H, Son IS, Kim YJ, Kim DY, Hwang Y, i ostali. Acute oxalate nephropathy caused by ethylene glycol poisoning. *Kidney Res Clin Pract.*

- 2012.;31(4):249–52.
39. Křenová M, Pelclová D. Does unintentional ingestion of ethylene glycol represent a serious risk? *Hum Exp Toxicol.* 2007.;26(1):59–67.
 40. Poldelski V, Johnson A, Wright S, Dela Rosa V, Zager RA. Ethylene glycol-mediated tubular injury: Identification of critical metabolites and injury pathways. *Am J Kidney Dis.* 2001.;38(2):339–48.
 41. Scalley RD, Ferguson DR, Piccaro JC, Smart ML, Archie TE. Treatment of ethylene glycol poisoning. *Am Fam Physician.* 2002.;66(5):807–12.
 42. Kim I, Ha J, Lee J-H, Yoo K, Rho J. The Relationship between the Occupational Exposure of Trichloroethylene and Kidney Cancer. *Ann Occup Environ Med.* 2014.;26(1):12.
 43. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 106. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2014.
 44. Estévez J, Vilanova E. Chloroform. U: *Encyclopedia of Toxicology.* Elsevier; 2014. str. 885–90.
 45. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 73. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 1999.
 46. Dalal RP, Goldfarb DS. Melamine-related kidney stones and renal toxicity. *Nat Rev Nephrol.* 2011.;7(5):267–74.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Mario Halinčić

Datum rođenja: 15.6.1994.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

E-mail adresa: mario.halincic@gmail.com

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2013.-2019.)

Srednja škola: V. gimnazija, Zagreb, Hrvatska

Osnovna škola: Osnovna škola „Klinča Sela“, Klinča Sela, Hrvatska

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom

Vozačka dozvola: B kategorija

HOBII

Lov (član LD „Fazan“ Brezovica-Kupinečki Kraljevec i LD „Zec“ Kupinec-Zdenčina)