

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLİD TÜMÖRLÜ OLGULARDA
NEFROTOKSİSİTENİN BELİRLENMESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR.MUSTAFA ARGA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR.AYNUR OĞUZ

ANKARA 2007

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
KISALTMALAR	3
GİRİŞ	6
GENEL BİLGİLER	8
MATERYAL VE METOD	70
BULGULAR	82
TARTIŞMA	105
SONUÇLAR	127
ÖZET	130
KAYNAKLAR	132
EK TABLOLAR	153

KISALTMALAR

AAP	: Alanin Amino Peptidaz
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ADBP	: Adenozin deaminaz bağlayıcı protein
ADA	: Adenozin deaminaz
AGA	: Gestasyonel haftaya göre normal doğum ağırlıklı bebekler
AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
α_1-MG	: Alfa 1-mikroglobülin
α-GST	: Glutasyon S-Transferaz
β_2-MG	: Beta 2-mikroglobülin
CrCl	: Kreatin Klirensi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
Serum Cr	: Serum kreatini
DAMPA	: 2,4 diamino– N10– metilenpteroik asit
DDTC	: Dietildithiokarbomat
D.İ	: Diabetes İnsipitus
DİEF	: Dikloretililifosfamid
DHF	: Dihidrofolat
DHFR	: Dihidrofolat reduktaz
DM	: Diabetes Mellitis
DTPA	: Dietilen triamino pentaasetikasit
EDTA	: Etilen diamin tetraasetikasit
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EIA	: Enzyme İmmünoassay
ERK	: Ekstraselüler düzenleyici kinaz
FDA	: Amerikan Gıda Enstitüsü
FeNa	: Fraksiyonel Na Ekskresyon
FeCl	: Fraksiyonel Cl Ekskresyon
FeMg	: Fraksiyonel Mg Ekskresyon
FeK	: Fraksiyonel K Ekskresyon
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: α -Glutamil transpeptididaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
GN	: Glomerülonefrit
GSH	: Redükte glutatyon
G.Ü.T.F.H	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Doku Uygunluk Antijeni
HR	: Hipofosfatemik rikets
HT	: Hipertansiyon
IL-1	: İnterlökin 1
IL -6	: İnterlökin-6
IL -8	: İnterlökin-8
JNK	: Jun-N-terminal kinaz
RTA	: Renal Tubüler Asidoz
RBP	: Retinol Bağlayıcı Protein
NAG	: N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz

KT	: Kemoterapi
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
NAC	: N-asetil sistein
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
NADP	: Nikotinamid adenzin difosfat
RIA	: Radio İmmünoassay
RT	: Radyoterapi
SGA	: Gestasyonel haftaya göre düşük doğum ağırlıklı bebekler
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Tmp/GFH	: Tubüler Fosfor Geri Emilim Eşiği
THF	: Tetrahidrofolat
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör α
XO	: Ksantin oksidaz

GİRİŞ

Günümüzde, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisindeki ilerlemeler neticesinde hastaların %70-80'nin uzun süreli hastalıksız sağkalımları beklenmektedir. Artmış uzun süreli sağ kalım oranları sonucunda 2010 yılında yetişkin her 250 kişiden birinin, çocukluk kanserlerinden iyileşmiş bir birey olacağı öngörülmektedir. Aynı zamanda kanserden iyileşmiş çocuklardaki uzun süreli yaşam beklentisinin artmasına paralel olarak geç dönem yan etkilerde artış gözlenmektedir (88,132). Nefrotoksisite, geç dönemde görülen en önemli ve en sık yan etkilerden birisidir ve hastalarda glomerüler ve/veya tübüler toksisite şeklinde gelişebilmektedir (88,132,150). Kanserli çocuklarda gelişebilen nefrotoksisite; primer hastalığa sekonder ya da tedavileri süresince kullanılan kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), cerrahi ya da medikal destek tedavilerine bağlı olarak gelişebilmektedir (50,88,132). Hastalarda görülen nefrotoksisite kliniği; hafif subklinik bozukluktan, Fankoni Sendromu, Hipofosfatemik Rikets, Nefrojenik Diabetes İnsipitus (Dİ), Proksimal ya da Distal Renal Tübüler Asidoz (RTA) ve son dönem kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi ağır klinik tablolara kadar değişkenlik gösterebilmektedir (132,150). Geç dönem yan etkilerin incelendiği çalışmalarda nefrotoksisitenin ilerleyici olabileceği ya da uzun dönemde yeni nefrotoksisite bulgularının ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (13,50,95,128,129,144,145). Bu nedenle hastaların uzun süreli izlemlerinde renal fonksiyonların doğru ve etkin şekilde takibi gerekmektedir (50,79,88,150). Nefrotoksisiteye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, erken dönem klinik ve laboratuvar bulgularının saptanması ve uygun tedavilerin belirlenmesi için otuz yıldır yoğun çalışmalar yapılmaktadır (9,50,88,132,150).

Yapılan çalışmalarda tübüler hasarın belirlenmesi amacıyla; serum ve idrar elektrolit (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , PO_4^- , HCO_3^- , Mg^{++}) düzeyleri ile birlikte tübüler enzim [N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz (NAG), Glutasyon S-Transferaz (GST)] ve protein [Beta₂-mikroglobülin (β_2 -

MG), alfa₁-mikroglobülin (α_1 -MG), Retinol bağlayıcı protein (RBP), Adenozin deaminaz bağlayıcı protein (ADBP)] belirteçleri sıklıkla kullanılmıştır (13,14,37,41,52,63, 72,74,78,103,127).

Halen günümüzde birçok pediatrik onkoloji ünitesinde kanserli hastaların glomerüler fonksiyonlarının takibinde serum Cr düzeyi ve CrCl yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu testler erken dönem ve ilerleyici glomerüler fonksiyon bozukluklarının saptanmasında yeterince hassas ve güvenilir değildir (17,19,79,118). Aynı zamanda kanser hastalarının kendine özgü özellikleri de bu yöntemlerin duyarlılığını azaltmaktadır (17,132,150). Son on beş yılda glomerüler fonksiyonların belirlenmesinde etkinliği yüksek bir endojen belirteç belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda serum sistatin-C düzeyinin oldukça duyarlı ve güvenilir olduğu saptanmıştır (31,37,60,62,79,87,173,178).

Bu çalışmalar sonucunda başlıca risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun destek tedavilerinin sağlanması ile nefrotoksisite sıklığı önemli oranda azalmıştır (25,132). Ancak nefrotoksisitenin tam olarak önlenmesi için, anatomik hasara özel, erken tanısal duyarlılığı yüksek, güvenli, hızlı, kolay ve invaziv olmayan renal fonksiyon testlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim de bu çalışmamızdaki amaçlarımız; çocukluk çağı kanserleri nedeniyle ifosfamid, sisplatin, karboplatin ve metotreksat içeren tedavi protokollerini almış hastalarda geç dönem nefrotoksisiteyi değerlendirmek, nefrotoksisite oluşumundaki risk faktörlerini belirlemek ve glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde yeni bir endojen belirteç olarak kullanılan serum sistatin-C düzeyinin tanısal güvenilirliğini ve duyarlılığını saptamaktır.

GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde 1970 yıllardan itibaren uygun ve etkin tedavilerin uygulanmaya başlaması sonucunda uzun süreli sağ kalım oranlarında artış sağlanmıştır. Bugün, gelişmiş batı ülkelerinde 15 yaş altında kanser tanısı alan çocukların %70-80'nin kanserden iyileşerek uzun süreli sağ kalımları beklenmektedir. Başka bir deyişle, 2010 yılında yetişkin her 250 kişiden birinin, çocukluk kanserlerinden iyileşmiş bir birey olacağı tahmin edilmektedir. Yaşam sürelerinin uzaması ve kanserden iyileşme oranının artması ile uzun dönemde ortaya çıkan fiziksel ve psikososyal yan etkilerde artış gözlenmektedir. Bu nedenle tüm dikkatler kanser tedavisinin geç yan etkileri üzerine yoğunlaşmış ve geç yan etkilerin bireylerin yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemeleri nedeniyle son yıllarda en etkin ve en az geç yan etki oluşturacak tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (21,25,88,132,150).

Tedaviler sırasında gelişen akut toksisitelerin çocuklar tarafından erişkinlere göre daha iyi tolere edilmesine karşın, büyüme ve gelişimlerini henüz tamamlamamış olmaları ve uzun yaşam süresi beklentisi nedeniyle geç yan etkiler çocuklar için daha büyük bir risk oluşturmaktadır. Tablo-I'de gösterildiği gibi kanser tedavisine bağlı olarak birçok sistemi etkileyen geç dönem yan etkiler gelişmektedir (21,25,150).

Tablo-I: Çocukluk Çağı Kanserlerinde Görülen Geç Dönem Yan Etkiler

- | | |
|---|---|
| • <i>Endokrin Sistem</i> | • <i>Santral ve Periferik Sinir Sistemi</i> |
| • <i>Gastrointestinal Sistem</i> | • <i>Solunum Sistemi</i> |
| • <i>İmmün Sistem</i> | • <i>Psikososyal Sistem</i> |
| • <i>Kalp ve Dolaşım Sistemi</i> | • <i>Renal ve Üriner Sistem</i> |
| • <i>Kas-iskelet Sistemi</i> | • <i>Üreme Sistemi</i> |
| • <i>Oftalmolojik ve Odyolojik Sistem</i> | • <i>İkincil Tümör Gelişimi</i> |

Nefrotoksisite, geç dönemde görülen en önemli ve en sık yan etkilerden birisidir (18,30) Kemoterapötik ajanların uzun ve kısa dönemde nefrotoksik etkileri önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik olarak nefrotoksisite subklinik renal bozukluktan hayatı tehdit eden bozukluklara kadar değişmektedir (21,25,88,150).

NEFROTOKSİSİTE

Nefrotoksisitenin son dönemlerdeki en sık nedeni tanı ve tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların büyük bir kısmının vücuttan atılım yolu böbreklerdir. Bu nedenle, renal fonksiyon bozuklukları klinikte kullanılan ilaçların toksik etkilerine bağlı olarak sık karşılaşılan bir tablodur (2,21,25,88,91,130).

İlaçların oluşturduğu nefrotoksisite, ilaçların direkt etkilerine ya da aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı gelişmektedir. Direkt ilaç toksitesi en sık görülen nefrotoksisite şeklidir. Renal fonksiyonlara ve kullanılan ilaç dozuna bağımlı olarak, ilaçın kendisine veya metabolitlerine bağlı oluşabilmektedir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu ile dozdan bağımsız immün sistem aracılıklı gelişen nefrotoksisite daha nadir olarak görülmektedir.

Kanserli ocuklarda gelişebilen renal fonksiyon bozukluğu; primer hastalığa sekonder ya da tedavileri süresince kullanılan KT, RT, cerrahi ve medikal destek tedavilerine bağlı olarak gelişebilmektedir (4,21,25,43,88,128,132,145,150).

Tüm vücuda ya da karın bölgesine lokalize uygulanan radyoterapi tedavisinin renal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Bu fonksiyon bozukluğunun şiddeti ve sıklığı tedavide birlikte uygulanan cerrahi ve KT'ye bağlı olarak artmaktadır. Yapılan bir çalışmada böbrek alanına 2300cGy'den yüksek doz RT alan hastaların %40'ında renal hasar geliştiği gösterilmiştir (132). Radyoterapi sonrası akut olarak azotemi, proteinüri ve hipertansiyon gelişebilir. Geç dönemde ise hipertansiyon başta olmak üzere tüm renal fonksiyonlarda bozukluklar görülebilir (21,25,132).

Çocukluk çağı kanser tedavilerinde kullanılan kemoterapötik ilaçların büyük bir kısmının nefrotoksisite potansiyeli bulunmaktadır (Tablo-II) (21,25,88,132).

Tablo-II: Nefrotoksisite Riski Taşıyan Antitümöral Ajanlar

Yüksek Riskli Ajanlar	Orta ve Düşük Riskli Ajanlar
• <i>Sisplatin</i> • <i>İfosfamid</i> • <i>Metotreksat</i> • <i>Mitomisin</i> • <i>Plikamisin</i> • <i>Streptozin</i> • <i>Azasitidin</i> • <i>Aldeslöklin (interlöklin-2)</i>	• <i>Karboplatin</i> • <i>L-asparajinaz</i> • <i>Dakarbazin</i> • <i>Fludarabin</i> • <i>Lamustin</i> • <i>Pentostatin</i> • <i>6-merkaptopürin</i> • <i>İnterferon</i>

Kanser tedavisinde kullanılan çoğu kemoterapötik ilaçların kendisi ya da metabolitleri böbrekler yoluyla atılmaktadır (25,88). Aynı zamanda bu ilaçların bir kısmı da böbreklerde metabolize edilmektedir (30). Bu nedenlerden dolayı böbrekler oldukça yüksek toksik etkiye maruz kalmaktadır. Böbrek hasarına neden olan patofizyolojik olaylara bağlı olarak renal fonksiyon bozuklukları prerenal, intrinsik ve postrenal olarak sınıflandırılabilir. Prerenal hasar, hipovolemi, düşük kardiyak kan akımı, renal kan akımının otoregülasyonunda bozulma ve hipervizkosite sendromlarına ikincil olarak gelişen hipoperfüzyon sonucunda gelişmektedir. Karakteristik klinik bulguları olarak serum kreatinin (Cr), BUN düzeylerinde yükselme ve idrar Na^+ düzeyinde azalma saptanmaktadır. Bu tablo normal renal kan akımının ve glomerüler ultrafiltrasyonun sağlanması ile hızlı bir şekilde düzelmesine karşın şiddetli ve uzun süreli hipoperfüzyon sonucunda intrinsik hasara neden olarak kronik fonksiyon bozukluğuna da neden olabilir. İntrinsik renal hasar ise; glomerüler hastalık, renal mikrovasküler hasar, renovasküler obstrüksiyon, renal tübüllerde ksenobiyotiklerin ya da endojen bileşiklerin birikmesi, endojen nefrotoksinlere maruziyet, renal nefrotoksik

metabolitlerin oluşması ve tubülointerstisyel hasara bağlı gelişebilmektedir. İntrinsik renal fonksiyon bozukluğu yavaş ya da hızlı seyirli olarak gelişebilmektedir (88) Klinik tablo subklinik tübülopatiden akut ya da kronik renal yetmezliğe kadar ilerleyebilen fonksiyon bozukluklarını içermektedir. Kemoterapötik ilaç kullanımına bağlı nefrotoksisite gelişen vakaların uzun dönem izleminde tam ya da kısmi iyileşme gözlenebilirken bir kısmında da tablo son dönem böbrek yetmezliğine (KBY) kadar ilerleyebilmektedir (2,150). Renal fonksiyon bozukluğunun ilerleyici olması tedavisi tamamlanmış kanserli çocuklarda renal fonksiyonların doğru ve yakın takibini gerektirmektedir. Nefrotoksisiteye neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, erken klinik ve laboratuvar bulgularının saptanması ve uygun tedavilerin belirlenmesi için otuz yıldır yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda risk faktörlerinin belirlenmesi ve uygun destek tedavilerinin sağlanması kemoterapötik ilaçlara bağlı nefrotoksisite sıklığını önemli oranda azaltmıştır. Ancak nefrotoksisitenin tam olarak önlenmesi için daha duyarlı ve güvenli renal fonksiyon testlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Birçok pediatrik onkoloji ünitesinde kanserli hastaların renal fonksiyonlarının takibinde Serum Cr ve kreatin klirensi (CrCl) kullanılmaktadır (21,88). Ancak bu testler erken dönem ve ilerleyici renal fonksiyon bozukluklarının saptanmasında yeterince hassas ve güvenilir değildir. Aynı zamanda kanser hastalarının kendine has özellikleri de bu yöntemlerin duyarlılığı azalmaktadır (17,79,88). Günümüzde halen renal fonksiyon bozukluğundan şüphe edildiğinde kullanılan daha güvenilir ve hassas yöntemler bulunmasına karşın bu yöntemlerin zor uygulanması, invaziv işlem ve zaman gerektirmesi, ciddi yan etkilerinin bulunması ve yaygın kullanımındaki kısıtlayıcı faktörler önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu sorunların çözülebilmesi için anatomik hasara özel, erken tanısal değeri yüksek, kolay, hızlı ve invaziv olmayan testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde en sık kullanılan ve nefrotoksisiteye neden olan

kemoterapötik ilaçlar arasında ifosfamid, metotreksat ve platinyum bileşikler yer almaktadır (2,22,25,88,132).

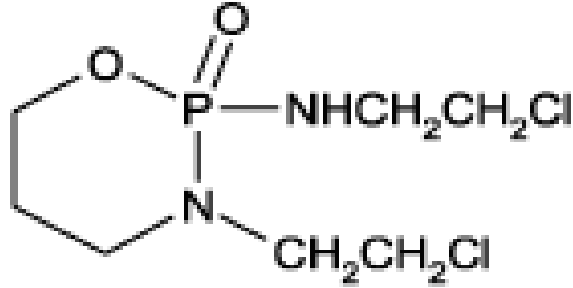
1) İFOSFAMİD

Alkilleyici ajanlar, hormon yapısındaki ilaçlardan sonra antitümöral aktivitenin gösterildiği ilk antineoplastik ilaç grubunu oluşturmaktadır İlk defa 1946 yılında nitrojen mustartın lenfomalı hastalarda antitümöral etkinliğinin gösterilmesiyle alkilleyici ajanların kliniklerde kullanılmasına başlanmıştır. Sonraki dönemlerde daha az toksik ve daha fazla antitümöral etkinliği olan nitrojen mustard deriveleri ve diğer alkilleyici ajanlar geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan ifosfamid 1970’li yıllardan itibaren klinik kullanıma sunulmuştur. Ancak klinik kullanımı kısa süre içinde ciddi hemorajik sistit yan etkisi nedeniyle kısıtlanmıştır. İlerleyen yıllarda mesna kullanımı ile bu ciddi yan etkinin büyük oranda azaltılması sonucunda 1980’li yılların ortalarından itibaren tekrar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2).

İfosfamid, Ewing sarkomu, osteosarkom, rabdomyosarkom ve diğer yumuşak doku sarkomlarında, Nöroblastom, Wilm’s tümörü, germ hücreli tümörler, lenfoma ve lösemi gibi çocukluk çağıının sık karşılaşılan kanserlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (2,43,135).

a) Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

İfosfamid ve siklofosfamid okzafosforin halkası taşıyan birbirinin yapısal izomeri olan alkilleyici ajanlardır. Bu iki ilaç arasındaki yapısal farklılık okzafosforin halkasındaki iki klor grubunun pozisyonudur (2,43,135).



Şekil-1: İfosfamidin Moleküler Yapısı

İfosfamid ve siklofosfamid inaktif birer ön ilaç olup alkilleyici aktivite kazanabilmeleri için hepatik mikrozomal oksidatif enzimler tarafından biyotransformasyona uğramaları gerekmektedir (2,7,40,57,85). Bu ilaçların biyotransformasyon basamakları Şekil-2’de gösterildiği gibi tam olarak belirlenmiştir (7,57,84,115).

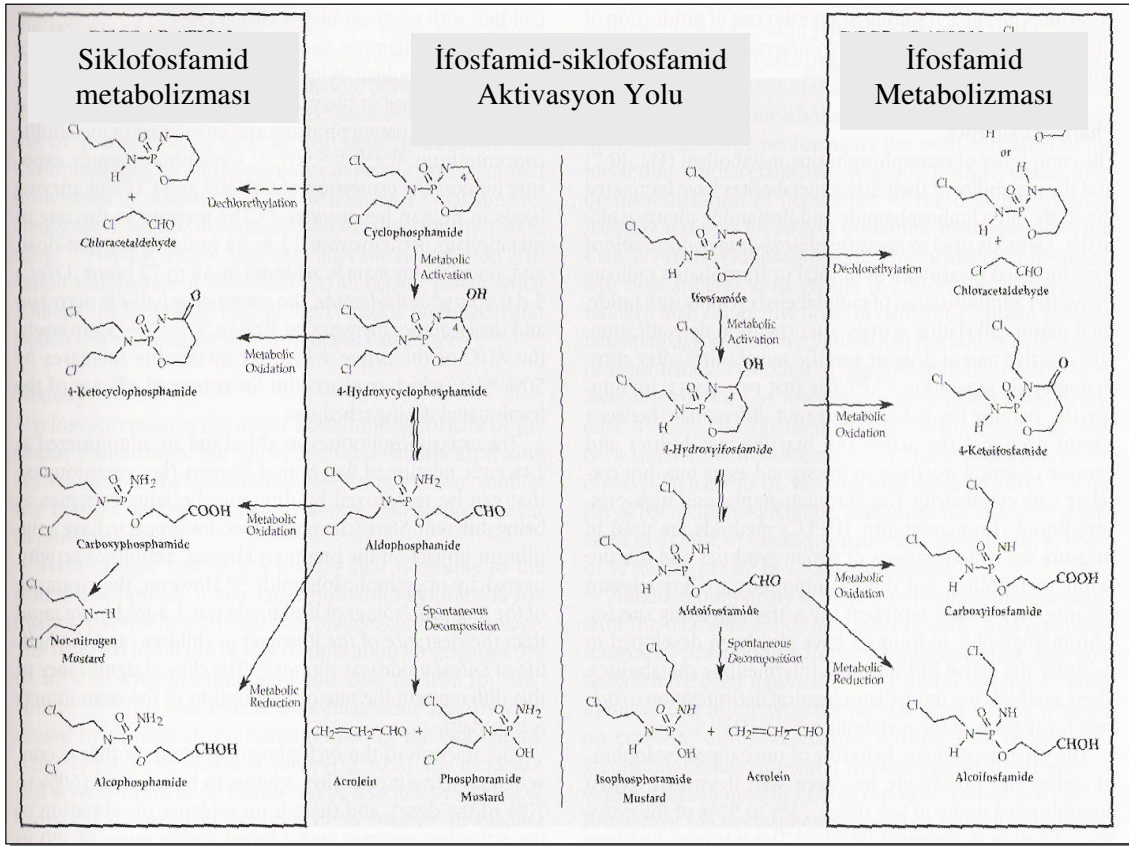
Bu iki ilaç hepatositlerde bulunan sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi tarafından iki farklı metabolik yola uğramaktadır. İfosfamid metabolizmasında esas olarak rol oynayan enzimler sitokrom P450 sisteminin CYP3A4 ve CYP2B6 alt gruplarıdır (2,40,57,135).

Bu yollardan birisi okzafosforin halka hidroksilasyonudur. Bu şekilde izofosforamid mustard ve akrolein gibi aktif alkilleyici ajanlara ve 4-ketoifosfamid, karboksiiifosfamid ve alkoifosfamid gibi inaktif metabolitlerine dönüşmektedir (2,7,40,43,57,130).

İfosfamid ikinci yol olarakta, kloretinil yan zincir oksidasyonuna uğramaktadır. Bu yan zincir oksidasyonu yoluyla 2-dikloretinilifosfamid (2-DİEF), 3- dikloretinilifosfamid (3-DİEF) ve kimyasal olarak oldukça reaktif olan klorasetaldehite dönüşmektedir (2,7,43,57,145,150).

İfosfamid ve siklofosfamidin metabolizmaları birbirine benzemekle birlikte bu iki yolun kantitatif kullanımları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (2,7,30,40,57,145). Yapılan çalışmalarda ifosfamidin okzafosforin halkasının C4 pozisyonunda bulunan kloretil grubunun ifosfamid halka hidroksilasyon basamağını yavaşlattığı ve yan zincir oksidatif

dikloretilasyon yolunu artırdığı gösterilmiştir (30). Siklofosfamid ve ifosfamidin eşit dozlarda uygulanımı sonrasında, ifosfamid %50 oranında kloretilin yan zincir oksidasyonuna uğramakta iken siklofosfamidin ancak %10'u bu metabolik yola girmektedir (168). Bunun sonucu olarak potansiyel toksik etkiye sahip olan klorasetaldehid ifosfamid metabolizması sonucunda daha yüksek oranda üretilmektedir (152). Bu iki ilaç arasındaki hepatik metabolik yolların kullanım oranları ilaçların farmakokinetiğini ve gelişebilecek toksik etkilerin düzeylerini belirlemektedir (2,7,43,56,85,88,130,150).



Şekil 2: İfosfamid Metabolizması

Alkilleyici ajanların sitotoksik etkisi DNA nükleotidlerine bağlanmaları sonucunda oluşan DNA hasarına bağlı oluşmaktadır. Bazı alkilleyici ajanlar monofonksiyonel olup sadece DNA tek zincirindeki nükleotidler ile reaksiyona girmektedir. Bazı alkilleyici ajanlar

ise bifonksiyonel olup DNA yapısındaki her iki zincirin nükleotidlerine kovalent bağ ile bağlanarak zincirler arası çapraz bağlar oluşturmaktadır. DNA zincirleri arasındaki çapraz bağlar sonucunda hücre replikasyon kapasitesini kaybeder ve hücre ölümü gelişir. İfosfamitte bifonksiyonel alkilleyici ajan olup aktif metabolitlerinin (isofosfamid mustard ve akrolein) DNA üzerinde yapmış oldukları hasara bağlı olarak tümöral hücrelerde sitotoksik etki göstermektedir (2,43,130,150).

b) İfosfamid Farmakokinetiği

Okzafosforin metabolizmasının bireysel farklılık göstermesi ve oldukça karışık olması farmokokinetik çalışmaları oldukça güçleştirmektedir (2,30,40,145,150).

Oral ya da intravenöz (i.v.) ifosfamid tedavileri daha yüksek bir etkinlik ve düşük toksisite riskinin sağlanması için bölünmüş dozlar şeklinde kullanılmaktadır. İfosfamid toplam 7,5-15 gr dozunda, 1-18 saatlik infüzyonlar yolu ile 3-5 günlük tedavi siklusları şeklinde her 3-4 haftada bir kullanılmaktadır (2,29,43,85).

İfosfamid hızlı bir şekilde aktif ve inaktif metabolitlerine dönüşmekte ve ikinci saatte pik plazma aktif metabolit konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Çocuklarda ifosfamidin plazma yarılanma ömrü 1-5 saattir (29,85).

İfosfamidin kendisi ve hepatik transformasyona uğraması sonucunda oluşan aktif ve inaktif metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla atılmaktadır (2,7,43,57,145,150). Uygulama dozunun yaklaşık %20'si değişmeden idrarla ve çok az bir kısımda safra yolu ile atılmaktadır. Erişkinlerde ifosfamid renal klirensi $60-80 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ 'dir. Çocuklardaki ifosfamid renal klirensi de erişkinlere benzer bir şekilde $50-130 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olarak bulunmuştur (1,28). Şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisite riskinin artması nedeniyle doz düzenlenmesi önerilmektedir (2,43,145,150).

c) İfosfamid Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

İfosfamid kullanımına bağlı gelişen yan etkiler Tablo-III'de gösterilmiştir. İfosfamidin majör doz kısıtlayıcı etkileri kemik iliği baskılanması ve nefrotoksisitesidir (2,21,22,25,145,150).

Hemorajik sistit, ifosfamid ve siklofosfamid kullanımı sonrasında ortaya çıkan özel bir yan etkidir. Bu yan etkinin şiddeti hafif dizüriden ağır mesane kanamalarına kadar ilerleyebilir. Bu etki doza bağımlı olup aktif metaboliti olan akroleinin toksik etkisine bağlı olarak gelişmektedir. Bu kimyasal sistitin sıklığı ve şiddeti yoğun hidrasyon ve mesane boşaltım zamanının kısalması, ifosfamid tedavisi ile eş zamanlı mesna (2-merkaptoetan sülfat) kullanımı sonucunda belirgin oranda azalmıştır (2,21,145).

Tablo-III: İfosfamid Kullanımına Bağlı Gelişen Yan Etkiler

- *Kemik iliği baskılanması*
- *Nefrotoksisite*
- *Hemorajik sistit*
- *Nörotoksisite*
- *GİS yan etkileri*
- *Kardiyomyopati ve aritmiler*
- *İnterisyel pnomonitis*
- *Akut karaciğer fonksiyon bozukluğu*
- *Alopesi*

d) İfosfamid Nefrotoksisitesi

İfosfamide bağlı gelişen ilk nefrotoksisite olgusu 1972 yılında bildirilmiştir. Aradan geçen otuz yıl içinde yapılan yoğun çalışmalara rağmen çocuk ve erişkin hastalarda kronik renal toksisiteye yol açan ilaçların en önemlilerinden birisi olma özelliğini korumaktadır. Nefrotoksisite ifosfamid kullanımını kısıtlayan en önemli yan etkilerden birisidir ve hastaların %30-60'da görülmektedir (25,43,97,149,150).

İfosfamide bağılı olarak akut veya kronik nefrotoksisite gelişebilmektedir. İfosfamid tedavisi sırasında ortaya çıkan akut nefrotoksisite tablosunda kısmi ya da tam düzelme görülebilmesine karşın renal hasarın geri dönüşümü kesin değildir. Nefrotoksisitenin uzun yaşam süresi üzerine olan önemli etkilerinden dolayı 1990'lı yıllardan itibaren nefrotoksisite gelişiminin önlenmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve klinik seyrine yönelik yapılan yoğun çalışmalar da çoğu hastada kronik ifosfamid nefrotoksisitesinin kalıcı ya da ilerleyici olduğu gösterilmiştir (4,13,14,25,91,95,98,103,144,149,150,157).

İfosfamid nefronun glomeruler, proksimal ve distal tübülleri etkileyerek Tablo-IV'de gösterilen renal hasarlara neden olmaktadır. Çocuklarda kronik ifosfamid nefrotoksisitesinin doğası, oluşumu ve şiddeti bireysel farklılık gösterirse de proksimal tübül hasarı genellikle baskın klinik tablodur (4,25,130,150). Gelişen renal hasarın şiddeti subklinik tübülopatiden akut ya da kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Yapılan çalışmalar hastaların %90'ında subklinik tübülopati geliştiğini desteklemektedir (4,25,95,129,173,145, 149,150,157).

Kronik proksimal tübül toksisitesi büyük çaplı çok merkezli araştırmalarda çocukların %90'ında gözlenen subklinik glikozüriden (149), küçük çaplı tek merkezli araştırmalarda (52,146) çocukların %25'inden fazlasında gözlenen ve şiddeti hipofosfatemik rikets (HR) ve/veya proksimal renal tübüler asidoz (RTA)'a varan geniş bir klinik yelpazeyi oluşturmaktadır (97,98,129,131,150).

Kronik subklinik tübüler toksisite glikozuri, aminoasidüri, fosfatüri, düşük molekül ağırlıklı proteinlerin [β_2 -M, α_1 -M, RBP), proksimal tübül enzimlerinin (NAG, AAP) ya da proksimal tübül antijenlerin (adenozin deaminaz bağlayıcı protein (ADBP)] atılımlarına neden olabilmektedir. Proksimal tübüler hasarın daha ciddi olduğu durumlarda aminoasidüri, glikozüri, fosfatüri, bikarbonatüri ile seyreden Fankoni Sendromu gelişmektedir. Bu derecede

ciddi renal hasar azalmış serum fosfat (PO_4^-) ve bikarbonat (HCO_3^-) düzeyleri ile birlikte HR/ Proksimal RTA gibi ciddi kliniklerin ortaya çıkmasına neden olabilir (14,21,25,52,97,103, 120,127,129,131,145,150,157).

Tablo-IV: İfosamid Nefrotoksisitesinin Klinik ve Biyokimyasal Bulguları

• <i>Glomeruler Toksisite</i>	▪ <i>GFH'da azalma</i> ▪ <i>Serum Cr düzeyinde artma</i> ▪ <i>Akut böbrek yetmezliği (ABY)</i> ▪ <i>Kronik böbrek yetmezliği (KBY)</i>
• <i>Proksimal Tubüler Toksisite</i>	▪ <i>Aminoasidüri</i> ▪ <i>Glikozüri</i> ▪ <i>İdrar düşük molekül ağırlıklı protein atılımında artış ($\beta 2\text{-M}$, $\alpha 1\text{-M}$, RBP)</i> ▪ <i>Fankoni Sendromu (aminoasidüri, glikozüri, fosfatüri, kaliüri ve bikarbonatüri)</i> ▪ <i>Hipofosfatemi ve hipofosfatemik rikets</i> ▪ <i>Proksimal renal tübüler asidoz</i> ▪ <i>Hipokalemi</i> ▪ <i>Kalsüri, magnezüri, natriüri (nadir olarak)</i>
• <i>Distal Tubüler Toksisite</i>	▪ <i>İdrar asidifikasyon defekti</i> ▪ <i>İdrar konsantrasyon defekti</i> ▪ <i>Distal RTA</i> ▪ <i>Nefrojenik D.İ.</i>
• <i>Tübüler Toksisite</i>	▪ <i>Renal tübüler enzim atılımında artış (NAG)</i>
• <i>Renal Toksisite</i>	▪ <i>Proteinüri</i> ▪ <i>Hipertansiyon</i> ▪ <i>Gelişme geriliği (KBY, HR ve RTA bağlı)</i>

Bunlara bağlı olarakta ciddi proksimal tübüler toksisitenin uzun dönemde çocukların büyüme ve gelişmeleri üzerine oldukça önemli olumsuz etkileri oluşabilmektedir. Bu olumsuz etkilerin önlenmesi için hastaların renal foksiyonlarının yakın takibi ve gerekli PO_4^- , Ca^{++} , HCO_3^- ve vitamin D₃ destek tedavilerinin uygulanması gerekmektedir (4,43,150,157).

Proksimal tubüler hasarın yanı sıra hastalarda idrar konsantrasyon defektinden, distal RTA ve Nefrojenik Diabetes İnsipitus (D.İ.) gelişimine neden olabilecek kadar ağır şiddette distal tubüler hasar gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda idrar konsantrasyon kapasitesinde azalma çocukların %30'nda gelişebilmektedir. Distal RTA ya da nefrojenik D.İ. gibi tubüler toksisiteler ise oldukça nadir görülmektedir(13,129,146,150).

Kronik glomerüler toksisite sıklığı yapılan çalışmalarda %1,4-30 arasında değişmektedir (13,146,150). Yapılan çalışmalardaki bu oranlar GFH ölçüm yöntemlerinin hassasiyetine ve hasta gruplarına bağlı olarak değişkenlik göstermekte ve gerçekte daha fazla oranda glomerüler fonksiyonlarda bozulma geliştiği düşünülmektedir (150). Glomerüler fonksiyon bozukluğu genellikle tubüler fonksiyon bozukluğuna sekonder olarak gelişmektedir (13,146). Ancak, özellikle adölesan hasta grubunda esas toksisite tablosunu oluşturabilir (120). Glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak sıklıkla GFH'ında azalma, serum Cr düzeylerinde artış ya da nadir olarakta yerine koyma tedavilerine ihtiyaç duyulan kronik böbrek yetmezliği tablosu gelişmektedir (4,127,145,149,150,157).

Yapılan çalışma sonuçlarında gösterdiği gibi ifosfamid nefrotoksitesi kronik dönemde ilerleyici olma potansiyeline sahiptir (52,91,120,131,150). Bu nedenle ifosfamid tedavisi sonrasında renal fonksiyonların takibi hastaların uzun yaşam süreçlerinde oldukça önem taşımaktadır. Hastaların glomerüler ve tubüler fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha duyarlı ve güvenilir yöntemlerin belirlenmesi yeni gelişebilecek ya da var olan renal fonksiyon bozukluklarının daha doğru değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır (13,25,95,98,130,149,150,157).

e) Nefrotoksisite Patogenezi

İfosfamidin yapısal izomeri olan siklofosfamide bağlı gelişen nefrotoksisite sıklığının ve şiddetinin daha az görülmesi sebebiyle ifosfamid nefrotoksitesinin patogenezi

açıklamaya yönelik ilk çalışmalar bu iki ilacın in vivo metabolizmalarının detaylarını açıklamaya odaklanmıştır. Bu çalışmalar hepatik metabolizmalarının ve farmakokinetiklerinin birbirine benzediğini, ancak kantitatif olarak farklılık gösterdiğini belirlemiştir. Bu kantitatif farklılığa bağlı olarak ifosfamid metabolizmasında yan zincir oksidasyon yolunun daha yüksek oranda kullanıldığı ve bu yolla oluşan 2-DEİF, 3-DEİF'in ve klorasetaldehid üretiminin fazla olmasına bağlı olarak toksisite riskinin arttığı düşünülmüştür (7,25,29,43,57,150).

Oldukça reaktif yapıya sahip olan klorasetaldehit yüksek plazma ve idrar konsantrasyonlarında böbrek ve üriner sistem epitel hücreleri için oldukça toksik etkiye sahiptir (7,150,153,154). Yapılan hayvan çalışmalarında intrarenal klorasetaldehid infüzyonunun dozuna bağlı olarak GFH ve amino-hippürik asit klirensinin azaldığı ve idrarla atılan glikoz, protein ve sodyum düzeylerinde arttığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar da, ifosfamid ile tedavi edilen çocuklarda görülen Fankoni Sendromuna benzer generalize renal tubüler bozukluğun nedeninin klorasetaldehid olduğunu desteklemektedir (7,56,57,153,154).

Renal toksisite gelişmesi için klorasetaldehid düzeyinin 10-50 µmol/L olması gerektiği saptanmıştır (56). Karaciğerde üretilen klorasetaldehitin çok kısa yarılanma ömrünün olması ve düşük plazma düzeyleri nedeniyle nefrotoksisite gelişimi için bu metabolitin renal hücrelerde üretilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır (30,154,155).

Son beş yılda lokal ifosfamid metabolizması üzerine yapılan çalışmalar neticesinde insan ve hayvan proksimal tubül hücrelerinde (LLCPK-1) ifosfamid metabolizması için gerekli olduğu bilinen sitokrom P450 oksidaz ailesinin CYP3A ve 2B altgrup tiplerinin varlığı saptanmıştır. Bu çalışmalarda, insan ve hayvan renal tubül hücrelerine kliniksel olarak kullanılabilen ifosfamid dozlarının verilmesi sonrasında 2-DEİF, 3-DEİF'in ve toksik metaboliti olan klorasetaldehitin önemli oranda oluştuğu gösterilmiştir (5,6,7,56,57).

Klorasetaldehid plazmada ve renal hücrelerde redükte glutatyon (GSH) düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır. Redükte glutatyon hücre yaşamı için hayati önemi olan antioksidan sistemde görev almaktadır. Redükte glutatyon düzeylerinde azalma sonucunda hücre için oldukça toksik olduğu bilinen serbest oksijen radikal düzeylerinde artış olmaktadır. Buna bağlı olarakta hücreler oksidatif strese yatkın hale gelmektedir. Hücrelerde oksidatif strese bağlı olarak; mitokondriyal hasara sekonder hücre enerji eksikliği, hücre membran yapısının bozulmasına bağlı membran permabilite değişiklikleri, yapısal proteinlerin denaturasyonu ve sentez bozukluğu, proinflamatuvar sitokin salınımı ortaya çıkmaktadır. Bu hasarların şiddetine bağlı olarak hücrelerde membran transport defektleri, hücre nekrozu ve programlanmış hücre ölümü gelişmektedir (4,5,6,56,57,172,150,154,155).

f) Nefrotoksisite Gelişimindeki Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar neticesinde ifosfamid nefrotoksisitesinin gelişiminde etkili olduğu belirlenen risk faktörleri Tablo-V’de gösterilmiştir (4,95,97,103,128,145,146,150,157).

Nefrotoksisite gelişimindeki en önemli risk faktörleri kümülatif ifosfamid dozu ve eş zamanlı ve/veya önceden uygulanan sisplatin tedavisidir (4,11,14,95,97,128,129, 149,150).

Tablo-V: İfosfamid Nefrotoksisitesindeki Risk Faktörleri

- *Kümülatif ifosfamid dozu (>80mg/m²)*
- *Eş zamanlı ve/veya önceden sisplatin tedavisi*
- *Hasta yaşı (özellikle 3 yaş altı)*
- *Nefrektomi yapılması veya*
- *Öncesinde renal patoloji olması ya da tümör invazyonu*
- *İlaç uygulama yöntemi*
- *Kişisel ilaç farmokokinetiğindeki farklılıklar*

Lokal ifosfamid metabolizması sonucunda oluşan klorasetaldehid düzeyinin verilen ifosfamid dozu ve süresi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (5,6,7,57). Yapılan klinik

çalışmalarda da artan kümülatif ifosfamid dozu ile birlikte nefrotoksisite sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda hasta gruplarının, tedavi protokollerinin ve bireysel ifosfamid metabolizmasının farklılık göstermesi ve diğeri risk faktörlerinin dışlanamaması sebebiyle nefrotoksisite gelişimini önleyebilecek bir kümülatif doz miktarı belirlenememiştir. Her ne kadar düşük kümülatif ifosfamid dozlarında da (45gr/m^2) yaygın ve şiddetli nefrotoksisite geliştiğı belirlenmişse de yüksek kümülatif ifosfamid dozlarına ($>60\text{-}100\text{ gr/m}^2$) maruz kalan çocuklar nefrotoksisite gelişim için yüksek risk altındadır ve 100 gr/m^2 kümülatif ifosfamid dozu üzerinde kullanılması önerilmemektedir (4,97,98,128,145,146,150).

Sisplatin kullanımına bağılı GFH'daki azalma sonucunda ifosfamid ve onun toksik metaboliti olan klorasetaldehitin renal klirensindeki azalma sonucunda nefrotoksisite gelişim sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Sisplatin ile kombine tedavi alan hastalarda ifosfamide bağılı gelişen nefrotoksisitenin sıklığı ve şiddeti ortalama 24 gr/m^2 kümülatif ifosfamid dozu uygulandığında gelişmekte iken sadece ifosfamid tedavisi alan hasta grubundan oluşan çalışmada nefrotoksisite gelişimindeki ortalama kümülatif ifosfamid dozu 84 gr/m^2 olarak saptanmıştır (4,11,95,97,128,129,145,149,150,157)

Ifosfamid nefrotoksisitesi üzerine yapılan klinik çalışmaların büyük bir kısmı genç yaşın majör bir risk faktörü olduğı desteklemektedir. Beş yaşın altında özellikle de üç yaşın altında nefrotoksisite sıklığı ve şiddetinin arttığı gösterilmiştir. Ancak, bazı çalışmalar da genç yaşın nefrotoksisite gelişiminde majör bir risk faktörü olmadığını gösteren sonuçlara da rastlanmaktadır (4,97,103,149,150,157). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada lokal ifosfamid metabolizmasında etkili olan CYP3A ve CYP2B enzim aktiviteleri hayatın birinci gününden erişkin döneme kadar hayvan renal hücre modellerinde değeriendirilmiştir. Bu çalışmada hayvan yaşamlarının 15. ile 60. günleri arasında renal hücrelerde CYP3A mRNA oluşumunun pik yaptığı ve bununla paralel olarak ifosfamid metabolizması sonucunda ortaya

çıkan klorasetaldehid düzeyinin erişkin döneme göre yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlarda genç yaşın önemli bir risk faktörü olacağını desteklemektedir (5).

Ayrıca, yapılan bir çalışma çocuk ve erişkin renal hücrelerindeki renal toksitenin eşit klorasetaldehid dozlarında geliştiğini göstermiştir (57). Bu çalışmada klorasetaldehid toksisitesine duyarlılığının aynı olduğu gösterilmesine karşın bireyler arasında nefrotoksisite şiddetinin farklılık göstermesi ifosfamid metabolizmasındaki kişisel farklılıkların nefrotoksisite gelişiminde ne kadar önemli olduğunu bize göstermektedir (4,5,57,150).

2) SİSPLATİN

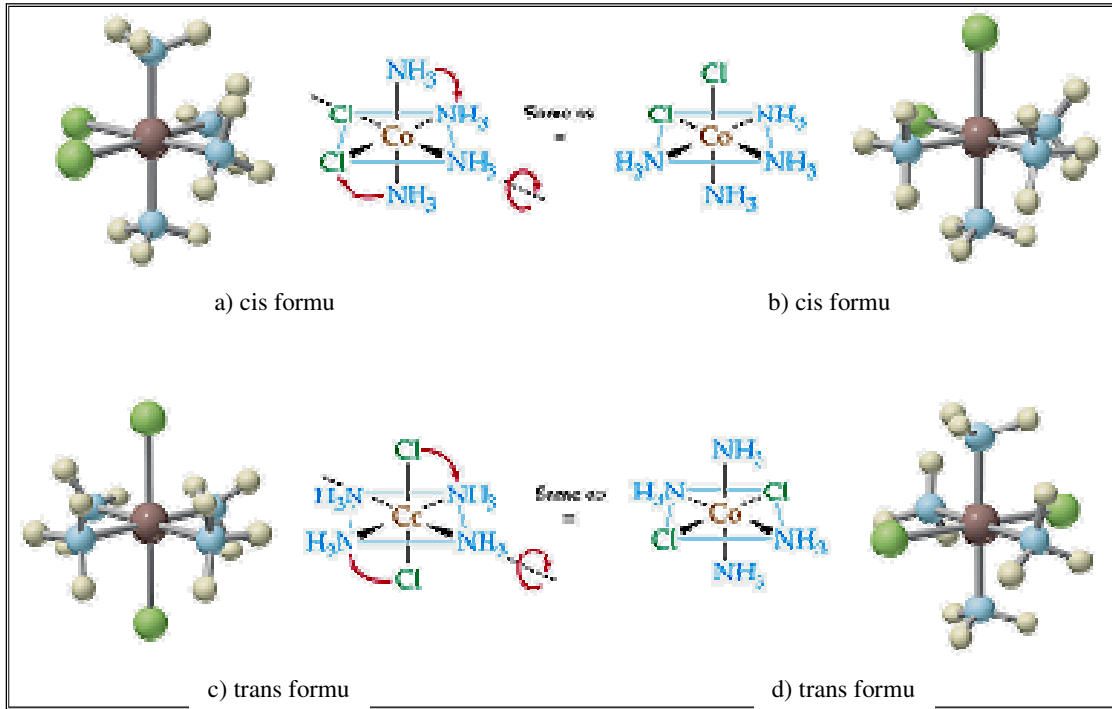
Sisplatin antineoplastik aktivitesi olduğu gösterilen ilk ağır metal kompleksidir. Sisplatin, çocuk ve erişkin testis tümörlerinde, osteosarkom, nöroblastom, Wilm's tümörleri, beyin tümörleri ve diğer germ hücreli tümörlerin birinci basamak tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır (2,84).

a) Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

Sisplatin, cis-yapılanmasında iki klorlu bir “yer değiştiren grup” içeren nötral bir moleküldür (Şekil-III). Trans yapısındaki izomerinin antitümöral etkisinin olmaması cis-yapılanmasının sisplatine bağlı antitümöral etkinin oluşmasında son derece önemli olduğunu göstermektedir (2,9,84).

Sisplatinin bu yapısı, kan plazması gibi klorür içeriği 100 mmol'den yüksek olan ortamlarda daha karardır. Hücre içi gibi klorür yoğunluğunun az olduğu ortamlarda ise, molekül yapısındaki klor atomunu kaybedip hidrolize olmakta ve DNA'ya kovalent olarak bağlanan reaktif elektrofillere dönüşmektedir (2,38,124).

Sisplatin, pürinlerin N 7 pozisyonundaki adenin ve guanin rezidüleri ile reaksiyona girerek d(GpG)Pt, d(ApG)Pt ve d(GpNpG)Pt zinciri içi çapraz bağlar oluşturmaktadır. Bu şekilde DNA tek sarmalında bölgesel kıvrılmalar ve açılmalar oluşmakta ve sisplatinin sitotoksik etkisi ortaya çıkmaktadır. Sisplatine bağlı gelişen hücresel ölüm mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak, yapılan çalışma sonuçları hücre içi sinyal verici yolların aktivasyonuna bağlı olarak hücrelerin apoptozise uğradıklarını göstermektedir (2,38,84,124).



Şekil 3: Sisplatinin moleküler yapısı

b) Sisplatin Farmakokinetiği

Sisplatin genellikle 50–120 mg/m² dozunda, 3–4 haftada bir intravenöz olarak uygulanmaktadır. Toplam ilaç dozu, tek günde ya da toplam doz beş güne bölünmüş şekilde devamlı ya da 4–6 saatlik infüzyon yöntemleriyle verilmektedir. Bölünmüş doz ve devamlı

infüzyon uygulamaları sonucunda daha az gastrointestinal ve üriner sistem yan etkileri oluşmaktadır (2,84,99).

Sisplatin sabit olmayan bir bileşik olup klorid iyonu içermeyen solüsyonlarla dilüe edildiğinde daha toksik olabilmektedir. Bu nedenle klorür konsantrasyonu yüksek olan serum fizyolojik ile dilüe edilmelidir. Klorid konsantrasyonunun rölatif olarak yüksek olduğu bir ortamda (ör: izotonik serum/ plazma) sisplatin doğal yapısını korur ve hücre membranını geçebilir. Hücre içerisinde klorid konsantrasyonu daha düşüktür ve klorid grupları hidroksil grupları ile ya da su ile yer değiştirir. Bu durumda DNA ile reaksiyona giren daha reaktif pozitif yüklü ürünlerin oluşmasına neden olur (2,38,84,99,124).

Platinyum analoglarının sabit olmayan bu reaktif yapıları farmakokinetiklerini belirleyen en önemli noktadır. Sisplatinin reaktif aracı ürünleri hızlı bir şekilde doku ve plazma proteinlerine bağlanarak inaktive olmaktadır. Sisplatin ile proteinler arası bu reaksiyon süreye bağımlı bir reaksiyon olup toplam sisplatin miktarının %90'dan fazlası 2–4 saat içerisinde proteinlere bağlanmaktadır (2,38,84,99,124).

Sisplatinin ortalama plazma yarılanma ömrü 1–5 gündür. Bununla birlikte, plazma proteinlerine bağlanmayan sisplatinin plazma yarılanma ömrü bir saatten kısa olmaktadır. Çocuklarda sisplatin uygulaması sonrasında proteinlere bağlı ya da bağlı olmayan sisplatin bileşiklerinin plazma yarılanma süreleri sırasıyla 44 saat ve 40 dakika olarak bulunmuştur. Ancak, dokuya bağlanan sisplatin bileşikleri vücutta uzun süre kalabilmekte ve tedaviden sonraki 10–20 yıl içinde halen plazmada ölçülebilmektedir (2,38,84,116).

Sisplatinin yaklaşık % 90'ı idrarla, %10'nu safra yolu ile atılmaktadır. İlacın büyük bir kısmı ilk birkaç saat içinde idrar yoluyla atılmakla birlikte günler/ haftalarca idrarda tespit edilebilmektedir (2,84).

Başlangıçta total sisplatin bileşiklerinin klirensi, kreatin klirensine eşit ya da fazladır. Bu durumda esas olarak proteine bağlı olmayan serbest sisplatin bileşiklerinin klirensini yansıtmaktadır. Proteinlere bağlı sisplatin bileşiklerinin atılımının belirgin hale geldiği geç dönemlerde toplam platin bileşiklerinin klirensi, kreatin klirensinden daha düşüktür. Erken dönemde renal serbest sisplatin klirensinin yüksek olması tübüler sekresyona da uğradıklarını göstermektedir (2,38,84,99,116).

c) Sisplatin Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Sisplatin tedavisine bağlı gelişen yan etkiler Tablo-VI'da gösterilmiştir. Sisplatine bağlı en önemli doz kısıtlayıcı yan etki nefrotoksitesidir. Sisplatin karboplatine göre daha hafif düzeyde kemik iliği baskılanması yapmaktadır (2,9,21,88).

Tablo-VI: Sisplatin Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

- *Kemik iliği baskılanması*
- *Nefrotoksitesite*
- *Ototoksitesite*
- *Nörotoksitesite*
- *GİS yan etkileri(bulantı-kusma)*
- *Aritmiler*
- *İnterisyel pnomonitis*
- *Pankreatit ve glukoz intoleransı*
- *Görme bozukluğu*
- *Akut iskemik damarsal hastalıklar*
- *Alopesi*

d) Sisplatin Nefrotoksitesitesi

Sisplatine bağlı nefrotoksitesite gelişimi kullanıma başlanıldığı 1970'li yılların başlarından itibaren iyi bilinmektedir. Geçen süre içinde yapılan çalışmalar nefrotoksitesite gelişim mekanizmasının anlaşılması ve koruyucu yöntemlerin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar neticesinde nefrotoksitesite sıklığının azalmasını sağlayan birkaç

yardımcı yöntem geliştirilmişse de halen doz kısıtlayıcı en önemli yan etki nefrotoksisitedir (9,10,21,25,63,88,175).

Sisplatin nefrotoksisitesi doza bağımlı ve kümülatif bir yan etkidir. Sisplatin doza bağımlı olarak, hafif derecede ve geri dönüşümlü GFH’ında azalma ve tubüler reabsorbsiyon kaybı yapabileceği gibi, diyaliz ihtiyacına neden olabilecek kadar ağır ve geri dönüşümsüz renal fonksiyon kaybına da neden olabilmektedir (9,25,37,63,70,88).

Sisplatin tedavisi alan hastaların %25’inde GFH’ndaki azalma ile birlikte serum Cr ve BUN düzeylerinde artış görülebilmektedir. Serum Cr ve BUN seviyelerindeki yükselmeler hafif düzeyde olabileceği gibi akut böbrek yetmezliği tablosu da gelişebilmektedir (25,88,130). Yapılan çalışmaların çoğunda sisplatin tedavisi alan hastalarda GFH’nın %20–40 arasında azaldığı gösterilmiştir. Her doz sisplatin uygulaması sonrasında doza bağlı olarak GFH’nın düştüğü tahmin edilmektedir. Toplam 800 mg altında sisplatin alan hastalarda %9 oranında hippüran klirensinde azalma gösterilmiş iken 800 mg üstünde sisplatin dozu ile tedavi edilmiş hastalarda beş yıllık izlem sonrasında GFH’larının ortalama %80 oranında düştüğünü saptanmıştır. Sisplatin uygulaması sonrasında akut dönemde gelişen glomerüler fonksiyon bozuklukları ve onun göstergesi olan GFH’ daki düşme, serum Cr ve BUN düzeylerindeki yükselmelerin geç dönemdeki takiplerinde tamamen düzelme olabileceği gibi bu fonksiyon bozuklukları sabit olarak kalabilmekte ya da daha da bozulabilmektedir (37,49,50,63,175).

Sisplatin tedavi sonrası elektrolit bozukluklarının sık olarak gözlenmesi tubüllerin öncelikli olarak etkilendiğini göstermekte ve böbrek hasarının tubüler fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak geliştiğini desteklemektedir (21,25,49,50). Proksimal tubülün düzleşmiş son kısmını oluşturan S₃ segmenti en fazla etkilenen tubül bölgesidir. Ancak yapılan çalışmalarda distal tubül ve toplayıcı kanallarında etkilendiği gösterilmiştir

(2,9,88,90). Sisplatin tedavisine bağı olarak meydana gelen glikozüri, proteinüri, enzimüri, renal tübüler asidoz, elektrolit ve idrar konsantrasyon bozuklukları tübüler fonksiyonlardaki değişimleri yansıtmaktadır (10,63,73,110,114).

Sisplatin uygulamasını takiben idrar sodyum atılımındaki artış ile birlikte hiponatremi birçok çalışmada saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda sisplatinin hem proksimal hem de distal tübülde Na^+ reabsorbsiyon hızını etkilediğı ve renal Na^+ kaybının doza bağımlı olduğı ve hemen her zaman yüksek doz sisplatin uygulamasına eşlik ettiğı gösterilmiştir. Na^+ klirensindeki artış tedavi sonrasında 6 aya kadar devam edebilmektedir (111).

Sisplatin tedavisi sırasında hipokalemi gelişebilir. Genellikle yüksek doz sisplatin alan hastalarda her tedavi siklusu sonrasında plazma K^+ seviyelerinde düşüş görülmüştür. Bu durum renal K^+ düzeylerinin kaybına bağı olup, yapılan hayvan çalışmalarında sisplatin uygulaması sonrasında K^+ klirenslerinde artış gösterilmiştir. Proksimal tübüldeki fonksiyon kaybı Na^+ ve suyun daha distal segmentlere akışını artırmakta ve artmış Na^+ yüküne bağı olarak distal tübüllerde K^+ sekresyonu artmaktadır (50).

Sisplatin ile tedavi edilmiş hastaların hemen tamamında Mg^{++} atılımında artışa neden olan subklinik tübülopati gelişmektedir. Sisplatin tedavisi alan hastaların %73'ünde asemptomatik, %10'nunda semptomatik hipomagnezemi görülmektedir (10,21,25,73,88).

Sisplatine bağı gelişen hipomagnezimide altta yatan muhtemel sebep distal renal tübüler hasardır (73). Distal tübüldeki Mg^{++} reabsorbsiyonu daha çok aktif transport ile olmakta ve burada Mg^{++} homeostazını sağılayan moleküler sensörler bulunmaktadır. Sisplatinin distal nefronda Mg^{++} homeostazı için son derece önemli olan transport ve reseptör proteinlere bağlanması sonucunda ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel hasarın Mg^{++} reabsorbsiyon hasarına neden olduğı düşünülmektedir. Renal tübüllerde Mg^{++} reabsorbsiyon bozukluğına ve hipomagnezemi gelişmesine neden olan hasar sisplatin tedavisinden sonraki

akut dönemde gelişebilmektedir. Bu fonksiyon bozukluğu zaman içerisinde düzelebildiği gibi yıllarca devam edebilmektedir (73,159).

Yapılan çalışmalarda hipomagnezemi sıklığının kümülâtif sisplatin dozu ile doğru orantılı ve tedavi kürleri arasındaki süre ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Tubüler Mg^{++} reabsorbsiyon hasarını ve hipomagnezemi tablosunu tedavi süresince sıklıkla kullanılan nefrototoksik gentamisin / amfoterisin ve kemoterapi rejiminde birlikte kullanılan diğer nefrototoksik ilaçlarının artırdığı bilinmektedir (9,51,73,110).

Sisplatin tedavisi alan hastalarda sıklıkla hipokalsemi ve hiperkalsüri görülmektedir. Hipokalsemi, renal tubül hasarına bağlı Ca^{++} reabsorbsiyonunun azalması sonucunda ya da hipomagnezemiye sekonder olarak gelişebilmektedir. Sisplatin ile birlikte görülen hipokalseminin Ca^{++} desteğine dirençli olması ve Mg^{++} desteği ile düzeltilebilmesi burada esas problemin hipomagnezemi olduğunu desteklemektedir (73).

Sisplatin nefrotoksisitesinin bir göstergesi olarak idrar protein ve enzim düzeylerinin arttığı bilinmektedir. Tubüler hasarı göstermek amacıyla NAG, AAP, α -GST (GlutasyonS-Transferaz), β -galaktozidaz gibi enzimlerin ve β_2 -M, α_1 -M, RBP'lerin idrar düzeyleri birçok çalışmada incelenmiş ve oldukça hassas oldukları gösterilmiştir (35,49,63,88,110, 114,148,175).

e) Nefrotoksisite Gelişimindeki Risk Faktörleri

Sisplatine bağlı gelişen nefrotoksisite için önemli risk faktörleri Tablo-VII'de gösterilmiştir. Sisplatine bağlı en önemli doz kısıtlayıcı yan etki nefrotoksisitesidir. Sisplatin karboplatine göre daha hafif düzeyde kemik iliği baskılanması yapmaktadır (9,10,21,88,99,110,148,175).

Tablo -VII: Sisplatin Nefrotoksitesindeki Risk Faktörleri

- *Kümülatif sisplatin dozu*
- *Sisplatin uygulama protokolü*
- *Eş zamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı*
- *Nefrektomi ve daha önceden renal patoloji bulunması*
- *Radyoterapi kullanımı*
- *Kişisel sisplatin farmokinetiğindeki farklılıklar*

f) Nefrotoksisite Patogenezi

Sisplatinin, klinik kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi olan nefrotoksisite üzerine 30 yıldır yapılan yoğun çalışmalar sonucunda nefrotoksisite gelişiminde birden fazla patofizyolojik olayın sorumlu olduğu gösterilmiştir. Renal tübül hücrelerinde sisplatin konsantrasyon düzeyine ve maruziyet süresine bağlı olarak apopitozis ya da hücre nekrozu gelişmektedir. Apopitoz uzun süreli ve düşük sisplatin konsantrasyonlarına, tübüler nekroz ise kısa süreli ve yüksek sisplatin konsantrasyonlarına maruziyet sonrası gelişmektedir (2,9,106).

Apopitozis gelişiminde serbest oksijen radikalleri, mitokondriyal sitokrom-c salınımı ve caspace sisteminin aktivasyonu rol oynarken, tübüler nekroz oluşumunda altta yatan patofizyolojik olaylar tam olarak açıklanamamıştır (9,90,94,112).

Sisplatin, tedavilerinden sonraki ilk saatlerden başlayarak hızlı bir şekilde böbreklerden esas olarak glomerüler filtrasyon ve daha az miktarda da tübüler sekresyon yoluyla atılmaktadır. Böbreklerdeki sisplatin konsantrasyonu proksimal tübül hücrelerinde plazma konsantrasyonundan 5 kat daha fazladır (9,133).

Renal dokuda sisplatin birikimi enerjiye bağlı peritübüler yollar vasıtasıyla oluşmaktadır (9). Bu enerji bağımlı yolların organik temelli katyon transport sistemleri olduğu bilinmektedir. Organik temelli katyon transport sisteminde en yoğun olarak proksimal tübül

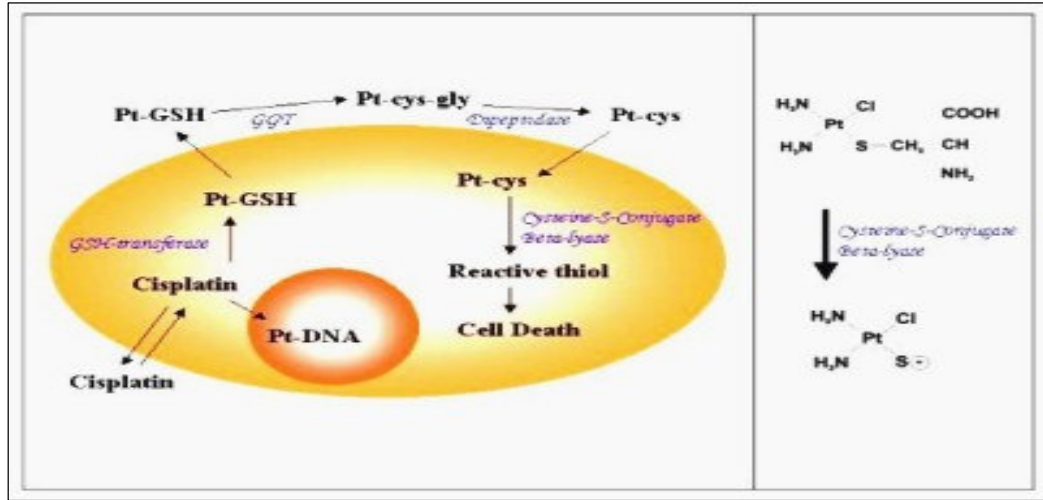
S₃ segmentinde bulunması, neden sisplatine bağı renal hasarın bu bölgede yoğunlaştığını açıklamaktadır (9,70,82,84).

Renal tubül hücrelerine giren sisplatinin bir kısmı özellikle düşük hücre içi klor konsantrasyonlarında klorid gruplarını kaybederek daha reaktif olan pozitif yüklü elektrofillere dönüşmektedir. Renal hasarın oluşumunda sisplatin ve hidroksil türevlerinin GSH ve metallotioninler gibi sülfidril grubu içeren proteinlere bağlanması son derece önemlidir. Hücrede protein ya da protein yapısında olmayan sülfidril grupları membran bütünlüğünün sağlanması, aktif transport ve enzim aktivasyonları gibi birçok yaşamsal hücre fonksiyonlarının devamı için gereklidir. Sülfidril içeren gruplarla sisplatin etkileşimi, redükte glutatyon başta olmak üzere bazı hücresel koruyucularda azalmaya neden olmaktadır (9,21,49,50,70,82,90,106).

GSH, hücrede DNA ve diğer yapısal moleküllerle sisplatinin etkileşimini engelleyerek sitotoksik zararlı etkilerini önlemeye çalışan bir savunma sistemi olarak görev yapmaktadır (9,90,106,112,179). Ancak, GSH–sisplatin konjugatı enzimler aracılığı ile pürivat, amonyak ve sülfür içerikli nefrotoksin olan bir tioasetat proteinine parçalanmaktadır (Şekil-4). Bu reaktif tioasetat proteinin ve aracı protein-S-sisplatin konjugatlarının (sisplatin-glutatyon, sisplatin-sistein-glisin ve sisplatin-sistein) membran proteinlerinin (Na⁺/fosfat ve Na⁺/glukoz kotransport) yapı ve fonksiyonlarını bozarak ve önemli enzimlerin (glutatyon-S transferaz, redüktaz, transferaz) aktivitelerini azaltarak hücre ölümüne yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, bu metabolik yolda hız kısıtlayıcı enzim olan pridolenol 5 fosfat (PLP) bağımlı sistein-S-konjugatı β liyaz ve α -glutamil transpeptididaz (GGT) enzimlerinin inhibisyonu sonucunda sisplatine bağı nefrotoksisitenin önlendiği gösterilmiştir (162,179).

Hücre içi GSH düzeyi majör antioksidan sistem için hayati önem taşımaktadır (9,90). Sülfidril içeren gruplarla sisplatin etkileşimi, başta GSH olmak üzere bazı hücresel

koruyucularda azalmaya neden olmaktadır. Hücre içi GSH düzeylerinin ve glutatyon redüktaz/ peroksidaz/ transferaz, katalaz gibi enzim aktivitelerinin azalması hidrojen peroksit (H_2O_2), süper oksit (O_2^-) ve hidrojen radikalleri gibi serbest oksijen radikallerinin artmasına neden olmaktadır. Artmış serbest oksijen radikalleri ise; DNA hasarına, lipid peroksidasyonuna, mitokondriyal solunum zincirinin bozulmasına ve dolayısıyla enerji bağımlı metabolik yolların ve membran geçirgenliğinin baskılanmasına neden olmaktadır (9,82,90,94,106,112).

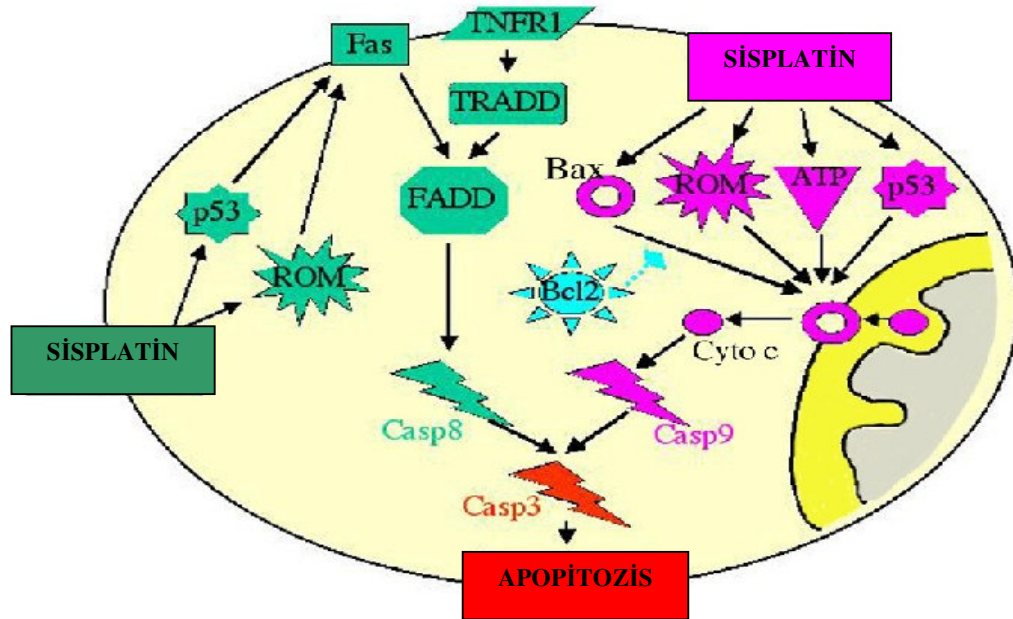


Şekil 4: Renal Sisplatin Metabolizması

Sisplatin nefrotoksitesinin oluşumunda $TNF-\alpha$ 'nın hem oksidan etkiyi artırarak hemde inflamatuvar yolun aktivasyonunu sağlayarak etkili olduğu gösterilmiştir. Sisplatin uygulaması sonrasında $TNF-\alpha$ ile birlikte $TGF-\beta$, RANTES, $IL-1$, monosit kemotaksik protein-1 gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin düzeylerinde artış gözlenmektedir. Bu inflamatuvar yol aktivasyonunun NAC, glutatyon, dimetilüre gibi reaktif oksijen radikallerini baskılayıcı maddeler ile baskılanması inflamatuvar renal hasar gelişiminin serbest oksijen radikallerine bağlı tetiklendiğini göstermektedir (9,82,106,123).

Sisplatinin DNA'ya bağlanması sonrasında gelişen hücresel stres sonucunda, Jun-N-terminal kinaz (JNK) / stresin aktive ettiği protein kinaz ve hücre dışı düzenleyici kinaz (ERK) / mitojen aktive edici protein kinaz yolları da aktive olmaktadır. Ayrıca, antiapoptotik etkili bir protein olan Bcl-XL proteini de inaktivasyona uğramaktadır. Genotoksik hasarın da, sisplatinin neden olduğu streste önemli bir komponenti oluşturduğu düşünülmektedir. Sisplatin, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p21 ekspresyonunun artmasını sağlar ve böylece DNA tamirinin ve hücre siklusunun tamamlanmasını inhibe eder. Farelerde p21 depleasyonu ile sisplatin nefrotoksitesine daha duyarlı hale geldiği gösterilmiştir (9,90,112).

Sisplatine bağlı gelişen nefrotoksitenin patogenezi Şekil-5'de gösterildiği gibi oldukça karmaşık görünmektedir. Sadece bir yolun sorumlu olduğu bilgilerimiz ışığında düşünülemez. Ancak, birçok araştırmacının belirttiği gibi serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres sisplatine bağlı renal tübüler hücre hasarında anahtar rol üstlenir.



Şekil 5:Sisplatin Renal Hasar Mekanizması

g) Sisplatin Nefrotoksisitesindeki Histopatolojik Değişiklikler

Histopatolojik değişiklikler, hücre çekirdeğine ait kromatin değişikliklerinden geniş yayımlı tubüler nekroza kadar uzanmaktadır. Böbrekte esas hasarın olduğu proksimal tubül S₃ segment hücrelerinde sisplatin uygulanması sonrasındaki 1. ve 2. günlerde değişiklikler nadir iken 3 ve 4. günlerden itibaren morfolojik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Proksimal tubül hücrelerinde sisplatin toksisitesinin morfolojik bulguları olarak, mikrovillus kaybı, lizozom sayısı ve büyüklüğünde değişiklikler, mitokondriyal vakualizasyon ve şişme, odaksal ya da yaygın nekroz alanları görülebilmektedir. Tubüler bazal membran kalınlaşması ve bazal membranın yanı sıra sıralanan tubüler hücrelerde çok belirgin sitoplazmik vakualizasyon tubülülere kistik görüntü verir. Fırçamsı kenar ve bazolateral membranda kısmi ya da total kayıp izlenebilir (2,9,90).

Distal tubüllerde dilatasyon ve nekrozis, intertisyel ödem, lenfosit infiltrasyonu, sitoplazmik vakualizasyon ve apoptotik değişiklikler görülebilir (9,101).

Sisplatine bağlı kronik değişikliklerde kortikal nefron atrofisi ve kistik dilatasyon sık olarak gözlenmektedir. Sisplatin tedavisi sonrasında kronik böbrek yetmezliği gelişen hastaların böbrek biyopsilerinde; fokal alanlarda intertisyel lenfosit infiltrasyonu ve genişleme, keskin açılanmalar gösteren atrofik tubül yapıları, tubüler bazal membranda kalınlaşma, glomerüllerde bölgesel kapiller kollaps, hafif derecede bazal membran kalınlaşmaları, periglomerüler fibrozis ve daha az oranda glomerüloskleroz gözlenmiştir (2,9,90,101,111).

h) Nefrotoksisitesinin Önlenmesi ve Tedavisi

Sisplatin nefrotoksisitesini önlemeye yönelik yapılan araştırmalar sonucunda henüz nefrotoksisite gelişimi tam olarak önleyebilecek bir ajan ya da tedavi yöntemi

geliştirilememiştir. Ancak, nefrotoksisite gelişme riskini azaltan birkaç yardımcı yöntem belirlenebilmiştir (2,9,82,84,88,90).

Bölünmüş doz ve devamlı infüzyon yöntemiyle birlikte sıvı hidrasyonu, mannitol ve zorlu diurez halen günümüzde etkinliği gösterilmiş ve rutinde yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Hidrasyon sisplatinin tubüler epitele temas süresini ve konsantrasyon düzeyini azaltarak tubülüsler üzerine olan etkisini sınırlamaktadır. Sisplatinin klor konsantrasyonu düşük sıvılarda daha reaktif olan hidroksil bileşiklerine dönüşmesi nedeniyle hidrasyon %0,9 NaCl (izotonik) ya da %3 NaCl (hipertonik) sıvılarla yapılmalıdır (2,51,84,88,99).

Mannitol, sisplatine bağlı nefrotoksisiteyi azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılan ikinci tedavi yöntemidir. Mannitolün idrar volümünü artırıcı etkisine sekonder renal tubül ilaç konsantrasyonunun azalması sonucunda bu koruyucu mekanizmanın oluştuğu düşünülmektedir (2,51,84,88,90).

Nefrotoksisite patogenezinde GSH seviyesindeki azalmanın ve serbest oksijen radikallerindeki artışın öneminin saptanması sonrasında, nefrotoksisiteyi önlemede SH içeren metabolitlerin kullanılmasının etkili olacağı düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalarda Na-tiosülfat, glutatyon, NAC, dietildithiokarbomat (DDTC), L-metionin ve aminofostine (WR2721) gibi ajanlar denenmiştir. Ancak, aminofostin dışındaki diğer ajanlar antitümöral etkinliğin azalması ve önemli yan etkiler nedeniyle kullanılmamaktadır (2,9,84,88,90).

Amifostin öncü bir ilaç olup, membranla ilişkili alkalen fosfataz enzimi vasıtasıyla metabolize olarak aktif metabolitine (WR1065) dönüşür. WR1065, hücre içinde serbest oksijen radikalleri düzeyini azaltarak, platinyum bileşiklerinin ve alkilleyici ajanların DNA'ya bağlanmasını baskılayarak ve DNA onarımını sağlayarak koruyucu etki göstermektedir. Amifostine, halen sisplatin nefrotoksisitesini önleyici etkisi nedeniyle Amerikan Gıda Enstitüsünün (FDA) onay verdiği tek sitoprotektan ajandır.

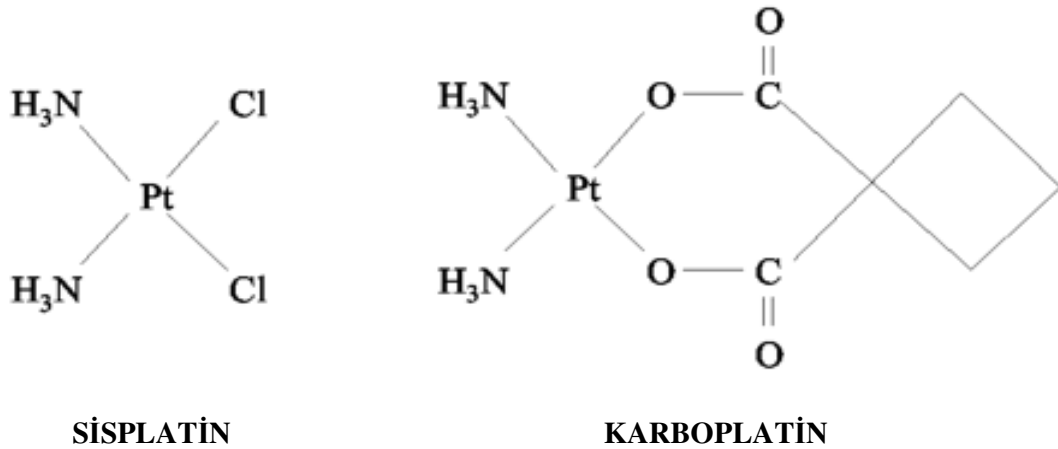
3) KARBOPLATİN

Kanser tedavisinde sisplatin kullanımı sonrasında başta nefrotoksisite olmak üzere ciddi yan etkilerin görülmesi nedeniyle eşit antitümöral aktiviteye ve daha az yan etkiye sahip bir platin analogu geliştirmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda 2. jenerasyon platinyum bileşiği olarak sınıflandırılan (cis-diammine-1, 1-cyclobutanedikarboksil-oteplatinyum) karboplatin geliştirilmiştir.

Karboplatin, günümüzde birçok solid tümörün tedavisinde (Nöroblastom, Wilm's, primitif nöroektodermal tümör, over, akciğer, S.S.S. tümörleri, germ hücreli tümör) yaygın olarak kullanılmaktadır (2,55,58,68,84).

a) Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

Karboplatin yapısında sisplatinden farklı olarak klor atomları yerine bir dikarboksisiklobütan grubu taşımaktadır (Şekil-VI).



Şekil 6: Sisplatin ve Karboplatinin Kimyasal Yapıları

Karboplatinde aynı sisplatinde olduğu gibi pürinlerin N7 pozisyonundaki adenin ve guanin rezidülerine bağlanarak DNA yapısında bölgesel kıvrılmalara ve açılmalara neden

olmaktadır. Gelişen DNA hasarı da hücreyi apoptozise götürecek hücre içi sinyal verici yolların aktivasyonuna neden olmaktadır (2,38,84,124).

b) Karboplatin Farmakokinetiği

Platinyum analoglarının stabil olmayan reaktif yapıları farmokinetiklerini belirleyen en önemli noktadır. Karboplatin, sisplatine göre daha az reaktiftir ve su içerikli sıvılarda daha fazla stabil olarak kalabilmektedir. Bu kararlı yapısı nedeniyle karboplatin doku ve plazma proteinlerine daha az oranda ve daha düşük hızda bağlanmaktadır (2,38,55,68,84,88,124).

Karboplatinin ancak %20-40'ı iki saat içinde plazma proteinlerine bağlanabilirken, bu oran 24 saat içinde toplam dozun %50'sine kadar ulaşabilmektedir. Karboplatinin plazma yarılanma ömrü 2-3 saattir ve esas eliminasyon yolu böbreklerdir. 24 saatlik bir süre içerisinde total karboplatin bileşiklerinin %70'i idrarla atılır (2,38,68,84).

Karboplatin, böbreklerden büyük oranda glomeruler filtrasyon yoluyla ve daha az miktarda da tubuler sekresyonla atılmaktadır. Karboplatin klirensi ile CrCl ile oldukça yüksek bir korelasyon göstermektedir. Normal renal klirensine sahip olan çocuklarda total karboplatin klirensi yaklaşık 70 ml/dk/1.73 m² olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise karboplatin klirensi 5 yaş altındaki çocuklarda 120 ml/dk/1.73m², 1 yaş altında ise 75 ml/dk/1.73m² olarak bulunmuştur. Karboplatin klirensindeki yaşa bağımlı bu farklılıklar GFH'ındaki değişiklikler ile ilişkili gibi görünmektedir (2,84).

Karboplatin klirensindeki farklılıklar, bireysel GFH temelli adaptif doz formülünün kullanılması desteklemektedir. Bu formül ile tedavide verilecek toplam ilaç dozunun renal fonksiyonlara göre düzenlenmesi sağlanmaktadır. Hastaya verilebilecek karboplatin dozunu hesaplamak için Calvert formülü yaygın olarak kullanılmaktadır. Calvert ve arkadaşları tarafından tarif edilen bu formül ile hesaplanan karboplatin dozu miligram (mg) cinsinden toplam dozdur (2,84,88).

$$\text{Calvert Formülü} = \text{Toplam doz(mg)} = \text{Hedef AUC}^* (\text{mg/ml/dk}) \times [(\text{GFH}(\text{ml/dk}) + 25)]$$

(AUC*:Zaman Eğrisine Karşı Konsantrasyonun Altında Kalan Alan)

Bu formül yol gösterici olmakla birlikte doğruluğu sadece karboplatinin tek başına ve tek doz olarak kullanımında kanıtlanmıştır. Karboplatin tekrarlanan dozlarda, diğer nefrotoksik ajanlar ile birlikte kullanımı ve birbirini takip eden dozlarda günler içinde etkisinde ne şekilde bir değişiklik oluşacağı bilinemediğinden kombine ve ardışık günler boyunca kullanımında doğruluğu ve yol göstericiliği tam olarak bilinmemektedir (24).

c)Karboplatin Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Karboplatinin, sisplatinden farklı olarak doz kısıtlayıcı yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Kemik iliği baskılanması sonucunda, anemi ve nötropeni ile birlikte daha sık ve daha şiddetli olarak trombositopeni gelişmektedir. Bu yan etki doza bağımlı olarak ortaya çıkmakta ve bireysel farklılıklar göstermektedir.

Karboplatinin diğer yan etkileri sisplatinin yan etkilerine benzerdir. Ancak sisplatine göre daha zayıf ve daha az sıklıkla oluşmaktadır. Nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite daha az sıklıkla ve genellikle yüksek doz (800mg/m²) karboplatin kullanımı sonrasında ortaya çıkmaktadır (2,38,84,88,124).

d)Karboplatin Nefrotoksisitesi

Nefrotoksisite oluşma sıklığı sisplatin kullanımında %10'un üzerinde iken, karboplatin için bu oran %1'in altındadır (2,84,88). Yüksek doz karboplatin (800 mg/m²) kullanımı sonrasında genellikle nefrotoksik yan etki ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda, özellikle kemik iliği nakli öncesinde kullanılan yüksek doz (1-2mg/m²) ve kombine kemoterapi uygulamaları sonrasında nefrotoksisite sıklığının arttığı ve bu durumlarda doz kısıtlayıcı yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir (2,27,88).

Karboplatin, klinik uygulamalarda nefrotoksisite bulguları gelişmeden sisplatin dozundan beş kat fazla miktarda kullanılabilir (179).

Bu iki platinyum bileşiğinin farklı doz kısıtlayıcı yan etkilerinin altında yatan moleküler mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Karboplatinin, sisplatine göre daha kararlı ve daha az reaktif yapısının olması, plazma ve dokularda sülfidril içeren proteinlere daha az oranda bağlanabilmesi, nefrotoksisite gelişimini azaltan nedenlerden biri olarak gösterilir (2,80,81,105,179).

Ayrıca, bu durumdan renal metabolizma farklılıklarının sorumlu olabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (2,27,84,179). Karboplatinin glutatyon ile etkileşimi, siplatinin glutatyon etkileşiminden 14 kat daha zayıftır. Bu zayıf karboplatin–glutatyon konjugasyon aktivitesi, sisplatinin kullandığı metabolik yolun karboplatin tarafından kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca, hayvan enzim aktivasyon çalışmalarında sisplatinin bir nefrotoksine dönüşmesini sağlayan bu metabolik yolun karboplatin tarafından tam olarak kullanılmadığı ve oluşan karboplatin-glutatyon konjugatlarının siklobütandikarboksilat yan zincir reaksiyonuna girdiği gösterilmiştir (145,179).

Karboplatine nefrotoksisitesinde glomerüler hasara bağlı olarak GFH'da azalma, serum BUN ve Cr düzeyinde artış, tübüler hasara bağlı olarak da elektrolit anormallikleri, idrar protein ve enzim düzeylerinde artış sıklıkla karşılaşılan bulgulardır. Karboplatine bağlı gelişen renal fonksiyon bozukluğu genellikle hafif ve geri dönüşümlü olmakla birlikte yüksek doz karboplatin kullanımı sonrasında şiddetli ve geri dönüşümsüz renal fonksiyon bozukluğu da gelişebilmektedir (21,25,65,66,88,132). Yapılan çalışmalar uzun süreli karboplatin tedavisi sonrasında subklinik akut ve kronik tübuler hasar gelişebileceğini göstermektedir (2,58,72,80,81,105).

Karboplatine bağı renal tubüler hasarın gelişmesine neden olan mekanizmayı açıklamak üzere rat renal tubül (LLCPK -1) hücrelerinde yapılan çalışmalarda; doza ve süreye bağı olarak oksidatif renal hasar geliştiği gösterilmiştir. Ratlarda, yüksek doz karboplatin kullanımı ile ilişkili olarak glutatyon düzeylerinde ve renal süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerinde azalma, lipid peroksidasyonunda ve renal platinyum konsantrasyonunda artma saptanmıştır (80,81). Bu bulgular karboplatinin renal tubül hücrelerinde antioksidan sistem aktivitesini düşürerek ve serbest oksijen radikal düzeyini artırarak doza bağımlı renal tubüler hasar geliştirdiğini desteklemektedir (80,81,179).

Sisplatin ve ifosfamid başta olmak üzere daha önceden nefrotoksik ilaç kullanımı karboplatine bağı nefrotoksisite gelişme riskini artırmaktadır. Bu durumdan direkt tubuler hasar ve intertisyel nefrit sorumlu olabilir. Sisplatinin dokularda birikimi vardır ve verilışinden dört ay sonra bile böbrek dokusunda saptanabilir. Önceden sisplatin tedavisi almış hastalarda karboplatin kullanılacağı zaman bu özellik hatırlanmalıdır (65,80,81,88).

Karboplatin ile birlikte aminoglikozid ve amfoterosin B gibi nefrotoksik etkisi iyi bilinen ilaçların kullanımı sonrasında da renal fonksiyon bozukluğu ve yetmezlik geliştiği rapor edilmiştir (2,21,58,80).

Karboplatin, çocukluk çağı solid tümörlerinin tedavisinde oldukça etkin olup, adaptif doz uygulama formülü dikkate alınarak kullanıldığında, sisplatine göre yan etki açısından oldukça güvenlidir. Ancak renal fonksiyonları sınırda olan ya da nefrotoksik yan etkisi olan ilaçların kullanıldığı hastalarda özellikle yüksek doz karboplatin uygulamalarında nefrotoksisite gelişme riski artmaktadır (2,58,65,84,88,177).

4) METOTREKSAT

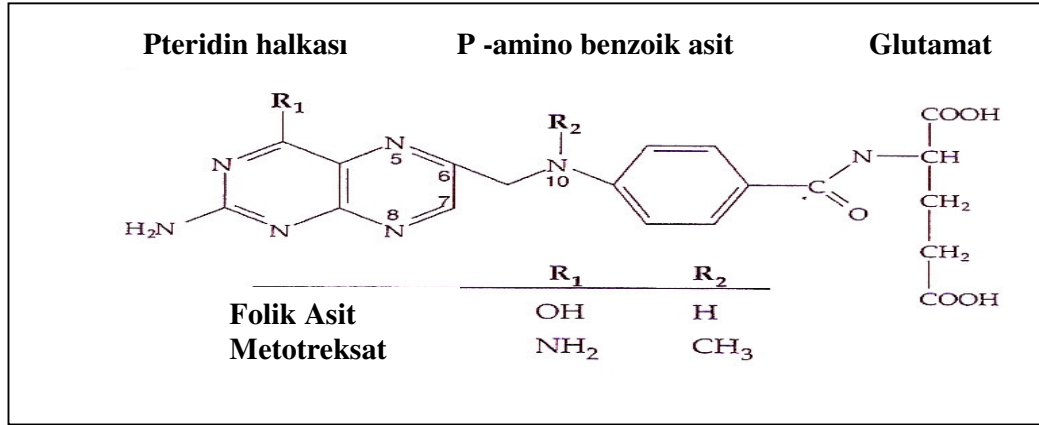
Metotreksat, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde en sık kullanılan antimetabolik ilaçtır. Çocukluk çağı kanserlerinden ALL, non-Hodgkin lenfoma (NHL), histiyositoz,

osteosarkom, baş ve boyun kanserleri başta olmak üzere %60'ından fazlasının tedavisinde kullanılmaktadır (2,42,46,76).

Antimetabolit ilaçlar, RNA ve DNA biyosentezinde yer alan kofaktör ya da aracı ürünlerin yapısal analoglarıdır. Antimetabolitler DNA, RNA ya da nükleik asit sentezindeki metabolik yollarda yalancı substrat olarak kullanılmakta ve bunların sentezini engelleyerek sitotoksik etki göstermektedir (2,42).

a) Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

Metotreksat, pürin ve timidin sentezinde kofaktör olarak görev yapan folik asidin 4-amino, 10-metil analogudur (Şekil-7).



Şekil 7: Metotreksat ve Folik Asit Yapıları

Metotreksat varlığında hücre içi folatın aktif metaboliti olan tetrahidrofolat (THF) düzeyi, dihidrofolatın (DHF) tetrahidrofolat indirgenmesini sağlayan dihidrofolat reduktaz enziminin (DHFR) inhibisyonu nedeniyle azalmaktadır. 10-formiltetrahidrofolat de novo pürin sentezinde, 5 -10 metilentetrahidrofolat ise timidilat sentezinde tek karbon vericisi olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle DHFR enziminin inhibisyonu sonucunda de novo pürin sentezi ve timidilat sentezi inhibe olmaktadır (2,28,42,46,69).

metotreksat doz aralığına göre; düşük doz (konvansiyonel) ($15 -50\text{mg/m}^2$), ortalama doz (intermediate) ($50-1000\text{mg/m}^2$) ve yüksek doz ($1-12\text{g/m}^2$) tedavileri olarak sınıflandırılabilir (2,38,42,88).

Metotreksatın 300mg/m^2 ve üzeri doz kullanımı genellikle devamlı infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Klinikte uygulanan infüzyon süresi tedavi edilmekte olan kanser tipine ve doza bağlı olarak 4 -36 saat arasında değişmektedir (2,28,38).

Plazmada metotreksatın %60'ı serum albuminine bağlanır. Bununla birlikte plazma farmokokinetiği değişken olup, metotreksat metabolizması başlangıç, eliminasyon ve klirens olarak üç faza ayrılabilir. Metotreksatın normal plazma yarılanma ömrü 8-12 saattir. Metotreksat, tüm vücut sıvılarına kolaylıkla dağılabilir ve üçüncü boşluklardaki sıvılara dağılımı metotreksat farmokinetiğini etkiler ve yarılanma süresini uzatır (2,28,42,46).

Metotreksat, karaciğer, barsak lümeni ve hücre içerisinde üç farklı yol ile metabolitlerine dönüşmektedir. Karaciğerde aldehit oksidaz enzimi vasıtasıyla 7-OH metotreksata metabolize edilir. Ancak bu yol minör bir eliminasyon yoludur. Çünkü yüksek doz metotreksat uygulaması sonrasında çok düşük klirensi olmasına rağmen plazma 7-OH metotreksat düzeyi, metotreksat düzeyi ile eşit veya hafif yüksek konsantrasyondadır. 7-OH metotreksat, metotreksatın hücre içerisine taşınımını ve poliglutamat derivelerine dönüşümünü engellemesine karşın hücre içerisinde bulunan 7-OH metotreksatın poliglutamat derivelerine dönüşmesi metotreksatın sitotoksik etkisini artırmaktadır (42,69).

Metotreksatın safra yolu ile atılımı, toplam metotreksat klirensinin yaklaşık %10'unu oluşturur. Barsak lümeninde metotreksatın bir kısmı bakteriler tarafından parçalanarak, inaktif metabolite olan 2,4 diamino- N¹⁰- metilenpteroik asite (DAMPA) dönüşmektedir. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu durumunda enterohepatik dolaşım ilaç eliminasyonunda alternatif

bir yol olarak önemli hale gelmektedir. Bu durumda daha fazla metotreksat safra yolu ile atılmakta ve barsak florası tarafından inaktif metaboliti DAMPA'ya dönüşmektedir (2,42,76).

Metotreksat, esas olarak böbrekler yolu ile atılmaktadır. Metotreksat, böbreklerde glomeruler filtrasyon, tubüler reabsorbsiyon ve tubüler sekresyona uğrar. Uygulanan dozun yaklaşık %70 -90 değişmeden böbrekler vasıtasıyla 6 saat içinde atılır.

Bireyler arasında önemli farklılıklar göstermesine rağmen renal metotreksat klirensi yaklaşık 100 ml/dk/1.73m²' dir. Yapılan çalışmalarda metotreksat klirensi ile CrCl arasında iyi bir korelasyon gösterilememiştir. Bu durumdan da CrCl ile değerlendirilemeyen tubüler sekresyon sorumlu tutulmuştur. Çocukluk çağında metotreksatın renal klirensi yaşa bağımlıdır. On yaş altındaki 94 çocukta metotreksat klirensi 160 ml/dk/1.73m² olarak saptanmış iken, 10 yaş üstü 21 çocukta 110 ml/dk/1.73m² olarak bulunmuştur. Süt çocuklarını (<1 yaş) içeren çalışmalarda ise metotreksat klirensi daha düşük bulunmuş, ancak bu yaş grubu için doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir (2,42).

Belirgin renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metotreksat klirensinin azalması metotreksat toksisitesinin gelişimi için büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu nedenle CrCl'i düşük olan (<60 ml/dk/1.73m²) hastalarda yüksek doz metotreksat tedavisi önerilmemektedir (28,42). En iyi tedavi yaklaşımı olarak yüksek doz metotreksat kullanımından önce renal fonksiyonlar değerlendirilmeli ve tedavi boyunca plazma metotreksat düzeyi yakından takip edilmelidir (2,42,46,88).

c) Metotreksat Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Metotreksat kullanımına bağlı gelişen yan etkiler Tablo-VIII'de gösterilmiştir. Metotreksatın başlıca toksik etkileri doz uygulamasından 3 -14 gün sonra ortaya çıkan, kemik iliği baskılanması ve GİS mukozitidir. Toksikite gelişimi ilacın konsantrasyon ve maruziyet süresi ile direkt ilişkilidir (25,42,46,76,88,110,132,171).

Tablo-VIII: Metotreksat Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

- *Kemik iliği baskılanması*
- *GİS yan etkiler (mukozit, bulantı-kusma)*
- *Nefrotoksisite*
- *Nörotoksisite*
 - *Akut inme benzeri ensefalopati*
 - *Akut kimyasal aroknoiditis*
 - *Kronik demyelizan ensefalopati*
- *Akut hepatit*
- *Karaciğer fibrozisi ve siroz*
- *İntertisyel pnomonitis*
- *Metotreksat osteopatisi*
- *Dermatit ve alerjik reaksiyonlar*

d) Metotreksat Nefrotoksisitesi

Metotreksat tedavisine bağlı gelişen nefrotoksisite günümüzde kullanılan destek tedavilerine rağmen halen %1-2 oranında görülmektedir. Metotreksata bağlı gelişen nefrotoksisite, subklinik tubülopatiden akut böbrek yetmezliğine kadar farklı klinik yelpazede gelişebilmektedir (2,15,42,88,89).

Çalışma sonuçları metotreksata bağlı gelişen nefrotoksisite patogenezinde birkaç farklı mekanizmanın rol oynadığını desteklemektedir. İlk dönemlerde özellikle asidik idrarda metotreksat ve metaboliti olan 7-OH metotreksatın tubüler hücrelerde kristalleşerek birikmesi sonucu renal tubüler hasar geliştiği düşünülmekteydi (2,15,76,89,165,171).

Tübüller obstrüksiyona bağlı olarak gelişen tubüler hasarın yeterli hidrasyon ve idrar alkalizasyonun sağlanması ile önlenileceğinin gösterilmesi ve bu destek tedavilerinin yaygın olarak kullanımı ile nefrotoksisite sıklığı %10'dan %1-2'lere kadar düşmüştür. Ancak yeterli destek tedavilerine rağmen ciddi renal fonksiyon bozukluklarının görülmesi altta yatan başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmüştür (15,42,76,88,165).

Son dönemlerde yapılan çalışmalar oksidatif stresin de nefrotoksisite patogeneğinde etkili olduğunu göstermiştir. Metotreksat uygulaması pürin metabolizmasında kullanılan adenozin deaminaz (ADA), ksantin oksidaz (XO) enzimlerinin aktivitesini artırmaktadır. Bu metabolik yolların aktivasyonu bağlı olarakta serbest oksijen radikallerinin oluşumu artmaktadır (45,165).

Hücre içi antioksidan sistemde görevli GSH oluşumunu sağlayan glutatyon redüktaz enziminin aktivasyonu için nikotinamid adenozin difosfat (NADP) gereklidir. Metotreksat sitozolik NADP dehidrogenaz enzimini inhibe ederek NADP üretimini azaltmaktadır. Bu durumda antioksidan defans sistemi için hayati önemi olan redükte glutatyon düzeylerini azaltmaktadır (15,39). Ayrıca, renal tubül hücrelerinin metotreksata maruziyeti sonucunda başta TNF- α olmak üzere IL-6, IL-8 ve gibi inflamatuvar sitokinlerin üretiminde artış olmaktadır. Bu etki ya direkt metotreksatın etkisine ya da serbest oksijen radikallerinin etkisine bağlı olabilir (15,108,165).

Sonuç olarak antioksidan sistemindeki zayıflama, serbest oksijen radikallerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı oksidatif hücre hasarına neden olmaktadır. Oksidatif hücre hasarı sonucunda, hücre membran bütünlüğünde bozulma, lipid peroksidasyonu, DNA, nükleik asit veya protein yapılarında bozulma, mitokondriyal membran permabilite kaybı ve solunum zincirinde bozulmaya bağlı gelişen enerji eksikliği hücre kaybına neden olmaktadır (15,89,108,165).

Metotreksat toksisitesine zemin hazırlayan; metotreksat dozu, uygulama süresi ve yöntemi, hastalığın tipi, hastaya ait risk faktörleri ve moleküler apoptotik faktörlerin varlığı gibi pek çok faktör tanımlanmıştır (2,11,25,42,71).

Metotreksat nefrotoksisitesinin gelişme sıklığı ve şiddeti, kullanılan ilacın dozuna ve maruziyet süresine bağlıdır. Nefrotoksik etki asidik idrar, dehidratasyon, düşük metotreksat

klirensi ve az idrar çıkarımında belirgin hale gelmektedir. Özellikle yüksek doz metotreksat ($\geq 1 \text{ gr/m}^2$) kullanımı sonucu orta veya şiddetli renal fonksiyon bozukluğu gelişebilmektedir (2,42,76,88). Ayrıca, uzun süreli konvansiyonel doz uygulamaları sonrasında da görülebilmektedir. Yüksek doz metotreksat kullanımının nefrotoksik etkilerini değerlendiren çalışmalarda kullanılan metotreksat miktarı arttıkça ($>1 \text{ gr/m}^2$) serum Cr düzeyinde artış, proteinuri, üremi, hematüri ve GFH'nda azalma gibi nefrotoksisite bulguları ortaya çıkmaktadır. Metotreksat kullanımı sonrasında akut dönemde genellikle hafif düzeyde GFH'nda azalma görülürken bazı çalışmalar GFR hızında belirgin azalma ve ABY geliştiğini bildirmektedir (25,132,163,169,170,171).

Hodgkin hastalığı nedeniyle metotreksat içeren kemoterapi protokolü ile tedavi edilen 81 çocuk hastada tedavi bitiminde 2 yıl sonra nefrotoksisite bulguları incelenmiştir. Hastaların serum Cr ve elektrolit düzeyleri normal sınırlarda iken, kronik subklinik nefrotoksisiteyi gösterir şekilde glomeruler ve tubuler proteinuri (ADA, AAP, NAG ve albümin) saptanmıştır (88). Metotreksat, ifosfamid ve sisplatin tedavisi alan 18 osteosarkomlu hastanın tedavilerinden 5.4 ± 2.2 yıl sonra renal fonksiyonları değerlendirilmiş. Hastaların hepsinin GFH 80 ml/dk/1.73m^2 üzerinde bulunmuş iken dört hastada mikroalbuminüri, dört hastada hipomagnezemi ve üç hastada hiperkalsüri saptanmıştır. Hastaların hemen hepsinde subklinik tubulopatiyi gösterir şekilde idrar fosfor, magnezyum, ürikasit atılımları normal değerlerine göre yüksek bulunmuştur (110).

Bu çalışma sonuçlarının desteklediği gibi, çocukluk çağı solid tümörlerinde yüksek doz metotreksat kullanımına bağlı geç dönem nefrotoksisite bulguları olarak GFH'nda hafif azalma ve subklinik tubulopati ortaya çıkmaktadır (11,25,71,132,163).

e) Metotreksat Nefrotoksisitesinin Önlenmesi ve Tedavisi

Yüksek doz metotreksat tedavisi sonrasında gelişebilecek nefrotoksisite riskini azaltmak için uygun hidrasyon ve idrar alkalizasyonunun sağlanması oldukça önemlidir (2,88).

Renal tübul hücrelerinde metotreksat ve 7-OH metotreksatın çözünübilirliği pH bağımlıdır. Metotreksat, idrarda pH:5,7'ye göre pH:6,9'da birkaç kat daha fazla çözünmektedir. Tedavi sürecinde i.v. veya oral sodyum bikarbonat (NaHCO_3) uygulanması ile idrar pH'nın 7-8 arasında tutulması sağlanarak metotreksatın tübüler sistemde kristalizasyonu önlenmektedir (2,42,88,132).

Plazma metotreksat konsantrasyon düzeyine göre lökovorin (5-formil tetrahidrofolat) ile kurtarma tedavisi, toksisite gelişimini önlemek amacı ile rutinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metotreksat tedavisinde genellikle 12 -15 mg/ m^2 dozunda lökovorin kurtarma tedavisi, plazma metotreksat konsantrasyonu 0,05 -0,1 mmol'ün altına düşene kadar her altı saatte bir uygulanmaktadır (2,42,46).

Metotreksat tedavisine bağlı gelişen nefrotoksisite tablosu, sistemik diğer toksisitelerin gelişimini artırması ve hatta ölüme yol açması nedeniyle acil tedavi gerektiren bir tablodur. Bu nedenle tedavi sürecinde hastaların, idrar çıkarım düzeyi, serum Cr, BUN ve plazma metotreksat konsantrasyon düzeyi yakından takip edilmelidir (25,42). Öncelikli olarak hastaların hidrasyonu ve idrar alkalizasyonu sağlanmalı, plazma metotreksat düzeyine göre lökovorin ile kurtarma tedavisi düzenlenmelidir (46,169,170). Bu uygulamalara rağmen, yüksek metotreksat plazma düzeyinin devam ettiği olgularda alternatif metotreksat eliminasyonunun sağlanması amacı ile diyaliz temelli yöntemler ve karboksipeptidaz- G_2 tedavisi uygulanmalıdır (169).

Metotreksata bağlı gelişen akut nefrotoksisitenin tedavisinde yaklaşık yirmi yıldır diyaliz temelli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin uygulanması sonrasında plazma metotreksat konsantrasyonları, diyaliz sonu değeriine göre %10-221 oranında artış göstermektedir. Bu nedenle hastalara uzun zaman periyodunda tekrarlayan diyaliz seansları yapılması gerekmektedir. Ayrıca diyaliz temelli yöntemlerin uygulanmasına bağlı olarak hipokalemi ve hipofosfatemi gibi elektrolit bozuklukları ile kanama, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (2,42,88,130,171).

Bir rekombinant bakteriyel enzim olan karboksipeptidaz-G₂ metotreksatı inaktif metaboliti olan 4-amino 4-deoksi-N10 metilpteroik asite (DAMPA) dönüştürmektedir (108). Bu enzim alternatif eliminasyon yolu sağlayarak metotreksata bağlı nefrotoksisite gelişen hastalarda yeni ve faydalı bir tedavi yaklaşımı sağlamıştır. Karboksipeptidaz-G₂ uygulaması iyi tolere edilebilmekte ve uygulamadan sonraki 15 dakika içerisinde plazma metotreksat konsantrasyonu % 95,6- 99,6 arasında azalmaktadır (169). Ayrıca, karboksipeptidaz-G₂ uygulaması sonrasında diyaliz temelli uygulamalardan daha az oranda rebound etki gözlenmektedir (180). Son dönemde diyaliz yöntemleri ile karboksipeptidaz-G₂'yi karşılaştıran çalışmalarda, karboksipeptidaz-G₂'nin plazma metotreksat düzeyini daha hızlı ve etkin bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (25,88,170).

5) GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÖLÇÜMÜ

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), böbreğin fonksiyonu hakkında bilgi veren en önemli göstergedir. GFH, birim zamanda belli bir maddeden temizlenerek glomerüler filtrata geçen plazma miktarını gösterir.

GFH tayininde kullanılan yöntemler klirens prensibine dayanır. Klirens, birim zamanda belli bir maddeden temizlenen kan hacmi olarak tanımlanır. İdrar klirensi, birim zamanda idrarla atılan X maddesini içeren plazma volümüdür. Plazma klirensi ise

metabolizma dahil tüm yollarla atılan X maddesini içeren plazma volümüdür. İdrar klirensi için X maddesinin idrarla atılım oranı, plazma klirensi için X maddesinin plazmadan uzaklaşma oranı ölçülür (18).

A) Glomerüler Filtrasyon Hızı Tayininde Kullanılan Yöntemler:

a) İdrar Klirensi ile GFH'nın Hesaplanması

Bir maddenin idrar klirensinin hesaplanmasında $C=U*V/P$ formülü kullanılır. (C:Klirens, U:Klirensi hesaplanan maddenin idrardaki konsantrasyonu, P:Aynı maddenin plazma konsantrasyonu, V:Her dakikadaki idrar hacmi) Klirens birimi ml/dk.dır.

Klirens testleri 1 saatlik, 2 saatlik, 12 saatlik ve 24 saatlik yapılabilir. Burada esas olan 1 dakikalık idrar hacmidir. Uzun süreli klirens testlerinin üstünlüğü idrar toplamadaki yanlışlıkları en aza indirmesi, kısa süreli olanların üstünlüğü ise kısa sürede ve poliklinik şartlarında yapılabilmesidir.

İdrar klirensi endojen ve ekzojen kaynaklı maddelerle hesaplanabilir. Endojen kaynaklı maddelere örnek olarak üre ve kreatinin gösterilebilir. Ekzojen maddelere en iyi örnek inülin'dir. İdrar inülin klirensi GFH tayininde altın standart olarak kabul edilmektedir ve bu yöntem standart inülin klirensi olarak anılmaktadır (18,19).

b) Plazma Klirensi ile GFH'nın Hesaplanması

Plazma klirensi ile GFH ölçümü başlıca iki yöntemle yapılır.

- **Sabit İnfüzyon Tekniği**

Inülin, ^{51}Cr -EDTA (etilen diamin tetraasetikası), ^{99}Tc -DTPA (Dietilen triamino pentaasetikası) gibi radyonüklid maddeler kullanılarak sabit infüzyon yöntemi ile GFH tayini yapılabilir.

Bu yöntemin idrar klirens yöntemine göre avantajı zamanlı idrar toplamaya gerek olmamasıdır. Ancak verilen maddenin dengeli plazma konsantrasyonuna ulaşması için belirli bir zaman geçmesi gerekir ve bu zaman her hastada değişiklik gösterir (19,20).

- **Plazmadan Kaybolma –Tek Enjeksiyon Yöntemi**

Ekzojen madde bolus olarak verildikten kısa süre sonra kana karışır ve plazma konsantrasyonu renal atılıma bağlı olarak azalır. Plazma konsantrasyonundaki bu değişiklikler zamana göre kaydedilir ve ortaya çıkan eğrinin analizi sonucunda verilen maddenin total plazma klirensini hesaplanır. $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99}\text{Tc-DTPA}$, Na-iothalamate ve inülin kullanılarak bu yöntem ile GFH hesaplanabilir (19,20,79,181).

Tek enjeksiyon yöntemi ile standart inülin klirensine yakın, oldukça güvenilir sonuçlar alınmıştır. Standart inülin klirensine göre daha kolay uygulanabilir olması nedeni ile araştırmalarda sıklıkla $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99}\text{Tc-DTPA}$ kullanılarak yapılan tek enjeksiyon yöntemi altın standart olarak kabul edilmektedir (20,79,181).

B) GFH Tayininde Kullanılan Klirens Yöntemlerine Örnekler

1) Üre Klirensi

Renal fonksiyonların belirlenmesinde az güvenilir olması nedeniyle artık günümüzde kullanılan bir yöntem değildir.

2) Standart İnülin Klirensi

İnülin, molekül ağırlığı 5700 dalton (d) olan, 32 fruktoz rezidüsü içeren polisakkarid yapısında bir maddedir. GFH'nı ölçmek için vücutta üretilmeyen ve bazı bitkilerin köklerinde bulunan inülin damar yolu ile vücuda verilir. GFH tayini için uygun bir madde olduğu 1951 yılında Smith tarafından bulunmuştur. İnülin klirensi günümüzde halen altın standart olarak kabul edilmektedir (19,79).

3) Radyonüklid Maddeler İle GFH Ölçümü

GFH tayininde ^{125}I -iothalamate, Na-iothalamate, iohexol, ^{51}Cr -EDTA, ^{99}Tc -DTPA kullanılan maddelerdir (20,79). Bu maddelerin kullanımına bağlı olarak radyoaktiviteye maruz kalınması nedeniyle sabit infüzyon yöntemi sık kullanılan bir yöntem değildir. Bunun yerine maddenin vücuttan kolayca atılabileceği tek enjeksiyon yöntemi tercih edilir. ^{51}Cr -EDTA, ^{99}Tc -DTPA en sık kullanılan maddeler olup, bu maddelerle GFH tayini bugün birçok araştırmacı tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir (19,79,181).

4) GFH Değerlendirilmesinde Kreatinin

Günümüzde halen GFH değerlendirilmesi için pratikte en sık kullanılan kreatinin (Cr) temelli göstergelerdir. Kreatin, glisin ve arjinin aminoasitlerinin birleşmesi ve S-adenozin metioninden bir metil grubunun katılması ile sentezlenir. Vücut kas dokusunda fosforlanmış olarak bulunmaktadır. Kreatin-P yüksek enerjili bir bileşik olup kreatin kinaz aracılığıyla geri dönüşümlü olarak bir P grubunu ADP'ye aktararak ATP oluşumunu sağlamaktadır. Kas dokusunda bulunan kreatin ve fosfokreatin kendiliğinden yavaş, fakat sabit hızla halkalaşmakta ve kreatinine dönüşerek idrarla atılmaktadır (19,79).

a) Serum Kreatininden GFH Hesaplanması

Serum Cr düzeyi, kliniklerde renal fonksiyonların değerlendirilmesinde ve takibinde en sık kullanılan yöntemdir. Ancak renal fonksiyonların değerlendirilmesinde güvenilirliği ve tanı koydurucu etkinliği sınırlı kalmaktadır. Serum Cr düzeyi, Tablo-IX'da gösterildiği gibi birçok faktör tarafından etkilenebilmektedir (18,19,79,117).

Serum Cr ölçümünde en sık kreatinin alkalın sodyum pikrat ile reaksiyonu sonucu kırmızı-portakal renk oluşması temeline dayanan Jaffe yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemin en önemli dezavantajı diğer kromojenlerin serum Cr değerinin yüksek olarak çıkmasına neden olmasıdır. Serum Cr düzeyi; plazmadaki bilirübin, hemoglobin, glukoz,

askorbik asit ve lipid düzeylerinden ve siklosporin, sefalosporin, aspirin gibi ilaçlardan etkilenmektedir (19,62,79,104,117).

Tablo -IX: Serum Kreatinin Düzeyini Etkileyen Faktörler

• <i>Yaş</i> • <i>Cinsiyet</i> • <i>Boy</i> • <i>Vücut Ağırlığı/ Vücut Yüzey Alanı</i> • <i>Kas Kütlesi</i> • <i>Beslenme Durumu ve İçeriği</i> • <i>Fiziksel Aktivite</i> • <i>Kullanılan İlaçlar</i> • <i>Laboratuvar Ölçüm Yöntemleri</i>
--

Bu sınırlayıcı faktörler nedeniyle serum Cr düzeyi ile GFH arasındaki ilişki doğru orantılı değildir (62,79). GFH hesaplanması için geliştirilen formüllerle bu sınırlayıcı faktörlerin etkileri azaltılmaya çalışılmıştır (44,62,79,137,138). GFH hesaplanmasında idrarla Cr atılımının kas kütlesine göre değişmesinden hareket edilerek boy/ plazma Cr oranı kullanılmıştır. Ayrıca, vücut yüzeyi başına Cr atılımını ifade ve vücudun yapısını yansıtan bir sabit K değerine ihtiyaç duyulmuştur. Literatürde ki, yaşa ve cinsiyete göre hesaplanmış olan farklı K değerleri Tablo-X’da gösterilmiştir. Bu ilişkilere bağlı oluşan ve çocukluk çağında yaygın olarak kullanılan GFH denklemi Schwartz formülü olarak adlandırılır (137,138).

$$SCHWARTZ FORMÜLÜ \quad GFH (ml/dk/1,73 m^2) = K * L / P_{Cr}$$

(**PCr**: Plazma kreatin düzeyi **L**: cm cinsinden boyu **K**: Yaşa ve cinsiyete bağlı sabit)

Tablo -X: Yaşa ve Cinsiyete Göre K Sabit Değerleri

	K Sabit Değeri
<i>SGA’larda hayatın ilk bir yılı boyunca</i>	<i>0,33</i>
<i>AGA’larda hayatın ilk bir yılı boyunca</i>	<i>0,45</i>
<i>1-13 Yaş Arası Çocuklarda</i>	<i>0,55</i>
<i>Adölesan Kızlarda</i>	<i>0,57</i>
<i>Adölesan Erkeklerde</i>	<i>0,70</i>

Bu formüllerde vücut yapısının ve kas kütlesinin değiştiği; kanser, spina bifida, anoreksia nevroza, siroz ve nöromusküler hastalıklarda renal fonksiyonların değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır (36).

b) Kreatin Klirensi (CrCI)

Vücutta üretilen kreatinin büyük bir kısmı glomerüler filtrasyon ile çok az bir kısımda tubüler sekresyon yoluyla atılmaktadır (79,117). Bu nedenle CrCI ile ölçülen GFH değeri özellikle düşük kas kütlesine ve fizyolojik olarak düşük Serum Cr konsantrasyonuna sahip çocuk ve adölesanlarda altın standart GFH tayininde kullanılan yöntemler ile ölçülen gerçek GFH değerinden daha yüksek bulunmaktadır. Glomeruler filtrasyon kapasitesindeki azalmaya paralel olarak tubüllerden sekrete edilen Cr düzeylerinde artış olmaktadır. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bu oran %30'lara çıkabilmektedir. Bu nedenle GFH azalmış kişilerde CrCI, GFH değerlendirilmesinde önemli hatalara neden olmaktadır (18,19,62,117).

24 saatlik idrarda CrCI hesaplanması gün içerisinde Cr üretiminin farklılık göstermesi nedeniyle daha doğru bir yöntem olacaktır. Ancak, çocukluk çağında özellikle 3 yaş altındaki çocuklarda tuvalet eğitiminin olmaması, idrar kaçırma ve uyum sorunu doğru bir şekilde idrar toplanması güçleştirmekte ve CrCI hesaplanmasında önemli hatalara neden olmaktadır (17,19,79,92).

Serum Cr düzeyini etkileyen faktörler direkt olarak CrCI'ni de etkilemektedir. Bu faktörlerin sınırlayıcı etkinliğini azaltmak amacıyla birçok formül geliştirilmiştir (44,137). Özellikle erişkinlerde kullanılan bu denklemlere bağlı sonuçlar yapılan geniş ölçekli çalışmalarda benzer bulunmuştur (79). Ayrıca, yaşlı, obez ve kanser gibi bu sınırlayıcı faktörlerin daha belirgin olduğu hasta gruplarına özel formüller de geliştirilmiştir (102,176). Yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda kullanılan GFH yöntemleri ile altın standart GFH

yöntemleri karşılaştırıldığında anlamlı oranda farklılıklar saptanmış ve yaygın kullanılan GFH denklemleri ile karşılaştırıldığında ise doğruluk ve tanısal açıdan farklılık gösterilememiştir (79,107). Çocukluk çağında CrCI hesaplanmasında yaygın olarak;

CrCI(ml/dk/1.73m²)= UCr*V*1.73/SCr*T*BSA denklemi kullanılmaktadır.

(UCr: İdrar kreatinin konantrasyonu(mg/dl), SCr: Serum kreatin düzeyi (mg/dl), V: İdrar miktarı(ml),

T: İdrar toplama süresi(dk), BSA: Vücut yüzey alanı)

Çocukluk çağı kanser ve renal transplant hastalarında renal fonksiyonların güvenli ve hassas şekilde takibi hayati önem taşımaktadır. Kanser tedavilerine bağlı yavaş progresyon gösteren kronik renal fonksiyon bozuklukları gelişmektedir (2,19,21,25,88). Akut veya kronik greft rejeksiyon riski ve kullanılan immünsüpresif ilaçlar nedeniyle transplant alıcılarının da renal fonksiyonları çok yakından takip edilmelidir (19,62,104).

Günümüzde birçok çocuk onkoloji ve nefroloji biriminde renal fonksiyonların takibi için Serum Cr düzeyi ve CrCI yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (19,79). Bu yöntemlerin sık olarak kullanılmasına rağmen bireysel, matematiksel ve laboratuvara ait sınırlayıcı faktörlerin bulunması tanısal etkinliklerini ve güvenilirliklerini azaltmaktadır. Kanser hastalarında beslenme bozukluğu, kaşeksi, fiziksel aktivitede azalma, cerrahi tedavi amaçlı amputasyonlara bağlı olarak ayrıca, kas kütlelerinde ve rölatif olarak Serum Cr düzeyinde azalma gözlenmektedir. Bu da GFH'nın hatalı bir şekilde yüksek değerlendirilmesine neden olmaktadır (19,21,25,62,79,88,150).

Bu hasta gruplarında daha dikkatli ve doğru şekilde renal fonksiyonların takip edilmesinin gerektiği durumlarda altın standart yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Günümüzde altın standart yöntemler olarak inülin klirensi ve radyonüklid madde klirensleri kullanılmaktadır (19,62,79). Bu yöntemlerin uygulanmalarının invaziv ve pahalı olması, gelişmiş laboratuvar şartları ve zaman gerektiren işlemler olması klinikte pratik olarak

kullanımlarını önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Ayrıca, radyonüklid ajanların anafilaksi ve radyasyona maruziyet gibi önemli yan etkilerinin olması, inülin klirensinde ise birkaç kez idrar toplanmasının gerekliliği bu yöntemlerin dezavantajlarını artırmaktadır (19,20,79,118,181).

Son 15-20 yıldır GFH değerlendirilmesinde tanısal doğruluğu ve etkinliği yüksek, kullanımı kolay ve hızlı olabilecek bir endojen belirteç bulabilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar ışığında yapısal ve fizyolojik özellikleri nedeni ile düşük molekül ağırlıklı proteinler yeni bir endojen GFH belirteci olarak umut vermektedir (32,62,79).

5) Bir GFH Belirteci Olarak Sistatin-C

Sistatin-C, γ trace, post- γ -globülin ya da γ -CSF olarak bilinen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. 120 aminoasit (a.a) rezidüsünden oluşan glikozillenmiş bir polipeptid zinciri içeren bu protein ilk defa 1981 yılında tespit edilmiştir (62).

Günümüzde sistatin ailesinin bilinen on iki üyesi vardır ve üç alt grupta sınıflandırılmaktadır. Birinci grupta yer alan sistatinler başlıca hücre içi yerleşimli, ikinci alt grupta yer alanlar hücre dışı yerleşimli ve üçüncü grupta yer alanlar ise dolaşımda bulunmaktadır (62).

Sistatin-C insanlarda bir sistein proteinaz inhibitörü olarak görev almaktadır. İnsan sistein proteinazları; peptid ve proteinlerin intrasellüler katabolizmasında, prohormonların proteolitik olarak parçalanmasında, kollojen katabolizmasında ve malign hücrelerin normal sağlıklı dokulara penetrasyonunda rol alır. Sistatinler, sistein proteazlara ait bu etkilerin düzenlemesini ve lokal olarak sınırlandırılmasını sağlamaktadır (62).

Sistatin-C geni 20. kromozomun p11.2 koluna lokalizedir. Sistatin-C'nin moleküler ağırlığı 13343 dalton olup içyapısı oldukça iyi bilinmektedir ve sistatin ailesinin tüm

çekirdekli hücrelerde sentezlenebilen tek üyesidir. Vücutta en yüksek konsantrasyonda seminal plazma, serebrospinal sıvı ve sütte bulunur iken bütün vücut sıvılarında değişen düzeylerde gösterilmiştir (1,62,83).

Sistatin-C salınımı vücutta önemli oranda sabittir (32,62). Doğumda plazma sistatin-C düzeyi 2,8mg/dl gibi oldukça yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (33). Ancak, hayatın ilk yılında renal fonksiyonların maturasyonuna paralel olarak plazma sistatin-C konsantrasyonu azalır (32,123). Yapılan çalışmalarda 1 -50 yaş arasında plazma sistatin-C konsantrasyonun sabit olduğu, 50 yaşın üzerinde ise hafif artış gösterdiği belirlenmiştir (33,62,79). İleri yaşlarda görülen bu artışın renal fonksiyonlardaki fizyolojik azalma sonucu olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı referans plazma sistatin-C düzeyleri 0,57-1,3 mg/dl olarak belirlenmiştir (32,33,123).

Serum sistatin-C düzeyin sadece birkaç durumdan etkilenmektedir (62). Sistatin-C düzeylerine esas etki gösteren patofizyolojik olay tiroid fonksiyon bozukluğudur. Serum sistatin-C düzeyi hipotiroidi durumunda düşük, hipertiroidi durumunda yüksek görülmektedir (67,172). Ayrıca yüksek doz steroid kullanımı serum sistatin-C düzeylerini artırmaktadır (125). Ancak orta ve düşük doz glikokortikoid kullanımının serum sistatin-C düzeylerini etkilemediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (34).

Sistatin-C'nin plazma yarılanma süresi 20 dakikadır ve böbrekler yolu ile atılmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı ve pozitif yüklü olması nedeniyle sistatin-C glomerüllerden serbest olarak filtre edilir. Ultrafiltrata geçen sistatin-C düzeyinin %99'u proksimal tubül hücreleri tarafından reabsorbe edilir ve burada yıkılmaktadır. Normalde sistatin-C idrarda 0,03- 0,3 mg/dl gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (62,83,161).

Sistatin-C'nin kan düzeyinin kararlı olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilebilmesi, proksimal tubüllerden tamamına yakın miktarının reabsorbe edilip burada katabolize olması

hastanın renal fonksiyonları sistatin-C, serum Cr ve CrCI yöntemleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada sistatin-C'nin CrCI ile korele olduğu ve serum Cr'nin de benzer korelasyon gösterdiği, 3 yaş altındaki çocuklarda ise sistatin-C düzeyinin serum Cr düzeyine göre CrCI ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (92). Yalnız, çocukluk çağı kanser hastalarının renal fonksiyonlarının değerlendirilmesinde CrCI'ne alternatif olarak sistatin-C'nin kullanımı için şu an için yeterli bilgiye sahip değiliz.

Renal transplant alıcılarının renal fonksiyonlarının yakın takibi gerekmektedir. Klinikte renal fonksiyonların değerlendirilmesinde serum Cr düzeyi; takibinin pratik, ucuz olması, serum düzeyindeki değişkenliğinin az olması ve takip eden klinisyenlerin deneyiminin fazla olması nedeniyle ilk kullanılan parametredir. Renal transplant alıcılarının takibinde sistatin-C ile ilişkili klinik bilgiler halen çok az olup bu konu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Hastalarda serum Cr'ine göre yüksek serum sistatin-C değişkenliği belirlenmiştir. Bu da renal transplant alıcılarının takibinde sistatin-C'nin kullanılabilirliğini tartışmaya açmıştır. Halen bu konuya çelişkili açıklamalar getirilmekte ve cevaplanması gereken birkaç soru bulunmaktadır (62,77,104,125).

Renal fonksiyonların hafif ve orta dereceli bozulmalarında ve yavaş ilerleme gösteren patolojilerde serum Cr ve CrCI'ne göre sistatin-C'nin tanı koydurucu duyarlılığının daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (53,64,93). Serum Cr düzeyi GFH 40 ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde anlamlı oranda artış göstermekte iken, serum sistatin-C düzeyindeki artış GFH 80ml/dk/1.73m²'nin altına düştüğünde ortaya çıkmaktadır (104,109). Sistatin-C'nin tanı koydurucu etkinliğinin serum Cr düzeyi ile karşılaştırıldığı 3073 çocuk ve erişkin hastanın oluşturduğu 46 çalışmayı içeren meta analizde sistatin-C ile GFH arasındaki korelasyonun daha iyi olduğu ve GFH'ndaki bozukluğun gösterilmesinde serum Cr'e göre daha hassas olduğu gösterilmiştir (53).

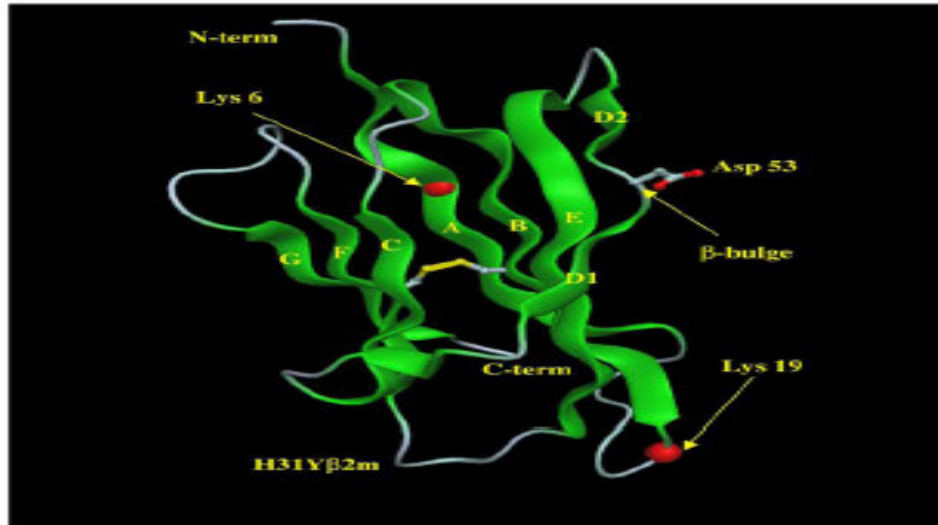
6) TUBÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

a) Beta -2 Mikroglobülin (β_2 -MG)

β_2 -MG, ilk kez 1968 yılında Berggard ve Bearn tarafından kadmiyuma kronik olarak maruz kalanların ve Wilson hastalarının idrarında izole edilmiştir (22). Bu buluşu, β_2 -MG'nin yapısı, fonksiyonları, metabolizmasını ve böbrek fonksiyonlarının değişimindeki rolünü anlamaya yönelik çalışmalar izlemiştir.

Goodfellow ve arkadaşları, 1975 yılında β_2 -MG sentezini kontrol eden genin 15. kromozomda bulunduğunu göstermişlerdir.

β_2 -MG, 100 aminoasit rezidüsünden meydana gelen tek polipeptid zincirden oluşan düşük moleküler ağırlıklı proteindir (Şekil-9). Polipeptit zincirinin 5. ve 81. sıralarında bulunan sistein aminoasitleri arasında bir disülfür bağı bulunmaktadır. Bu bağ β_2 -MG'ne küresel yapı kazandırmaktadır (136).



Şekil 9: β_2 -mikroglobülin Moleküler Yapısı

β_2 -MG, klas I majör histokompatibilite kompleks antijenlerinin (doku uygunluk antijenleri= HLA antijenleri) hafif zinciri olarak tanımlanır. β_2 -MG, sentezlenen HLA -A-B ve C antijenlerinin hücre içi transportunda önemli rol oynar. HLA molekülü, β_2 -MG'ne bağlı

olmadığı zaman serolojik özelliklerini kaybetmektedir. β_2 -MG, HLA antijenlerine bağlı olarak eritrosit ve plasentanın trofoblastik tabakası dışındaki çekirdekli tüm hücrelerde bulunmaktadır. Çekirdekli hücrelerde HLA'nın metabolizması ve parçalanması sonucu β_2 -MG ağır zincirden ayrılır ve serbest olarak ekstrasellüler sıvıya geçer (136).

Plazma veya idrarda β_2 -MG'nin %95'i serbest monomerler halinde bulunurken, sadece küçük bir bölümü diğer moleküllerle birleşmiş halde bulunur. Plazma, serum, idrar, tükürük, serobrospinal sıvı, sinovial sıvı ve diğer vücut sıvılarında tesbit edilmiştir (135,136).

Serbest β_2 -MG'nin yaklaşık %95'i bütün düşük ağırlıklı proteinler gibi glomerüllerden serbestçe filtre olmaktadır. Bu şekilde ultrafiltrata geçen β_2 -MG miktarının hemen hemen tamamına yakın kısmı (%99,9) proksimal tubül hücreleri tarafından reabsorbe edilir. β_2 -MG, proksimal tubül hücrelerine endositoz yoluyla alınır ve lizozomlarında aminoasitlere kadar parçalanır. Proksimal tubül dışında hiçbir segmentte β_2 -MG'nin geri Emilimi olmaz (78,135,136). Yapılan çalışmalarda idrardaki β_2 -MG düzeyinin, hayatın ilk 0-3. günleri arasında $360 \pm 290 \mu\text{g/L}$, 3.günden sonra ve erişkinlerde $600 \pm 430 \mu\text{g/L}$ olduğu gösterilmiştir (78,160).

β_2 -MG, asidik idrar pH'larında yapısal bütünlüğünü koruyamaz ve yıkıma uğrar. Bu nedenle doğru idrar β_2 -MG düzeyi ölçümü için idrarın alkalileştirilip saklanması gerekir. (pH>6) Günümüzde ölçümler radio immünoassay (RIA) ya da enzyme immünoassay (EIA) gibi hassas ve özgül yöntemler ile yapılmaktadır (136,160).

İdrarla atılan β_2 -MG düzeylerinin artması, birincil olarak tübüler geri Emilimde hasar olduğunu ve/veya plazma artmış β_2 -MG düzeyine bağlı olarak tübüler geri Emilim eşiğinin aşıldığını göstermektedir. β_2 -MG'nin fazla yapımı ve serum düzeyinin yüksek olması; renal yetmezlikte, lenfoproliferatif hastalıklarda, Sjörger Sendromu, SLE, sarkoidoz, vaskülit, kronik hepatit gibi immün sistem hastalıklarında, AIDS'li hastalarda, Hodgkin hastalığı ve

diğer lenfoma türlerinde, lösemi, akciğer kanseri ve multiple myeloma gibi malign hastalıklarda görülür (136).

Normal hücreler ile kıyaslandığında tümöral hücreler daha fazla β_2 -MG salgılar. Bu nedenle lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıkların yaygınlığının belirlenmesinde ve uygulanan tedavilerin etkinliğinin izleniminde β_2 -MG bir tümör belirteçi olarak kullanılmıştır (135,136).

Proksimal renal tubülleri etkileyen birçok patolojik durum, azalmış tubüler reabsorbsiyonun sonucu olarak β_2 -MG'nin artmış idrar atılımı ile birliktelik göstermektedir. İdrar β_2 -MG düzeylerinin ölçümü proksimal tubüler hasarın erken tanısı için en duyarlı ve en özgül testlerden birisidir (135,151).

İdrar β_2 -MG atılımının arttığı renal hastalıklar arasında; membranöz nefropati, membranoproliferatif GN, fokal segmental glomeruloskleroz, obstrüktif nefropati, pyelonefrit, nefroskleroz, minimal değişikli nefrotik sendrom, Balkan nefropatisi, renal iskemi, intertisyal inflamasyon, ağır metaller (kadmilyum, civa v.b.) maruziyete bağı gelişen nefropatiler, sistinozis, Bartter Sendromu, Wilson hastalığı, diabetik nefropati, Fankoni Sendromu, renal transplantasyon ve nefrotoksik etkilere sahip ilaçlara bağı gelişen nefropatileri sayabiliriz (41,135,151).

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçlara (ifosfamid, metotreksat, sisplatin, karboplatin) bağı gelişebilecek akut ya da kronik tubüler hasarın gösterilmesinde de bir belirteç olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle bu ilaçlara bağı kronik subklinik tubülopati gelişen hastaların tanısında ve takibinde oldukça güvenilir ve hassas olduğu gösterilmiştir (41,50,52,95,110,127,144,148,150).

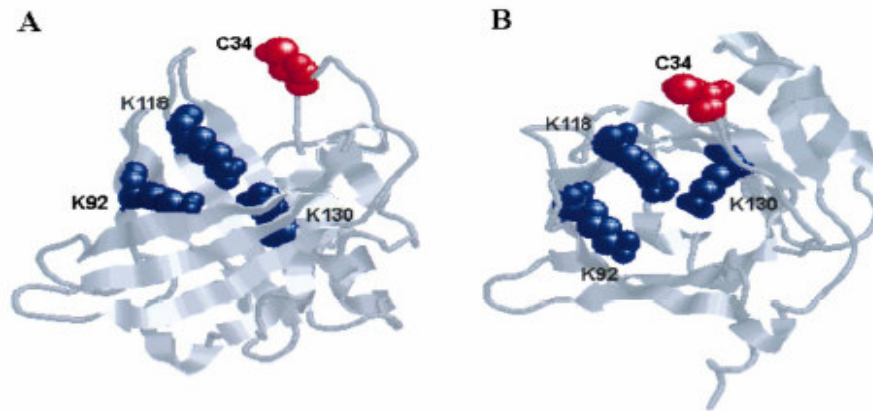
b) Alfa -1 Mikroglobülin (α_1 -MG)

α_1 mikroglobülin (α_1 -MG), protein HC ya da α_1 mikroglikoprotein olarak bilinen 26 kD molekül ağırlığında sarı-kahve renkte bir glikoproteindir. α_1 -MG, ilk kez 1977 yılında Berggrad ve arkadaşları tarafından renal hastalığı bulunan insanların idrarında tespit edilmiştir (3,115,139).

α_1 -MG, hidrofobik ligand bağlayıcı proteinler olan lipokalin ailesinin ilk tanımlanan üyesi olup bir diğer lipokalin ailesi üyesi olan kompleman 8 γ (C8 γ) ile oldukça benzer a.a. içeriğine ve genetik yapıya sahiptir (3,115,139).

α_1 -MG yapısında 183 a.a. rezidüsü içeren bir peptit zinciri bulunur (Şekil -10) Türler arasındaki α_1 -MG peptit zincirinin uzunluğu farklılık göstermekle birlikte tüm türlerde 38 a.a. rezidüsü ortak olarak bulunmaktadır. Bu ortak a.a.lerin 7 tanesi lipokalin yapısına özgül olup iki sistein rezidüsü arasında bulunan disülfid bağı lipokalinlerin çoğunda görülmektedir (3,115).

α_1 -MG'nin lipokalin cebi içerisine yerleşmiş olan peptit zincirinin 34. pozisyonunda bulunan serbest sistein yan zinciri oldukça reaktif yapıya sahiptir. Bu yan zincirin plazma proteinleri ile kompleks yapı oluşturulmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (3,115).



Şekil 10: α_1 -MG'in Moleküler Yapısı

α_1 -MG'i kodlayan gen AMBP geni olarak adlandırılır ve 9. kromozomun q32-33 koluna lokalizedir (54). AMBP geni oldukça eşsiz bir özelliğe sahip olup hem α_1 -MG hem de bir diğer protein olan bikuninin eş zamanlı sentezini sağlamaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu iki proteinin neden birlikte sentezlendiği açıklanamamıştır (3,115). AMBP geni küçük bir promotor bölgeye sahiptir ve bazı doku hücrelerinde de fonksiyon gördüğü bilinmektedir (134). Ancak, karaciğer dokusuna özgül olarak etki artırıcı yaklaşık 2500 nükleotid içeren başlangıç kodonu bulunur ve bu durumda neden α_1 -MG'in insan vücudunda esas olarak karaciğerde sentezlenebildiğini açıklamaktadır (3,115).

AMBP geni karaciğerde α_1 -MG-bikunin öncül proteinin sentezlenmesini sağlar. Hepatositlerde inaktif olarak bulunan öncül protein proprotein konvertaz enzimi aracılığı ile parçalanır ve sonra α_1 -MG ve bikunin plazmaya sekrete edilir. Bu iki protein arasında fonksiyonel ilişki gösterilememesine rağmen tüm türlerde α_1 -MG/ bikunin genetik yapısının benzer olması şu ana kadar saptanamayan bir nedenin var olabileceğini desteklemektedir (3,54,115).

α_1 -MG, tüm dokularda bulunmakla birlikte karaciğer, böbrek ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu dağılım şekli α_1 -MG'in metabolizmasını büyük ölçüde yansıtmaktadır (3,115). α_1 -MG, birçok dokunun perivasküler bağ dokusunda serbest ve protein kompleksleri şeklinde bulunur. Karaciğerde sentezlenen α_1 -MG bu dokulara dolaşım yolu ile taşınır ve depolanır. Bu matriks- α_1 -MG kompleksi, fetus plesantası ile anne kanı arasındaki ara yüzeyde bulunduğu gibi, esas olarak vücut dokuları arasında ve dokular ile dış çevre arasında (kan-doku, doku-hava, villus-barsak lümeni) arasında bulunmaktadır (3,23).

Hiçbir canlı türünde α_1 -MG eksikliğinin gösterilememiş olması onun yokluğunun ölümcül olduğunu ve yaşamın devamı için çok önemli bir fizyolojik öneme sahip olduğunu gösterir. α_1 -MG fizyolojik fonksiyonu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Günümüze kadar

yapılan çalışmalar, α_1 -MG'in devamlı olarak immün sistem düzenleyici/baskılayıcı ve inflamasyonu önleyici etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu şekilde α_1 -MG, fizyolojik olarak organizmayı doku yıkımından korumaktadır. Ancak, bu immün sistem düzenleyici/baskılayıcı fonksiyonun lokal olarak yoğun sitokin salınımına bağlı gelişen immün cevapta yetersiz kaldığı düşünülmektedir (3,23,115).

Karaciğerde sentezlenen α_1 -MG, plazmada serbest veya protein kompleksleri şeklinde bulunmaktadır (3). İnsan plazma ve serum α_1 -MG'in farklı formlarda bulunması plazma ve serum konsantrasyonlarının ölçümünü güçleştirmektedir. Birçok çalışmada serbest α_1 -MG, IgA- α_1 -MG ve toplam plazma α_1 -MG düzeyleri belirlenmeye çalışılmıştır. Ancak, yayınlanan raporlarda serum ve plazma α_1 -MG düzeyleri oldukça geniş bir aralıkta ölçülmüştür ve bu zamana kadar uluslararası bir referans aralığı tespit edilememiştir. Bu nedenle serum ya da plazma α_1 -MG düzeylerinin klinik kullanımı oldukça kısıtlıdır (3,115).

Plazmada serbest formda bulunan α_1 -MG böbreklerden glomerüler filtrasyon yolu ile idrara atılır. İdrara geçen α_1 -MG'in tamamına yakını proksimal tübül hücreleri tarafından megalin reseptörleri aracılığı ile reabsorbe edilmekte ve burada parçalanmaktadır. Bu nedenle normal idrar α_1 -MG düzeyi oldukça düşüktür. Çocukluk çağında idrar α_1 -MG konsantrasyonu yaşla birlikte azalmaktadır. Bu azalma proksimal tübül hücrelerinin maturasyonu sonucunda reabsorbsiyon kapasitesinin artmasına bağlanmaktadır. İdrar serbest α_1 -MG düzeyinin artması proksimal tübül fonksiyon bozukluğunu ve/veya plazma artmış serbest α_1 -MG düzeyini gösterir (3,78,96,115). Ancak, plazma serbest α_1 -MG düzeyini yükselten durumların kısıtlı olması nedeniyle kliniksel çalışmalarda idrar serbest α_1 -MG düzeyi proksimal hasarın bir belirteci olarak kullanılmaktadır (3,115).

İdrarda α_1 -MG düzeyinin ölçümlerinde enzim immünoassay yöntemleri kullanılmaktadır. α_1 -MG, farklı idrar pH'larında yapısını koruyabilmesi β_2 -MG'e göre ölçüm

metodlarının doğruluğunu artırmaktadır. α_1 -MG, normal idrarda oda ısısında 7 gün, -20°C ve -70°C 'de ise aylarca yapısını koruyabilmektedir (96,115).

İdrar α_1 -MG atılımının arttığı renal hastalıklar arasında; membranöz nefropati, obstrüktif nefropati, akut veya kronik pyelonefrit, nefroskleroz, minimal değişikli nefrotik sendrom, Balkan nefropatisi, renal iskemi, intertisyel inflamasyon, ağır metallere (kadminyum, civa v.b) maruziyete bağlı gelişen nefropatiler, Bartter sendromu, diabetik nefropati, Fankoni sendromu, renal transplantasyon ve nefrotoksik etkilere sahip ilaçlara bağlı gelişen nefropatileri sayabiliriz (3,48,115).

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçlara (ifosfamid, metotreksat, sisplatin, karboplatin) bağlı gelişebilecek akut veya kronik subklinik tubülopatinin belirlenmesinde oldukça güvenilir ve hassas bir belirteç olduğu gösterilmiştir (13,127,150)

c) N-Asetil- β -D-Glukozaminidaz (NAG)

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde idrar enzim düzeylerinin ölçümü 1990 yıllardan itibaren kullanılmaya başlanmıştır. İdrarda ellinin üstünde enzim tipi tespit edilmiş olup bunların büyük bir kısmı renal tubül hücrelerinin lizozom, sitoplazma ve fırçamsı kenar membranına lokalizedir (48).

Normal idrarda düşük yoğunlukta bulunan bu enzimlerin farklı renal patolojiler ve nefrotoksisite durumlarında idrar konsantrasyonlarında artış olmaktadır. İdrar enzim düzeylerindeki artış hasara uğramış hücrelerdeki enzimlerin salınımına ya da rejenarasyona uğramış hücrelerdeki enzim üretiminin artmasına bağlanmaktadır. Renal bozuklukların tanısında ve takibinde NAG ve AAP gibi idrar enzim düzeyleri kolay, hızlı ve invaziv olmayan yöntemler olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır (48,86,121,142,143).

NAG, birçok doku hücresinin lizozomunda aktivite gösteren 130 -140 Kd ağırlığında bir enzimdir. NAG enzimi böbreklerde esas olarak yüksek lizozomal aktiviteye sahip proksimal tubül hücrelerinde bulunur ve hücre fizyolojisinde glikoproteinlerin parçalanmasında görev alır. Plazmada bulunan NAG enzimi glomerüler filtrasyon yolu ile idrara geçemez. Sonuç olarak idrarda bulunan NAG esas olarak proksimal tubül hücrelerinden sekrete edilir ve normalde düşük konsantrasyonda bulunur (48,121,142,143).

NAG'ın esas olarak karaciğer ve böbreklerde lokalize olan iki izoenzim formu vardır. Karaciğerde bazik formu olan B, böbreklerde ise asidik formu olan A izoenzim tipi bulunur. Ayrıca daha düşük düzeyde I₁, I₂, C ve P olarak isimlendirilen izoenzim tipleri de bulunmaktadır. Sağlıklı insan idrarında en yüksek oranda A izoenzim tipi bulunur. Normal idrarda A izoenziminin B izoenzimine oranı 4/1 ile 10/1 arasında iken, aracı (I₁, I₂) izoenzim düzeyleri saptanamaz (121,122).

Tübüler ve intertisyel fonksiyon bozukluğu olan hastalarda B formu en belirgin olacak şekilde idrar NAG aktivitesi artmaktadır. Bu aktivite değişikliği sonucunda idrardaki A:B izoenzim oranı değişir. Yine tübüler hasar sonrasında toplam NAG düzeyinin %5'inden fazlasını oluşturacak şekilde NAG aracı izoenzim (I₁, I₂) aktivitesinde de artış görülmektedir. Normalde idrarda bulunan NAG miktarı, renal tübül hücrelerindeki ekzositoz ve pinositoz yollarının aktivitesi sonucunda oluşmaktadır. Farklı patolojik durumlarda idrarda farklı izoenzim düzeylerinde artış olması, hasarı oluşturan nedenin hücrelerde farklı yollar vasıtasıyla farklı mekanizmalar üzerinden hasar yaptıklarını desteklemektedir (121,122, 143,164).

Artmış idrar NAG aktivitesinin, GFH belirteçlerine göre erken dönem renal parankimal hasarın gösterilmesinde daha duyarlı bir belirteç olduğu bilinmektedir. Çünkü böbreklerin rezerv fonksiyon kapasitesi oldukça yüksektir ve ağır renal hasar durumunda

GFH belirteçlerinde anlamlı değişikler oluşmaktadır. Renal fonksiyon kaybına bağlı serum Cr düzeyinde ve CrCl'de meydana gelecek değişikliklerden önce idrar NAG aktivitesinde artış gözlenir (48,86,119,121,164).

Nefrotoksik yan etkisi olan ilaçların (ifosfamid, sisplatin, metotreksat, gentamisin, tobramisin, seftazidim, valporoik asit, etosüksimid, fenitoin, karbamezepin, siklosporin, penisilamin v.b) klinik kullanımı sonrasında gelişebilen geçici veya kalıcı tubüler fonksiyon bozukluklarında idrar NAG düzeyinde artış gösterilmiştir (13,35,48,95,127,142,143,148).

İdrar NAG düzeyleri yaş, vücut ağırlığı, boy ve idrar akım hızı gibi bireysel faktörlerden etkilenmektedir. Hayatın ilk üç yılı boyunca idrar NAG düzeylerinde azalma görölür. İdrar NAG düzeyindeki bu azalma doğumla birlikte başlayan renal tubüler hücre maturasyonu ile ilişkilidir (86). Ancak idrar NAG düzeyi büyümenin en hızlı olduğu pubertal dönemde erkeklerde 14 yaşında, kızlarda 13 yaşında en yüksek düzeye ulaşır. Özellikle ocuk ve adölesan dönemde Cr düzeyinde boy, vücut ağırlığı ve yaş gibi faktörlere bağlı değişkenlik göstermesi nedeni ile idrar NAG düzeyinin değerlendirilmesinde idrar NAG/ idrar Cr oranının kullanılması daha doğru ve güvenilir bir yöntemdir. (86,142,143,147). Yapılan geniş çaplı araştırmalarda çocukluk çağında yaşa bağımlı idrar NAG düzeylerinin normal referans aralıkları belirlenmiştir. Ancak idrar NAG düzeyinin değerlendirileceği farklı renal patolojilerde laboratuvar standardizasyonunun sağlanması amacıyla kontrol grupları ile karşılaştırma önerilmektedir (47,142,147).

İdrar NAG düzeyi idrar pH ve ısısından etkilenmez. Ayrıca normal idrar içeriğinde üre, askorbik asit gibi onun yapısını koruyan endojen inhibitörler bulunmaktadır. İdrarda NAG enzimi, 4°C'de iki gün ve -20°C'de aylarca yapı bütönlüğünü korur. NAG yapısının korunması kliniksel çalışmalarda sık kullanılan AAP gibi diğer idrar enzim belirteçlerinden daha güvenilir olarak kullanılmasını sağlar. Günümüzde idrar NAG aktivitesinin

değerlendirilmesinde florometrik, spektrofotometrik ve kalorimetrik yöntemler kullanılmaktadır (47,48,142,143).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak1993- Eylül 2005 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (G.Ü.T.F.H.) Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tedavileri tamamlanmış ve remisyonda izlenen 65 hasta dahil edildi. Çalışma öncesinde etik kurul izni (Sayı:15.04.2005/49) ve ailelerin onamı alındı. Bu hastaların klinik ve tedavi özellikleri Tablo-XI'de gösterildi.

Tablo-XI: Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

	<i>Hastalar (N=65) (%)</i>
Cinsiyet	
Erkek	37 (56,9)
Kız	28 (43,1)
Tanı Yaşları (Yıl)	6
(Ortanca, Sınır)	(0,5 -16)
Tedavi bitiminden sonra geçen süre (Ay)	29
(Ortanca, Sınır)	(6 -120)
Çalışma anındaki yaşları (Yıl)	13
(Ortanca, Sınır)	(2,5 -21)
Histopatolojik Tanıları	
Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)	24 (36,9)
Sempatik Sinir Sist. Tümörü	13 (20,0)
Germ Hücreli Tümör	6 (9,2)
Wilm's Tümörü (Relaps)	4 (6,2)
Hepatoblastom	4 (6,2)
Yumuşak Doku Sarkomları	4 (6,2)
Osteosarkom	3 (4,6)
S.S.S Tümörü	3 (4,6)
Ewing Sarkomu	2 (3,2)
HL (Relaps)	1 (1,5)
Klinik Evreleri	
Evre I	-
Evre II	17 (26,2)
Evre III	33 (50,8)
Evre IV	15 (23,0)
Uygulanan Tedavi Yöntemleri	
KT+Cerrahi	21 (32,3)
KT+RT+Cerrahi	20 (30,8)
KT	20 (30,8)
KT+RT	4 (6,2)
Tedavi Öncesi Renal Fonksiyonlar (ortanca, sınır)	
GFH (ml/dk/1.73m ²)	121 (81-160)
Serum Cr (mg/dl)	0,6 (0,3-0,9)

Histopatolojik ve klinik tanılarına göre hastaların tamamına Tablo-XII’de gösterildiği gibi tek veya kombine ifosfamid, sisplatin, karboplatin ve metotreksat gibi nefrotoksik kemoterapötiklerin bulunduğu KT protokolleri verildi. Bu KT protokolleri ile hastaların 43’ü (%66) ifosfamid, 31’i (%47,7) sisplatin, 27’si (%41,5) metotreksat ve 15’i (%23,6) karboplatin tedavisi aldı. Hastaların aldığı nefrotoksik ilaçların ortalama kümülatif dozları; ifosfamid 12 gr/m² (8-84 gr/m²), sisplatin 480 mg/m² (300-1200 mg/m²), karboplatin 1200 mg/m² (500-4500 mg/m²) ve metotreksat 18 gr/m² (4-136 gr/m²) idi.

Tablo-XII: Hastalara Uygulanan KT Protokollerindeki İlaçlar

<i>KT Protokollerindeki Nefrotoksik İlaçlar</i>	<i>Hasta Sayısı (N=65) (%)</i>
İFO + MTX	24 (36,9)
CİS	17 (26,2)
İFO + CİS + CPL	6 (9,2)
İFO + CPL	5 (7,7)
İFO+CİS+MTX	3 (4,6)
CİS + CPL	3 (4,6)
İFO	3 (4,6)
CPL	2 (3,1)
İFO+CİS	2 (3,1)

(İfosfamid:İFO, Sisplatin:CİS, Karboplatin:CPL, Metotreksat:MTX)

KT ile birlikte 41 (%63,1) hastaya cerrahi ve 24 hastaya (%37) RT uygulandı. RT alan hastaların 12’si primer tümör bölgeleri olan abdominopelvik bölgeye ortalama 3300 cGy (1800-5040) RT aldı.

Hastalardan dokuzunun (%13,9) renal dokusunda tümöral infiltrasyon mevcuttu. Bu gruptaki dört Wilm’s tümörü (evre III-IV) ve bir nöroblastomlu (evre III) toplam beş hastaya (%7,7) tek taraflı nefrektomi yapıldı. Ayrıca bu gruptaki Evre IV nöroblastomlu ve germ hücre tümörlü birer hastada da tedavi öncesinde renal invazyona bağlı olarak hidronefroz gelişmişti.

Tedavi öncesi renal fonksiyonları normal sınırlarda olan hastalar, tedavilerinin tamamlanmasından ortalama 29 ay (6-120 ay) geçtikten sonra glomerüler ve tübüler fonksiyonlar açısından değerlendirildiler. Hastalar kemoterapi sırasında almış oldukları nefrotoksik etkiye sahip antibiyotikler (amikasin, vankomisin), antiviral (asiklovir), antifungal (amfoterisin B) ilaçlar yönünden de ayrıca incelendiler.

Oldukça heterojen özelliklere sahip olan hasta grubu aldıkları nefrotoksik ilaçlara ve doz miktarlarına bağlı olarak üç alt gruba ayrıldı.

Grup I, düşük doz ifosfamid ve metotreksat tedavileri alan Non-Hodgkin lenfomalı (NHL) 24 hastayı kapsıyordu. Bu gruptaki hastaların klinik ve tedavi özellikleri Tablo-XIII'de gösterildi.

Tablo-XIII: Grup-I'deki Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

	Hasta Sayısı (24) (%)
Cinsiyet	
Erkek	17 (70,8)
Kız	7 (29,2)
Tanı Yaşları (Yıl) (Ortanca, Sınır)	6,5 (3,5 -14)
Tedavi bitiminden sonra geçen süre (Ay) (Ortanca, Sınır)	27 (6 -118)
Çalışma anındaki yaşları (Yıl) (Ortanca, Sınır)	13,25 (6 -18)
Klinik Evreleri	
Evre I	-
Evre II	6 (25,0)
Evre III	15 (62,5)
Evre IV	4 (12,5)
Uygulanan Tedavi Yöntemleri	
KT	19 (79,2)
KT+Cerrahi	4 (16,7)
KT+RT	1 (4,2)
Nefrotoksik ilaçlar (Ortanca, Sınır)	
Metotreksat (gr/m^2)	15 (4-30)
Ifosfamid (gr/m^2)	8 (8-12)
Tedavi Öncesi Renal Fonksiyonlar (ortanca, sınır)	
GFH ($ml/dk/1.73m^2$)	130 (84-140)
Serum Cr (mg/dl)	0,7 (0,3-0,9)

Bu gruptaki hastaların 16'sı (%66,7) BFM 95, sekizi BFM 90 (%33, 3) KT protokolü ile tedavi edildi. (Ek Tablo-I,II) Bu gruptaki hastaların hiçbirinin böbrek dokusunda tümöral tutulum yoktu ve uygulanan cerrahi ve RT tedavilerinin hiçbirisi üriner sistem ile ilişkili değildi. Ayrıca hastalarda herhangi bir üriner sistem patolojisi saptanmadı.

Grup II, KT tedavilerinde platinyum bileşiklerinin (sisplatin ve/veya karboplatin) bulunduğu 22 hastadan oluşturuldu. Bu gruptaki hastaların klinik ve tedavi özellikleri Tablo-XIV'de verildi.

Tablo-XIV: Grup-II'deki Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

	Hasta Sayısı (N=22) (%)
Cinsiyet	
Erkek	13 (59,1)
Kız	9 (40,9)
Tanı Yaşları	5,25
(Yıl) (Ortanca, Sınır)	(0,5 -12,5)
Tedavi bitiminden sonra geçen süre	69
(Ay) (Ortanca, Sınır)	(6 -120)
Çalışma anındaki yaşları	12
(Yıl) (Ortanca, Sınır)	(2 -17)
Histopatolojik Tanıları	
Sempatik Sinir Sist. Tümörü	8 (36,6)
Ganglionöroblastom	5
Nöroblastom	3
Germ Hücreli Tümör	5 (22,7)
Hepatoblastom	3 (13,7)
S.S.S Tümörü	3 (13,7)
Wilm's Tümörü (Relaps)	2 (9,10)
Yumuşak Doku Sarkomu	1 (4,54)
Uygulanan Tedavi Yöntemleri	
KT+Cerrahi	11 (50,0)
KT+RT+Cerrahi	10 (45,5)
KT+RT	1 (4,5)
Nefrotoksik ilaçlar (Ortanca, Sınır)	
Sisplatin (mg/m ²)	490 (400-1200)
Karboplatin (mg/m ²)	1000 (500-4500)
Tedavi Öncesi Renal Fonksiyonlar (ortanca, sınır)	
GFH (ml/dk/1.73m ²)	118 (82-148)
Serum Cr (mg/dl)	0,55 (0,4-0,9)

Bu gruptaki hastaların 17'sine (%77,3) sisplatin, üçüne (%19,6) sisplatin + karboplatin ve ikisine de (%9,1) karboplatin içerikli farklı KT protokolleri uygulandı. (Ek Tablo-III-V,VIII,XI,XII,XV)

Cerrahi tedavi uygulanan 21 (%95,5) hastadan iki Wilm's Tümörü ve bir Nöroblastomu olan toplam üç (%15) hastaya tek taraflı nefrektomi yapıldı. Ayrıca primer tümörün abdominopelvik bölgede bulunduğu dört hastaya da (%18'i) ortalama 2755 cGy (1800-3160) RT uygulandı. Germ hücreli tümörü ve nöroblastomu olan iki hastada kitle basısına bağlı olarak hidronefroz ve nöroblastomu olan bir hastada da tümöral renal invazyon mevcuttu. Ancak hastaların tedavi öncesi değerlendirilen renal fonksiyonları normal sınırlardaydı.

Grup III, yüksek doz ifosfamid (15-84 gr/m²) ile birlikte metotreksat/ siplatin ve/veya karboplatin tedavileri alan toplam 19 hastayı kapsamaktaydı. Bu gruptaki hastaların klinik ve tedavi özellikleri Tablo-XV'de verildi.

Bu gruptaki hastalardan beşer hastaya (%26,3) ifosfamid+ sisplatin+ karboplatin ve ifosfamid+ karboplatin, dört hastaya (%21,1) ifosfamid+ metotreksat+ sisplatin, üç hastaya (%15,8) ifosfamid ve iki hastaya da (%10,5) ifosfamid+sisplatin içerikli KT verildi. (Ek Tablo-III,IV,VI,VII,IX-XI,XIII-XV) Bu KT protokollerine bağlı olarak 19 hasta ifosfamid, 11'er hasta (%57) sisplatin ve karboplatin ve üç hastada (%16) metotreksat tedavisi aldı.

Bu gruptaki cerrahi tedavi uygulanan 16 (%84) hastadan Wilm's Tümörü olan iki hastaya tek taraflı nefrektomi yapıldı. Ayrıca primer tümörün abdominopelvik bölgede bulunduğu sekiz (%42) hastaya da ortalama 3620 cGy (2400-5040) RT uygulandı. İki nöroblastomlu hastanın renal dokusunda tümöral invazyon mevcuttu, ancak hastaların tamamının tedavi öncesi değerlendirilen renal fonksiyonları normal sınırlardaydı.

Tablo-XV: Grup-III'deki Hastaların Klinik ve Tedavi Özellikleri

	Hasta Sayısı (N=19) (%)
Cinsiyet	
Erkek	13 (68,2)
Kız	6 (31,8)
Tanı Yaşları (Yıl) (Ortanca, Sınır)	6 (0,5 -16)
Tedavi bitiminden sonra geçen süre (Ay) (Ortanca, Sınır)	32 (6 -114)
Çalışma anındaki yaşları (Yıl) (Ortanca, Sınır)	12 (2,5 -21)
Histopatolojik Tanıları	
Sempatik Sinir Sist. Tümörü Ganglionöroblastom Nöroblastom	5(26,3)
Yumuşak Doku Sarkomu	4 (15,8)
Osteosarkom	3 (10,5)
Ewing's Sarkomu	3 (10,5)
Wilm's Tümörü (relaps)	2 (10,5)
Germ Hücreli Tümör	1 (5,26)
Hepatoblastom	1 (5,26)
Hodgkin Lenfoma (relaps)	1 (5,26)
Uygulanan Tedavi Yöntemleri	
KT+RT+Cerrahi	10(52,6)
KT+Cerrahi	6 (31,6)
KT+RT	2 (10,5)
KT	1 (5,30)
Nefrotoksik ilaçlar (Ortanca, Sınır)	
Metotreksat (gr/m^2)	106 (30-136)
İfosfamid (gr/m^2)	27 (15-84)
Sisplatin (mgr/m^2)	480 (300-840)
Karboplatin (mgr/m^2)	1200 (500-4200)
Tedavi Öncesi Renal Fonksiyonlar (ortanca, sınır)	
GFH ($ml/dk/1.73m^2$)	105 (81-160)
Serum Cr (mg/dl)	0,5 (0,4-0,9)

Çalışma kontrol grubu, çocuk polikliniğine kontrol amacıyla başvuran ve öykülerinde herhangi bir üriner sistem hastalığı bulunmayan, hasta grubunun yaş, boy ve cinsiyet özelliklerine benzerlik gösteren ve ortanca yaşları 12 (3-20) yaş olan 20 erkek, 13 kız toplam 33 çocuk ve adölesandan oluşturuldu.

Ayrıca glomeruler fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon tedavisi uygulanmış ve halen G.Ü.T.F.H. Çocuk

Nefroloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavilerine devam edilen 14 erkek, 7 kız toplam 21 hastadan oluşan pozitif kontrol grubu da çalışmaya dahil edildi. Pozitif kontrol grubundaki hastaların tanı anındaki ortalama yaşları 13,1 (9-16) yaş, transplantasyon tarihinden çalışma anına kadar geçen ortalama süre 4,1 (1-8) yıl ve çalışma anındaki ortalama yaşları 17,3 (13-24) yaştı.

Glomerüler fonksiyonları değerlendirmesi amacıyla hasta ve kontrol gruplarındaki 119 hastanın serum Cr ve sistatin-C düzeyleri ölçüldü ve CrCl ve Schwartz'a göre GFH'ları hesaplandı. Bu çalışma için CrCl'nin 80-169 ml/dk/m² arasında olması normal GFH olarak kabul edildi. Serum sistatin-C düzeyi için normal referans aralığı olarak 1-17 yaş arasında 0,5-1,3 mg/dl, 17 yaş üzerinde ise 0,5-1,0 mg/dl kabul edildi. Normal serum Cr düzeyleri içinde yaş ve cinsiyete göre literatürde kabul edilmiş normal referans aralıkları alındı.

KULLANILAN YÖNTEMLER

Çalışmaya alınan hastaların renal fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kan serum elektrolitleri (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺, PO₄⁻), Cr, BUN, sistatin-C, total protein ve albümin düzeyleri ile 24 saatlik idrarda Cr, protein, mikroalbümin, α₁-MG, β₂-MG, NAG ve elektrolit (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺, PO₄⁻) düzeyleri incelendi.

a) Biyokimyasal İncelemeler

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının 24 saatlik idrarları için sabah saat:08:00'de mesanenin boşaltılmasından sonra ertesi sabah yapılan ilk idrarda dahil olacak şekilde tüm idrarlar toplandı. Kan serum örnekleri de idrar toplanmasının tamamlandığı sabah aç karnına venöz olarak alındı.

Kan serum elektrolitleri, Cr, BUN, total protein, albümin ile 24 saatlik idrarda Cr, protein, mikroalbümin düzeyleri G.Ü.T.F.H. Merkez Biyokimya Laboratuvarında Abbott-Aeoreset marka otoanalizör ile (Chicago,USA) ölçüldü. İdrar elektrolit düzeyleri (Na⁺, K⁺,

Ca^{++} , Cl^- , Mg^{++} , PO_4^-) de aynı laboratuvarında iyon selektif elektron prensibine dayanarak ölçüldü. 24 saatlik idrarda β_2 -MG düzeyi de G.Ü.T.F.H. İmmüoloji Laboratuvarında Beckman Coulter Image Immunochemistry’de nefrolometrik yöntemle ölçüldü. Rutin idrar analizi için sabah ilk idrar örneğinde sediment ve stick incelemesi yapıldı.

b) İdrar α_1 -MG düzeyi:

24 saatlik idrar örneğinde α_1 -MG düzeyi, American Laboratory Products (ALPCO Windham, USA) firmasından temin edilen özel kit kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. 24 saatlik idrardan ayrılan 5 ml idrar örnekleri santrifüj edilip süpernatanı ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -85°C ’de saklandı. Çalışma günü örnekler 37°C ’de çözüldükten sonra 1:20 dilüsyon sıvısıyla (%1 BSA) sulandırıldı. Kit standartları ve kontrolleri de aynı şekilde sulandırıldıktan sonra, her bir kuyuya 10 μl standart, kontrol ve idrar örnekleri eklendi ve oda ısısında (25°C) 1 saat süre ile inkübe edildi. Ardından 5 kez yıkama işlemi uygulandıktan sonra 200 μl peroksidazla işaretli antikor eklendi ve tekrar 1 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası yıkama işlemi tekrarlandıktan sonra 200 μl substrat solüsyonu (tetrametilbenzidin) konulup, tekrar 20 dakika süresince inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 50 μl reaksiyon durdurucu solüsyon konuldu ve bu son karışımda renk spektrofotometrede 450 nm dalga boyutunda okundu. Kit içindeki standarttan hesaplanan logaritmik eğri üzerinden idrar örneklerindeki α_1 -MG düzeyi ml/dl olarak hesaplandı.

c) İdrar NAG enzim aktivitesi:

24 saatlik idrar örneğinde NAG enzim aktivitesi Roche (Mannheim, Germany) firmasından temin edilen özel kit kullanılarak, kalorimetrik yöntemle ölçüldü. 5 ml idrar örneğini santrifüj edilip süpernatanı ayrıldı ve çalışma gününe kadar -85°C ’de saklandı. Çalışma gününde örnekler 37°C ’de çözüldükten sonra 1 ml idrar üzerine 1 ml Na-3-

cresolsulfonphtalein-NAG substratı eklendi ve karışım 37⁰C'de 5 dakika inkübe edildikten sonra üzerine 0,05 ml daha yeni idrar konuldu. Karışım tekrar 37⁰C'de 5 dakika inkübe edildi ve üzerine 2 ml idrar ve 2 ml NaHCO₃ içeren enzim aktivite durdurucu solüsyon eklendi. Bu karışımda 37⁰C'de 15 dakika inkübe edildikten sonra oluşan renk spektrofotometrede 580 nm dalga boyutunda okundu. Kit içindeki standarttan hesaplanan eğri üzerinden idrar örneklerindeki NAG aktivitesi ünite/litre olarak hesaplandı.

d) Serum sistatin-C düzeyi:

Kan serum örneğinde sistatin-C düzeyi, Biovender Laboratory Medicine (Brno,Czech Republic) firmasından temin edilen özel kit kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sabah aç karnına venöz yoldan alınan 5 ml kan örneği santrifüj edilip serum kısmı çalışma gününe kadar -85⁰C'de saklandı. Çalışma günü örnekler 37⁰C'de çözüldükten sonra 10 µl serum, 90 µl dilüsyon sıvısıyla sulandırıldı. Bu dilüe edilmiş serum örneğinden de 10 µl serum alınarak tekrar 390 µl dilüsyon sıvısıyla sulandırma işlemi tekrarlandı. Kit standartları ve kontrolleri de aynı şekilde sulandırıldıktan sonra, her bir kuyuya 100 µl standart, kontrol ve serum örnekleri konuldu ve oda ısısında (25⁰C) 30 dakika süre ile inkübe edildi. Ardından 3 kez yıkama işlemi uygulanması sonrası her kuyuya 100 µl konjugat solüsyonu eklendi ve tekrar oda ısısında 30 dakika süresince inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 100 µl substrat solüsyonu (tetrametilbenzidin) konulup, tekrar 10 dakika oda ısısında inkübe edildi ve sonrasında reaksiyonu durdurmak amacıyla 100 µl reaksiyon durdurucu solüsyon (H₂SO₄) eklendi. Bu son karışımda renk spektrofotometrede 450 nm dalga boyutunda okundu. Kit içindeki standarttan hesaplanan logaritmik eğri üzerinden serum örneklerindeki sistatin-C düzeyi ng/L olarak hesaplandı ve sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi.

NEFROTOKSİSİTE DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ:

Renal fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler ve araştırma protokolü Tablo-XVI'da gösterildi.

Tablo-XVI: Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Kullanılan Araştırma Ölçütleri

➤ Glomerül Fonksiyonları	▪ CrCl ▪ Schwartz'a göre GFH ölçümü ▪ Serum Sistatin-C düzeyi ▪ Serum Cr düzeyi ▪ Serum elektrolit (Na^+, K^+, Cl^-, PO_4^-) düzeyleri ▪ İdrar fraksiyone elektrolit (Na^+, K^+, Cl^-) düzeyleri ▪ Tubüler PO_4^- reabsorbsiyon eşiği (Tmp/GFH) ▪ İdrar glukozüri varlığı ▪ İdrar β_2-MG, α1-MG düzeyleri ▪ Sabah ilk idrar dansite ve pH düzeyleri ▪ Serum elektrolit (Ca^{++}, Mg^{++}) düzeyleri ▪ İdrar fraksiyone Mg^{++} düzeyi ▪ Kalsiüri düzeyi ▪ İdrar NAG enzim aktivitesi ▪ Venöz kan gazı ölçümü ▪ Serum total protein ve albümin düzeyi ▪ İdrar proteinüri ve mikroalbuminüri düzeyi ▪ Kan basıncı ölçümü
➤ Proksimal Tubül Fonksiyonları	
➤ Distal Tubül Fonksiyonları	
➤ Genel Tubül Fonksiyonları	
➤ Renal Fonksiyonlar	

Parametrelerin hesaplanmasında aşağıdaki formüller kullanıldı.

1.Schwartz'a göre GFH (ml/dk/1.73 m^2)= $K \times L \text{ (cm)} / \text{Serum Cr düzeyi}$

2.CrCl (ml/dk/1.73 m^2) = $\frac{\text{İdrar Cr} \times \text{İdrar volümü} \times 1.73}{\text{Serum Cr} \times 1440 \times \text{Vücut yüzey alanı}}$

$$\text{3.Fraksiyone Ekskresyon (FE}_{(x)})(\%) = \frac{\text{İdrar}_{(x)} \times \text{Serum Cr}}{\text{İdrar Cr} \times \text{Serum}_{(x)}} \times 100$$

(x)= elektrolitler (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg⁺⁺vb.)

$$\text{4.Tmp/GFH (mmol/L)} = \text{Serum PO}_4^- - (\text{Serum Cr} \times \text{İdrar PO}_4^- / \text{İdrar Cr})$$

$$\text{5.İdrar Ca}^{++} \text{ atılımı: mg/kg/gün}$$

$$\text{6.Proteinüri: mg/m}^2/\text{st}$$

Nefrotoksisitenin derecelendirilmesinde daha önceki çalışmaların ve Uluslararası Kanser Enstitüsünün belirlediği kriterler temel alınarak oluşturulan ve Tablo-XVII'de gösterilen nefrotoksisite derecelendirme sistemi kullanıldı. Nefrotoksisite derecesi bu sistemde kullanılan altı parametrenin puan toplamına göre dört basamağa ayrıldı.

Tablo-XVII: Nefrotoksisite Derecelendirme Kriterleri

Nefrotoksisite Puanlaması	0	1	2	3	4
❖ GFH (ml/dk/1.73 m ²)	≥80	79-60	59-40	39-20	≤19
❖ Tmp/GFH (mmol/l)	≥1.00	0.99-0.80	0.79-0.60	0.59-0.50	≤0.50
❖ Serum PO ₄ ⁻ (mg/dl)	≥4	3,9-3,3	3,2-2,7	2.6-2	1,9-1,3
❖ Serum Mg ⁺⁺ (mg/dl)	≥1,7	1,7-1,2	1.1-0.9	0.89-0.7	≤0.7
❖ Serum Ca ⁺⁺ (mmol/l)	≥8.6	8.6-8	7,9-7	6,9-6	≤6
❖ Serum HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	≥18	18-16	15-11	11-8	≤8

Bu basamaklar;

0 puan: Nefrotoksisite yok

1-5 puan: Hafif Nefrotoksisite

6-11 puan: Orta Şiddetli Nefrotoksisite

≥12 puan: Şiddetli Nefrotoksisite olarak isimlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ std. sapma ya da ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterilirken kategorik değişkenler % şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma sahip olup olmadığı Shapiro Wilks' testi ile araştırıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı bağımsız grup sayısı 2 ise Mann Whitney testiyle, bağımsız grup sayısı 2 den fazla ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ya da Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Bağımsız grup sayısının ikiden fazla ve test istatistiğinin anlamlı bulunması durumunda ise Tukey veya Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testleri yapılarak farklılığın kaynağı tespit edildi. Bağımsız gruplar arasında kategorik karşılaştırmalar Ki-kare (Chi-square) veya Fisher's Exact test kullanılarak yapıldı. Altın standart test olan CrCl'ye karşı sırasıyla serum Cr, serum sistatin-C düzeyleri ile Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısal etkinliklerini araştırmak için ROC analizi kullanıldı. Eğri altında kalan alan ve %95 Güven Aralığı hesaplandı. Eğri altında kalan alanın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu yerlerde en iyi kesim noktası, duyarlılık (sensitivite), seçicilik (spesifisite) düzeyleri tespit edildi. Schwartz'a göre GFH ve serum sistatin C'nin CrCl'nin yerine kullanılabilecek bir test olup olmadığı ise McNemar testi kullanılarak araştırıldı. p değerinin 0,05'in altında ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo-XX).

Tablo -XX: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu (N=65)	Kontrol Grubu (N=33)	p
Yaş (yıl) (ortalama, $\pm$ SD)	11,95 $\pm$ 4,70	11,27 $\pm$ 4,58	0,431
Cinsiyet			
<i>Erkek (%)</i>	37 (56,9)	20 (57,6)	0,951
<i>Kız (%)</i>	28 (43,1)	13 (42,4)	
Vücut Ağırlığı (kg) (ortalama, $\pm$ SD)	43,42 $\pm$ 20,08	39,60 $\pm$ 27,67	0,316
Boy (cm) (ortalama, $\pm$ SD)	144,76 $\pm$ 27,67	142,07 $\pm$ 23,46	0,395

Hasta ve kontrol gruplarında çalışılan renal fonksiyon testlerinin tamamı Tablo-XXI’de gösterildi. Hasta grubunda serum K^+ , PO_4^- düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük, serum Na^+ , sistatin-C ve Cr düzeyleri ise yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda idrar incelemeleri sonucunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde idrar $FeMg^{++}$, K^+ , B_2 -MG ve α_1 -MG düzeylerinde yükseklik ve Tmp/GFH’de de düşüklük mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında çalışılan diğer serum ve idrar parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunun sonuçları literatür referans değerleriyle uyumluluk gösteriyordu.

GLOMERULER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan hastalardan 18’nin (%27,7) CrCl’ne göre GFH’ı 80 ml/dk/1.73m²’nin altında bulundu. Bunların 10’u (%55,5) grup III, altısı (%33,3) grup II ve ikisi de (%11,1) grup I hastasıydı. GFH’ndaki düşüklüğün şiddeti yönünden incelendiğinde toplam yedi (%38,8) hastanın GFH’ı (evre II-III glomerüler toksisite) 60 ml/dk/m²’nin altında bulundu ve bunların da altısı grup III ve biri grup II hastasıydı. Grup I hastalarının hiçbirinde ileri derecede GFH’ı düşüklüğü (<60 ml/dk/1.73m²) saptanmadı.

Tablo-XX1: Hasta ve Kontrol Grubu Renal Fonksiyon Sonuçları

	<i>Hasta Grubu (N=65)</i>		<i>Kontrol Grubu (N=33)</i>		<i>p</i>
	(ortalama,±SD)	Sonuç Aralığı	(ortalama,±SD)	Sonuç Aralığı	
SERUM					
BUN(mg/dl)	11,56±3,67	(6,0-28,0)	11,27±2,83	(7-19)	0,916
Kreatin (mg/dl)	0,71±0,18	(0,3-1,4)	0,58±0,08	(0,4-0,7)	0,001
Sistatin-C (mg/l)	0,75±0,17	(0,58-1,53)	0,71±0,57	(0,57-1,023)	0,008
Na(mmol/l)	140,1±2,22	(132-144)	139,2±1,79	(136-144)	0,015
K (mmol/l)	4,08±0,38	(3,2-5,1)	4,34±0,30	(3,8-5,0)	0,001
Cl (mmol/l)	104,84±2,20	(99-109)	104,5±1,75	(101-107)	0,580
Ca (mmol/l)	9,55±0,52	(7,1-10,6)	9,67±0,29	(8,8-10,4)	0,280
PO4 (mg/dl)	4,13±0,76	(1,8-5,4)	4,9±0,39	(4,1-5,6)	<0,001
Mg (mg/dl)	1,88±0,24	(1,08-2,35)	1,95±0,16	(1,71-2,35)	0,299
HCO3 (mEq/l)	24,09±2,45	(15,6-26,9)	21,09±3,23	(20,4-27,6)	0,238
pH	7,40±0,33	(7,32-7,48)	7,41±0,28	(7,33-7,47)	0,805
T.Protein (gr/dl)	7,42±0,54	(6,1-8,1)	7,36±0,46	(6,4-8,1)	0,539
Albumin (gr/dl)	4,71±0,28	(3,9-5,2)	4,69±0,2	(4,4-5,1)	0,404
SchwartzKlirensi (ml/dk/1.73m ²)	121±26,41	(38,78-173,25)	124,1±16,03	(92,58-154,32)	0,316
İDRAR					
CrCl (ml/dk/1.73m ²)	103±32,35	(34,,46-161,47)	99,7±19,67	(80,18-141,58)	0,545
FeNa (%)	0,88±,46	(0,31-3,17)	0,78±0,27	(0,24-1,37)	0,570
FeK (%)	16,98±17,61	(4,28-125,13)	9,52±3,34	(4,19-18,12)	0,001
FeCl (%)	1,31±1,03	(0,50-7,44)	1,16±0,42	(0,34-2,52)	0,732
FeMg (%)	1,89±0,88	(0,97-5,90)	2,01±0,56	(0,96-3,29)	0,038
Tmp/GFH (mmol/l)	1,03±0,88	(-6,03-1,85)	1,43±0,11	(1,23-1,63)	<0,001
Ca (mg/kg/gün)	2,50±2,23	(0,04-8,93)	1,81±1,1	(0,29-3,9)	0,375
Protein (mg/m ² /st)	3,39±178	(0,07-8,22)	2,84±0,80	(1,28-4,25)	0,319
Mikroalbumin (mg/l)	17,76±18,12	(0,02-74,0)	12,4±3,72	(4,88-19,86)	0,690
α1-Mg (mg/l)	5,29±4,76	(0,0-21,84)	3,09±2,53	(1,28-4,25)	0,004
β2-Mg (mg/dl)	0,19±0,17	(0,10-0,85)	0,10±0,02	(0,10-0,20)	0,042
NAG (U/l)	2,25±1,66	(0,0-7,34)	2,44±1,30	(0,46-5,38)	0,264
pH	5,15±0,23	(5-5,5)	5,24±0,15	(5-5,5)	0,328
Dansite	1025,7±3,31	(1020-1030)	1026,4±2,2	(1020-1030)	0,905

(p değerleri: hasta grubu ile kontrol grubu arasında)

Hasta gruplarında GFH düşük bulunan olguların sayısı karşılaştırıldığında grup III'te ki hasta sayısının grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğu saptandı ($p=0,006$). Aynı zamanda ortalama GFH düzeyi de gruplar arası karşılaştırıldığında grup III'te grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,004$) (Tablo-XXII).

Tablo-XXII: Hasta gruplarının GFH Ölçümleri

	<i>Ortalama$\pm$SD</i> (ml/dk/1.73m ²)	<i>Sınır Değerler</i> (ml/dk/1.73m ²)	<i>Anormal Bulgusu</i> Olan Hasta (%)	<i>p</i>
<i>Grup I (n=24)</i>	<i>118,1$\pm$25,29</i>	<i>(66,06-161,47)</i>	<i>2 (8,3)</i>	<i>0,004^a</i>
<i>Grup II (n=22)</i>	<i>100,7$\pm$27,42</i>	<i>(50,46-149,52)</i>	<i>6 (27,3)</i>	<i>0,134^b</i>
<i>Grup III (n=19)</i>	<i>87,12$\pm$38,11</i>	<i>(34,46-155,77)</i>	<i>10 (52,6)</i>	<i>0,330^c</i>
TOPLAM HASTA (N=65)	103,1$\pm$32,35	(34,46-161,47)	18(27,7)	

(^a: grup I ile grup III arasında, ^b: grup I ile grup II arasında, ^c: grup II ile grup III arasında)

Hastaların GFH'ları tedavi öncesi ölçümlerine göre 36 hastada, ortalama 18,4 ml/dk/1.73m² azalmıştı. Bunların 14'ü grup III, 12'si grup II ve 10'u grup I hastasıydı ve gruplar arasında dağılım yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,617$).

Hastaların ortalama serum Cr düzeyleri tedavi öncesi 0,60 $\pm$ 0,17 (0,3-0,9) mg/dl ve çalışma anında 0,71 $\pm$ 0,18 (0,3-1,4) mg/dl olarak bulundu. Çalışma anındaki ortalama serum Cr düzeyi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik gösterdi ($p<0,001$). Toplam 36 (%55,4) hastanın serum Cr düzeyinde tedavi öncesi düzeye göre yükselme saptandı. Bunların 16'sı grup III, 11'i grup II ve dokuzu da grup I hastasıydı ve gruplar arası serum Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuyordu ($p=0,237$). Sadece grup III'de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde 22 hastanın 16'sının serum Cr düzeyleri tedavi öncesine göre yüksek bulundu ($p=0,001$). Serum

Cr düzeyi grup III'te bulunan, aynı zamanda GFH'ları da düşük saptanan, iki hastada (%3,1) yaşa göre referans değerlerinden yüksek bulundu.

Schwartz'a göre GFH ölçümü de grup III'deki iki (%3,1) hastada düşük saptandı ve bu hastaların aynı zamanda GFH'ları da 60 ml/dk/1.73m^2 'nin altındaydı. Diğer iki gruptaki hastaların Schwartz'a göre GFH ölçümleri normal sınırlarda bulundu. Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında grup I'in hem grup II hem de grup III'e göre Schwartz'a göre GFH ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,001$) (Tablo-XXIII). Grup II ile grup III arasında ise anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,586$).

Tablo-XXIII: Hasta Gruplarının Schwartz'a Göre GFH Ölçümleri

	<i>Ortalama$\pm$SD</i> (ml/dk/1.73m ²)	<i>Sınır Değerleri</i> (ml/dk/1.73m ²)	<i>Anormal Bulgu</i> Saptanan Hasta (%)	<i>p</i>
Grup I (n=24)	136,4 $\pm$ 16,68	(106,43-173,25)	-	0,001 ^a
Grup II (n=22)	117,4 $\pm$ 21,35	(80,32-150,50)	-	0,019 ^b
Grup III (n=19)	110,2 $\pm$ 30,81	(38,786-159,64)	2 (3,1)	0,586 ^c
TOPLAM HASTA (N=65)	122,3$\pm$25,35	(38,78-173,25)	2 (3,1)	

(^a: grup I ile grup III arasında, ^b: grup I ile grup II arasında, ^c: grup II ile grup III arasında)

Serum sistatin-C düzeyi referans değerlerine göre hasta grubundaki dört (%6,2) hastada yüksek saptandı. Bu hastaların üçü grup III ve biri grup II'de bulunuyordu ve hepsinin CrCl'ne göre GFH'ı, ikisinin de Schwartz'a göre GFH'ı düşüktü. Ayrıca ikisinin de serum Cr düzeyi yüksekti. Hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında ise grup III'deki serum sistatin-C düzeyi grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo-XXIV).

Hastalarda glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan serum sistatin-C düzeyi ile CrCl, Schwartz'a göre GFH ve serum Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak

anlamli bir bağıntı mevcuttu (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,050$). Serum Cr düzeyi ile CrCI arasında istatistiksel olarak anlamli bir korelasyon gösterilemedi ($r=-0,166$ ve $p=0,187$). Serum Cr düzeyi ile Schwartz'a göre GFH arasında da istatistiksel olarak zayıf düzeyde anlamli bir negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0,351$ ve $p=0,004$). Ayrıca, CrCI ile Schwartz'a göre GFH arasında istatistiksel olarak kuvvetli düzeyde pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,831$ ve $p<0,001$). Hasta gruplarında da istatistiksel olarak benzer şekilde korelasyonlar gösterildi.

Tablo-XXIV: Hasta Gruplarının Serum Sistatin-C Düzeyleri

	<i>Ortalama±SD</i> (mg/L)	<i>Sınır Değerleri</i> (mg/L)	<i>Anormal Bulgu</i> <i>Saptanan Hasta (%)</i>	<i>p</i>
<i>Grup I (n=24)</i>	<i>0,72±0,11</i>	<i>(0,59-0,99)</i>	-	<i>0,001^a</i>
<i>Grup II (n=22)</i>	<i>0,83±0,19</i>	<i>(0,62-1,22)</i>	<i>1(1,6)</i>	<i>0,180^b</i>
<i>Grup III (n=19)</i>	<i>0,96±0,29</i>	<i>(0,63-1,63)</i>	<i>3(4,6)</i>	<i>0,100^c</i>
TOPLAM HASTA (N=65)	0,82±0,22	(0,59-1,63)	4 (6,2)	

(^a: grup I ile grup III arasında, ^b: grup I ile grup II arasında, ^c: grup II ile grup III arasında)

GFH normal bulunan 47 hastanın tamamının da (%100) Schwartz'a göre GFH, serum sistatin-C ve Cr düzeyleri istatistiksel olarak anlamli şekilde normal sınırlarda bulundu ($p<0,001$). Bununla birlikte GFH düşük bulunan 18 hastadan dördünün (%22,2) serum sistatin-C, ikisinin (%11,1) serum Cr düzeyleri yüksek, ikisinin de (%11,1) Schwartz'a göre GFH'ları düşüktü.

Hasta grubunda GFH ölçümü için CrCI temel alınarak, serum sistatin-C, Cr ve Schwartz'a göre GFH ölçümlerinin tanı koydurucu etkinliğini değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapıldı (Tablo-XXV, Şekil-11a,b). Buna göre glomerüler fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısai etkinliği,

serum Cr düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Serum sistatin-C ile Schwartz'a göre GFH arasında tanı koydurucu etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,453$).

Tablo-XXV: Hasta grubundaki ROC Analiz Sonuçları

	<i>Eğri Altında</i>	<i>Standart</i>	<i>Güvenilirlik</i>	<i>Kesim</i>	<i>Duyarluluk</i>	<i>Seçicilik</i>	<i>p</i>
	<i>Kalan Alan</i>	<i>Hata</i>	<i>Aralığı (%95)</i>	<i>Noktası</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	
Serum sistatin-C (mg/L)	0,994	0,006	0,983-1,006	0,877	100	93,6	<0,001
Schwartz Klirensi (ml/dk/1.73 m²)	0,882	0,051	0,782-0,983	106,7	77,8	91,5	<0,001
Serum Cr (mg/dl)	0,533	0,088	0,360-0,705	-	-	-	0,687

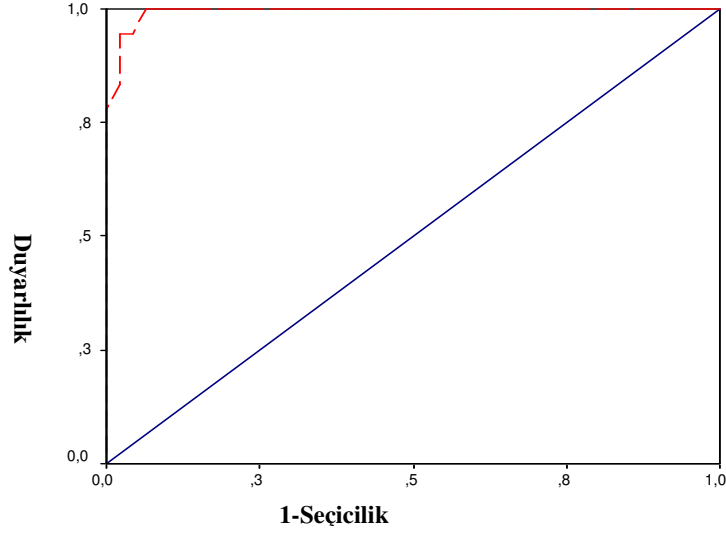
(CrCl ölçümüne göre kesim noktası GFH'nın < 80 ml/dk/1.73m², p: CrCl'ne göre karşılaştırma değerleri)

PROKSİMAL TUBÜLER FONKSİYON DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan hastaların 21'inde (%32,3) hipofosfatemi, sekizinde (%12,3) hiperkloremi, üçünde (%4,6) hipokalemi ve ikisinde de (%3,1) hiponatremi saptandı.

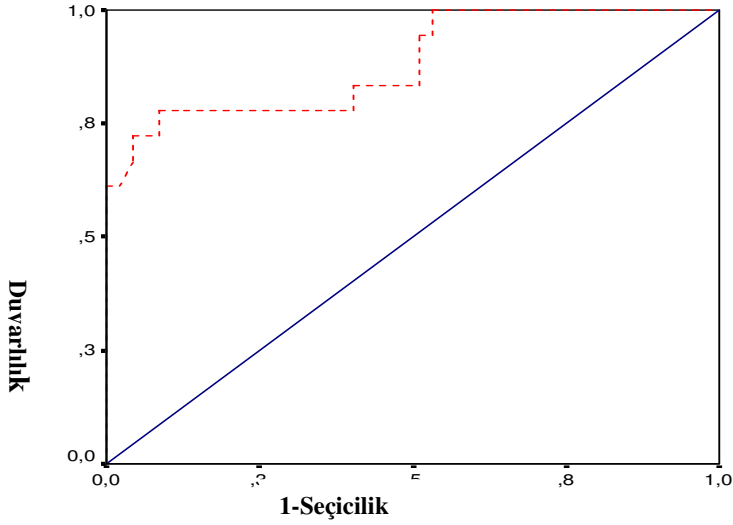
Hipofosfatemik olan hastaların dokuzu (%42,85) grup II, yedisi (%33,3) grup III ve beşi de (%23,8) grup I'de idi ve hiçbirinin klinik bulgusu yoktu. Hasta grupları arasında hipofosfatemi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,379$). Bu hastaların dokuzunda hafif (evre I), 11'inde orta (evre II-III) şiddetli hipofosfatemi mevcuttu. Sadece tedavisi sırasında akut tubüler fonksiyon bozukluğu gelişen grup III'te ki bir hastada şiddetli (evre IV) düzeyde hipofosfatemi saptandı. Bu hasta çalışma anında orta şiddetli nefrotoksisiteye sahipti ve Tmp/GFH şiddetli (evre IV) düzeyde bozuktu. Hipofosfatemik 19 (%90,5) hastada hafif, iki (%9,5) hastada ise orta şiddetli nefrotoksisite

saptandı. Nefrotoksisite saptanan hastaların % 53,8’inde nefrotoksisite gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hipofosfatemi mevcuttu ($p<0,001$).



Şekil-11a: Hasta grubunda CrCI ile serum sistatin-C düzeyi arasındaki ROC

Eğrisi



Şekil-11b: Hasta grubunda CrCI ile Schwartz’a göre GFH arasındaki ROC

Eğrisi

Hiperkloremisi olanların altısı grup I, biri grup II ve biri de grup III hastasıydı ve hiçbirinde serum HCO_3^- ve pH düşüklüğü bulunmuyordu. Bunların beşinde hafif şiddetli nefrotoksisite gelişmişti. Grup I'deki hastaların serum Cl^- düzeyleri grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p=0,015$).

Hafif düzeyde hipokalemi saptanan üç (%4,6) hasta ile hafif düzeyde hiponatremi saptanan iki (%3,1) hastanın klinik bulgusu yoktu. Aynı zamanda bu hastaların idrar FeNa^+ ve K^+ düzeyleri de artmış olarak bulundu.

Serum elektrolit anormallikleri ile birlikte 26 (%40) hastanın Tmp/GFH düzeyinde düşüklük, yedi (%10,8) hastanın idrar FeNa^+ , yedi (%10,8) hastanın idrar FeCl^- ve beş (%7,1) hastanın da idrar FeK^+ düzeylerinde artış saptandı.

Ortalama Tmp/GFH'i, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,001$). Ayrıca hasta grupları arasında ortalama Tmp/GFH'i yönünden karşılaştırma yapıldığında grup II ve III'de grup I'e göre Tmp/GFH'i daha belirgin düzeyde düşüktü (Tablo-XXVI).

Tablo-XXVI: Hasta ve Kontrol Gruplarının Tmp/GFH Değerleri

	<i>Ortalama$\pm$SD</i>	<i>Sınır Değerleri</i>	<i>Anormal Bulgu</i>	<i>p</i>
	<i>(mmol/L)</i>	<i>(mmol/L)</i>	<i>Saptanan Hasta (%)</i>	
<i>Grup I (n=24)</i>	<i>1,28$\pm$0,26</i>	<i>0,67-1,85</i>	<i>5(19,3)</i>	<i>0,032^b</i>
<i>Grup II (n=22)</i>	<i>1,12$\pm$0,28</i>	<i>0,70-1,57</i>	<i>11(42,3)</i>	<i><0,001^a</i>
<i>Grup III (n=19)</i>	<i>0,62$\pm$1,64</i>	<i>-6,03-1,49</i>	<i>10(38,4)</i>	
<i>HASTA GRUBU (N=65)</i>	<i>1,03$\pm$0,88</i>	<i>-6,03-1,85</i>	<i>26 (40)</i>	<i><0,001^c</i>
<i>KONTROL GRUBU (N=33)</i>	<i>1,43$\pm$0,11</i>	<i>1,23-1,63</i>	<i>-</i>	

(^a: grup I ile grup III arasında, ^b: grup I ile grup II arasında, ^c: hasta grubu ile kontrol grubu arasında)

Tmp/GFH düşüklüğü olan hastaların 23'ünde hafif, üçünde ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti. Nefrotoksisite gelişen hastaların %66,6'sında Tmp/GFH'inde düşüklük mevcuttu ve nefrotoksisite gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık gösterdi ($p<0,001$). Ayrıca Tmp/GFH'i düşük saptanan 18 hastada (%69,2) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hipofosfatemi birlikteliği vardı ($p=0,006$).

İdrar FeK^+ düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmışken, FeNa^+ ve Cl^- düzeyleri bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,570$, $p=0,732$). Hasta grupları arasında idrar FeCl^- düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak, idrar FeNa^+ ve K^+ düzeyleri grup I'de diğer iki gruba göre anlamlı oranda düşük bulundu (Tablo-XXVII).

Tablo-XXVII: Hasta Gruplarının İdrar FeNa^+ , K^+ ve Cl^- Düzeyleri

	<i>Grup I</i> (N=24)	<i>Grup II</i> (N=22)	<i>Grup III</i> (N=19)	<i>p</i>
<i>FeNa⁺ (%)</i>				<i>0,037^a</i>
(Ortalama±SD)	<i>0,69±0,29</i>	<i>1,00±0,351</i>	<i>0,99±0,66</i>	<i><0,001^b</i>
<i>FeK⁺ (%)</i>				<i>0,005^c</i>
(Ortalama±SD)	<i>11,40±15,21</i>	<i>16,75±11,91</i>	<i>24,26±28,38</i>	<i>0,032^d</i>
<i>FeCl⁻ (%)</i>				<i>0,052</i>
(Ortalama±SD)	<i>0,97±0,38</i>	<i>1,34±0,53</i>	<i>1,71±1,72</i>	

(FeNa için ^a: grup I ile grup II, ^b: grup I ile grup III arasında) (FeK için ^c: grup I ile grup II arasında, ^d: grup I ile grup II)

İdrar FeNa^+ düzeyi artmış olan hastaların üçü grup III, üçü grup II, biri grup I'de, idrar FeK^+ düzeyi artmış olanların üçü grup III, ikisi grup II'de ve idrar FeCl^- düzeyi artmış olanların dördü grup III ve üçü de grup II'de bulunuyordu. Gruplar arasında bu üç parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmasa da grup II ve III'te anormallik saptanan hasta sayısı fazlaydı.

İdrar B₂-MG düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu (p=0,004). Hasta grupları arasında da karşılaştırma yapıldığında idrar B₂-MG düzeyi grup III'te diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik gösteriyordu (sırasıyla I-III p<0,001, II-III p=0,004). Hasta gruplarındaki 18 (%27,7) hastada artmış idrar B₂-MG düzeyi saptandı. Bu hastaların 11'i (%57,3) grup III, beşi (%22,7) grup II ve ikisi de (%8,3) grup I' de yer alıyordu ve grup III'deki hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diğer iki gruba göre yüksek bulundu (p=0,001).

Bununla birlikte proksimal tübüler toksisite gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre artmış idrar B₂-MG düzeyi saptanan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (p=0,005).

İdrar α_1 -MG düzeyi de hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu (p=0,004). Hasta grupları arasında da karşılaştırma yapıldığında idrar α_1 -MG düzeyi grup III'de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik gösteriyordu (sırasıyla I-III p=0,009, II-III p<0,001). Hasta gruplarındaki 11 (%16,92) hastada artmış idrar α_1 -MG düzeyi saptandı. Bu hastaların dokuzu (%81,8) grup III'te, birer (%9,1) hastada grup I ve grup II' de yer alıyordu ve grup III'deki hasta sayısı istatistiksel olarak diğer iki gruba göre yüksek bulundu (sırasıyla I-III p<0,001, II-III p<0,001).

Proksimal tübüler toksisite gelişen hastalarda, gelişmeyenlere göre artmış idrar α_1 -MG düzeyi saptanan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu (p=0,043).

DİSTAL TUBÜLER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sabah ilk idrar örneğinin incelenmesi sonucunda sekiz (%12,3) hastada idrar pH'nın yüksek, beş (%7,7) hastanın da idrar dansitesinin düşük olduğu saptandı. Asidifikasyon

yeteneği zayıflamış hastaların üçü grup II, üçü grup III, ikisi de grup I’de idi. İdrar dansitesi düşük saptanan hastaların üçü grup III, ikisi de grup II’de bulunuyordu. Bu iki parametre açısından hasta-kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı bir istatistiksel fark gösterilemedi.

Hasta gruplarındaki 14 (%21,5) hastada hipomagnezemi saptandı ve bunların dokuzu (%64,2) grup II, beşi (%35,8) grup III hastasıydı. Grup I hastalarının hiçbirinde hipomagnezemi saptanmadı. Hipomagnezemi saptanan hastaların hiçbirinde klinik bulgu yoktu ve biri (evre-II) hariç diğerlerinde hafif düzeyde (evre-I) hipomagnezemi mevcuttu. Hasta ve kontrol grupları arasında serum Mg düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ve hasta grupları arasında karşılaştırma yapıldığında grup I hastalarının serum Mg düzeyleri grup II’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo-XXVIII).

Tablo-XXVIII: Hasta ve Kontrol Gruplarının Serum Mg ⁺⁺ Değerleri

	<i>Ortalama±SD</i> (mg/dl)	<i>Sınır Değerleri</i> (mg/dl)	<i>Anormal Bulgusu</i> Saptanan Hasta (%)	<i>p</i>
<i>Grup I (n=24)</i>	<i>2,00±0,16</i>	<i>1,74-2,35</i>		<i>0,001^b</i>
<i>Grup II (n=22)</i>	<i>1,74±0,25</i>	<i>1,08-2,10</i>	<i>9(64,2)</i>	<i>0,062^c</i>
<i>Grup III (n=19)</i>	<i>1,91±0,25</i>	<i>1,52-2,30</i>	<i>5(35,8)</i>	<i>0,398^d</i>
<i>HASTA GRUBU (N=65)</i>	<i>1,88±0,24</i>	<i>1,08-2,35</i>	<i>14 (21,5)</i>	<i>0,299^a</i>
<i>KONTROL GRUBU (N=33)</i>	<i>1,95±0,16</i>	<i>1,71-2,35</i>	-	

(^a: hasta grubu ile kontrol grubu arasında, ^b: grup I ile grup II arasında, ^c: grup II ile grup III arasında, ^d: grup I ile grup III arasında)

Hipomagnezemik hastaların 13’ünde hafif, birinde ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti ve nefrotoksisite gelişen hastaların %35,9’unda nefrotoksisite gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde hipomagnezemi mevcuttu ($p=0,001$).

Hasta grubundaki iki hasta da (%3,1) hipokalsemi saptandı. Bunlardan birisi grup II, diğeri ise grup III hastasıydı. Grup III'deki hastada orta (evre II), grup II'deki hastada da hafif (evre I) düzeyde hipokalsemi mevcuttu, ancak hastaların her ikisinde de klinik bulgu yoktu.

Serum HCO_3^- düşüklüğü saptanan 3 (%4,6) hastanın ikisi grup III ve biri grup I'de idi. Bu hastaların kan pH düzeyleri normal sınırlardaydı ve hastaların ikisinde hafif, birinde ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti

Hasta grubundaki 12 (%18,5) hastada hiperkalsiüri bulundu. Ortalama idrar Ca^{++} düzeyleri hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu (sırasıyla $p=0,375$, $p=0,118$). Ancak, hasta grubundaki hiperkalsiürik hasta sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazlaydı ($p=0,007$). Hiperkalsiüri saptanan hastaların sadece beşinde (%41,6) hafif düzeyde nefrotoksisite gelişmişti ve nefrotoksisite gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında hiperkalsiüri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,134$).

Altı (%9,2) hastanın idrar FeMg^{++} düzeyleri yüksek bulundu. Bunların dördü (%66,6) grup II, ikisi de (%33,4) grup III'te idi. Bu hastaların tamamında nefrotoksisite saptandı ($p<0,001$). İdrar FeMg^{++} düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken, hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,147$).

Artmış idrar NAG enzim düzeyi açısından hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,264$). Aynı zamanda hasta grupları arasında da artmış idrar NAG düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,779$). Hastalarımızın sadece altısında (%9,2) artmış idrar NAG enzim aktivitesi saptandı ve bu hastaların gruplar arası dağılımı homojenlik gösteriyordu. Artmış idrar NAG enzim aktivitesi olan hastaların üçünde (%50) hafif düzeyde nefrotoksisite mevcuttu. Nefrotoksisite

gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında artmış idrar NAG enzim aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,676$).

GENEL RENAL FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma grubundaki hastaların serum total protein ve albümin düzeyleri normal sınırlardaydı ve hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum total protein ve albümin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla total protein için $p=0,539$, albümin için $p=0,917$). Hastaların ölçülen kan basınçları da normal sınırlarda bulundu.

On dokuz (%29,3) hastada proteinüri saptandı. Bu hastaların 10'u grup III'te, yedisi grup II'de ve ikisi de grup I'de bulunuyordu. Hasta grupları arasında grup I'deki proteinürlü hasta sayısı diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu ($p=0,006$). Hasta grupları arasında ise idrarla atılan ortalama protein düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,110$). Proteinüri saptanan hastaların 12'sinde hafif, üçünde ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti. Nefrotoksisite gelişen hastaların %38,5'unda nefrotoksisite gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde proteinüri saptandı ($p=0,045$). Ayrıca glomeruler toksisite gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre proteinüri saptanan hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p=0,023$).

Yirmi bir (%32,3) hastada mikroalbuminüri mevcuttu. Bu hastaların 12'si grup III'te, altısı grup II'de ve üçü de grup I'de bulunuyordu. Mikroalbuminüri saptanan hasta sayısı yönünden hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,173$). Bununla birlikte ortalama idrar mikroalbuminüri düzeyi grup I'de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu (sırasıyla, I-II $p<0,001$, I-III $p=0,003$). Mikroalbuminüri saptanan hastaların 15'inde (%56,3) hafif, üçünde (% 12,5) orta

şiddetli nefrotoksisite gelişmişti ve nefrotoksisite gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında mikroalbüminüri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,411$).

NEFROTOKSİSİTENİN DERECELENDİRİLMESİ

Nefrotoksisite derecelendirilmesinde, çalışma gruplarındaki tüm hastalarda incelenen ve araştırma protokolünde kullanılan altı parametre (GFH, Tmp/GFH, serum Ca^{++} , Mg^{++} , PO_4^- ve HCO_3^-) kullanıldı. Bu parametrelerdeki anormalliklerin düzeylerine göre puanlama yapılarak elde edilen puanların toplamı nefrotoksisite derecesini belirledi. Buna göre çalışma grubundaki 26 (%40,0) hastada nefrotoksisite saptanmaz iken, 36 (%55,4) hastada hafif, üç (%4,6) hastada ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti. Nefrotoksisite saptanan hastaların 18'i (%50,0) grup II'de, 16'sı (%36,1) grup III'te, beşi (%13,9) de grup I'de bulunuyordu. Orta şiddetli nefrotoksisite saptanan hastaların tamamı ise grup III hastasıydı. Grup I'de nefrotoksisite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diğer iki gruba göre düşük bulundu ($p<0,001$).

Glomerüler toksisite 18 (%27,7) hastada saptandı. Bunların 11'inde hafif (evre I), altısını da ise orta şiddetli (evre II-III) glomerüler toksisite mevcuttu. Bu hastaların 10'u grup III, altısı grup II ve ikisi de grup I'de bulunuyordu.

Proksimal tübüler toksisite ise 30 (%46,1) hastada saptandı. Bunların 22'sinde hafif (evre I), üçünde orta şiddetli (evre II-III) ve üçünde ise şiddetli (evre IV) proksimal tübüler toksisite mevcuttu. Orta veya şiddetli toksisite saptanan hastaların beşi (%83,3) grup III hastasıydı.

Distal tübüler toksisite hafif (evre I) düzeyde toplam 18 (%27,7) hastada saptandı. Bu hastaların 10'u grup II, yedisi grup III ve biri de grup I'de bulunuyordu. Distal tübüler toksisite sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde grup I'de diğer iki gruba göre düşük bulundu ($p=0,004$).

Hasta grupları glomerüler, proksimal ve distal tübüler toksisite yönünden incelendiğinde grup III'ün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde toksisiteye daha sık maruz kaldığı gösterildi (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,009$, $p=0,005$).

Glomerüler ve proksimal tübüler toksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir birliktelik mevcuttu ($p=0,049$). Glomeruler toksisite saptanan hastaların %66,7'sinde aynı zamanda proksimal tübüler toksisite de gelişmişti ($p=0,049$). Ancak, glomerüler toksisite ile distal tübüler toksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik bulunamadı ($p=0,254$).

NEFROTOKSİSİTE GELİŞİMİNDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

Çalışmaya alınan hastalarda, nefrotoksik kemoterapötik ilaç dozlarının, RT ve /veya cerrahi uygulamaların, antibiyotik (amikasin, vankomisin), antiviral (asiklovir) ve antifungal (amfoterisin-B) olarak kullanılmış ilaçların, tedaviden çalışma anına kadar geçen sürenin ve yaşı nefrotoksisite gelişimindeki etkileri incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların KT protokollerinde kullanılan nefrotoksik etkileri olan ifosfamid, sisplatin, karboplatin ve metotreksat gibi ilaçların toplam kümülatif dozlarının nefrotoksisite gelişimdeki etkileri değerlendirildiğinde, sadece ifosfamidin kümülatif ortalama dozu ile nefrotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterildi. Bu hastaların aldıkları ilaç düzeyi ve nefrotoksisite ilişkisi Tablo-XXIX'da gösterildi.

Çalışma grubundaki toplam 43 (%66,2) hasta tek veya diğer nefrotoksik kemoterapötikler ile kombine olacak şekilde ifosfamid tedavisi almıştı. Bu hastaların 21'inde (%43,8) nefrotoksisite saptandı. Nefrotoksisite hastaların 18'inde hafif, üçünde de orta düzeyde idi. Nefrotoksisite saptanmayan hastalara ortalama 8 gr/m^2 düzeyinde ifosfamid tedavisi verilmiş iken, nefrotoksisite gözlenen hastalara 20 gr/m^2 düzeyinde ifosfamid tedavisi

verilmişti ve istatistiksel olarak bu iki grup arasında ortalanca kümülatif ifosfamid dozu yönünden anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

Tablo-XXIX: Nefrotoksisite Gelişimi ile İlaç Dozları Arasındaki İlişki

		<i>Ortanca Kümülatif İlaç Dozu</i>	<i>Doz Aralığı</i>	<i>p</i>
Ifosfamid (gr/m²)	<i>Nefrotoksisite saptanan hastalar (N=21)</i>	<i>20,0 gr/m²</i>	<i>8,0-84,0 gr/m²</i>	<i><0,001</i>
	<i>Nefrotoksisite saptanmayan hastalar (N=22)</i>	<i>8,0 gr/m²</i>	<i>8,0-30,0 gr/m²</i>	
Sisplatin (mg/m²)	<i>Nefrotoksisite saptanan hastalar (N=27)</i>	<i>560 mg/m²</i>	<i>300-1200 mg/m²</i>	<i>0,089</i>
	<i>Nefrotoksisite saptanmayan hastalar (N=24)</i>	<i>400 mg/m²</i>	<i>400-480 mg/m²</i>	
Karboplatin (mg/m²)	<i>Nefrotoksisite saptanan hastalar (N=14)</i>	<i>1200 mg/m²</i>	<i>500-4500 mg/m²</i>	<i>0,865</i>
	<i>Nefrotoksisite saptanmayan hastalar (N=2)</i>	<i>1850 mg/m²</i>	<i>1000-2700 mg/m²</i>	
Metotreksat (gr/m²)	<i>Nefrotoksisite saptanan hastalar (N=7)</i>	<i>8,0 gr/m²</i>	<i>4,0-136,0 gr/m²</i>	<i>0,634</i>
	<i>Nefrotoksisite saptanmayan hastalar (N=20)</i>	<i>19,0 gr/m²</i>	<i>4,0-136,0 gr/m²</i>	

(p değeri; nefrotoksisite saptanan hastalar ile saptanmayan hastalar arasında)

Sisplatin tedavisi toplam 31 (%47,7) hastaya uygulandı ve bunların 27'sinde (%87,1) nefrotoksisite saptandı. Bu hastaların biri dışındakiler de hafif düzeyde nefrotoksisite gelişti. Orta şiddetli nefrotoksisite gelişen hasta ise evre IV nöroblastomlu grup III hastasıydı. Nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların almış oldukları toplam kümülatif sisplatin dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmasa da nefrotoksisite gelişen hastaların almış oldukları toplam sisplatin dozu nefrotoksisite gelişmeyenlere göre yüksekti ($p=0,089$).

Metotreksat tedavisi toplam 27 (%41,53) hastaya uygulandı ve bunların yedisinde (%25,9) hafif düzeyde nefrotoksisite saptandı. Metotreksat tedavisi alan hiçbir hastada orta şiddetli nefrotoksisite gelişmedi. Nefrotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların almış

oldukları kümülatif metotreksat dozu yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,634$). Bu hastaların 24'ü (%88,8) grup I hastasıydı ve bunların, ancak beşinde (%20,8) hafif düzeyde nefrotoksisite gelişti. Diğer iki nefrotoksisiteli toplam üç hasta ise osteosarkomlu grup III hastasıydı ve grup I göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek doz metotreksat tedavisi almışlardı.

Karboplatin tedavisi toplam 16 (%24,6) hastaya uygulandı ve bunların 14'ünde (%87,5) nefrotoksisite saptandı. Nefrotoksisite hastaların 11'inde hafif, üçünde de orta düzeydeydi. Nefrotoksisite gelişmeyen hastaların ikisi de grup II hastasıydı ve biri sadece karboplatin diğeri ise karboplatine ek olarak düşük doz sisplatin tedavisi almıştı. Orta şiddetli nefrotoksisite gelişen üç hastada grup III hastasıydı ve üçü de karboplatin tedavisine ek olarak yüksek doz ifosfamid tedavisi almıştı.

Abdomino-pelvik bölgeye RT uygulanmış olan 12 hastanın dokuzunun da hafif düzeyde nefrotoksisite saptandı. Ancak, RT uygulanması ile nefrotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir farklılık gösterildi ($p=0,055$).

Nefrektomi uygulanan beş hastanın üçünde nefrotoksisite saptandı. Bu hastalarda gelişen nefrotoksisite birinde orta şiddetli, diğer ikisinde ise hafif düzeyde idi ve nefrektomi ile nefrotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,674$).

Antibiyotik tedavisi olarak renal yan etkileri bilinen amikasin ve vankomisin tedavisi alan hastalar ile almayanlar arasında nefrotoksisite gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi. Ancak orta şiddetli nefrotoksisite gelişen üç hastada her iki antibiyotiği kullanmıştı. Amikasin tedavisi alan 42 hastanın 26'sında (%55,4), vankomisin tedavisi alan 29 hastanın 20'sinde (%60) nefrotoksisite saptandı.

Antifungal tedavi olarak toplam dokuz hasta amfoterisin B tedavi almıştı ve hastaların tamamında nefrotoksisite gelişti. Antiviral tedavi olarak toplam 18 (%27,7) hasta asiklovir tedavisi almıştı ve bunların 10'nun (%55,5) da nefrotoksisite gelişti. Ancak, bu ilaçlar ile nefrotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı.

Nefrotoksisite gelişimi ile tedavinin tamamlanmasından çalışma anına kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı gösterildi ($p=0,043$). Nefrotoksisite saptanan 39 hastada çalışma anına kadar geçen ortalama süre 10,25 ay iken, nefrotoksisite saptanmayan 26 hastada çalışma anına kadar geçen ortalama süre 26,5 ay olarak bulundu. Bununla birlikte orta şiddetli nefrotoksisite saptanan üç hastanın da tedaviden çalışma anına kadar geçen süre dilimi 6-18 aydı.

Nefrotoksisite gelişimi üzerine erken çocukluk döneminin etkisi değerlendirebilmek amacıyla çalışma grubu tanı anındaki yaşları dikkate alınarak 5 yaşın altı ve üstü olarak ikiye gruba ayrılarak incelendi. Beş yaş altındaki toplam 27 hastanın 19'unda (%70,9) ve 5 yaş üstünde ki 38 hastanın 20'sinde (%52,6) nefrotoksisite gelişti ve bu iki grup arasında nefrotoksisite gelişim sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,150$).

GLOMERULER FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ ve SİSTATİN-C

Glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerde anormallik saptanan hastaların gruplara göre dağılımı Tablo-XXX'da gösterildi.

Bu üç grupta ölçülen ortalama glomerüler fonksiyon değerleri Tablo-XXXI'de gösterildi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında Schwartz'a göre GFH ile CrCl değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermezken (sırasıyla $p=0,323$, $p=0,637$), serum sistatin-C ve Cr düzeyleri bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösteriyordu (sırasıyla $p=0,22$, $p=0,008$). Pozitif kontrol grubundaki CrCl, Schwartz'a göre

GFH, serum sistatin-C ve Cr düzeyleri hem kontrol grubu hem de hasta grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösteriyordu ($p<0,001$).

Tablo-XXX: Glomerüler fonksiyon değerlendirme parametrelerine göre anormallik saptanan hastalar

	CrCl, (ml/dk/1.73 m ²) (%)	Schwartz'a göre GFH (%) (ml/dk/1.73 m ²)	Serum Sistatin-C Düzeyi (mg/L) (%)	Serum Cr Düzeyi (mg/dl) (%)
Pozitif Kontrol Grubu (N=21)	19 (90,5)	14 (66,6)	11 (52,4)	9 (42,8)
Hasta Grubu (N=65)	18 (27,7)	2 (3,1)	4 (6,2)	2 (3,1)
Kontrol Grubu (N=33)	-	-	-	-
TOPLAM (N=119)	37 (31,1)	16 (13,4)	15 (12,6)	11 (9,2)

Tablo-XXXI: Glomerüler Fonksiyon Değerleri

	Hasta Grubu (ortalama, $\pm$ SD)	Kontrol Grubu (ortalama, $\pm$ SD)	Pozitif Kontrol Grubu (ortalama, $\pm$ SD)	p
CrCl (ml/dk/1.73m ²)	103,18 $\pm$ 32,35*	108,38 $\pm$ 20,98*	65,42 $\pm$ 10,62	<0,001 ^a
Schwartz Göre Klirens (ml/dk/1.73m ²)	122,36 $\pm$ 25,35 [#]	128,91 $\pm$ 16,92 [#]	77,08 $\pm$ 10,15	<0,001 ^b
Serum Cr Düzeyi (mg/dl)	0,71 $\pm$ 0,18 [¶]	0,58 $\pm$ 0,08 [¶]	1,2 $\pm$ 0,23	<0,001 ^c
Serum Sistatin-C Düzeyi (mg/dl)	0,82 $\pm$ 0,22 [£]	0,71 $\pm$ 0,11 [£]	1,22 $\pm$ 0,23	<0,001 ^d

(pozitif kontrol grubu ile hem hasta hem de kontrol grubu arasında ^a :CrCl yönünden, ^b :schwartz yönünden, ^c : serum Cr düzeyi yönünden, ^d :serum sistatin-C düzeyi yönünden)

(*: hasta grubu ile kontrol grubu arasında $p=0,637$, #: hasta grubu ile kontrol grubu arasında $p=0,323$,
¶: hasta grubu ile kontrol grubu arasında $p=0,001$, £: hasta grubu ile kontrol grubu arasında $p=0,008$)

Hasta grubunda serum sistatin-C düzeyi ile CrCl, Schwartz'a göre GFH ve serum Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Bu korelasyonlar arasında en güçlü olanı serum sistatin-C ile CrCl arasındaki negatif yönde bulunan korelasyondur ($r=-0,883$ ve $p<0,001$). Ayrıca bu korelasyon düzeyine benzer şekilde serum

sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH arasında da negatif yönlü bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,805$ ve $p<0,001$). Ancak, serum sistatin-C düzeyi ile serum Cr düzeyi arasındaki pozitif yönlü korelasyon oldukça zayıf düzeyde idi ($r=0,244$ ve $p=0,050$).

Pozitif kontrol grubunda da hasta grubuna benzer şekilde serum sistatin-C düzeyi ile CrCl, Schwartz'a göre GFH ve serum Cr düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Bu korelasyonlar arasında en güçlü olanı yine serum sistatin-C ile CrCl arasındaki negatif yönde bulunan korelasyondur ($r=-0,840$ ve $p<0,001$). Serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH arasında negatif yönlü bir korelasyon saptandı ($r=-0,660$ ve $p=0,001$). Serum sistatin-C düzeyi ile serum Cr düzeyi arasında da oldukça zayıf düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon mevcuttu ($r=0,565$ ve $p=0,050$).

Kontrol grubunda da serum sistatin-C düzeyi ile CrCl, Schwartz'a göre GFH ve serum Cr düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Bu grupta serum sistatin-C düzeyi ile CrCl ve Schwartz'a göre GFH'ları arasında diğer iki gruba kıyasla daha zayıf düzeyde negatif korelasyonlar saptandı (sırasıyla $r=-0,767$ ve $p<0,001$, $r=-0,520$ ve $p=0,002$).

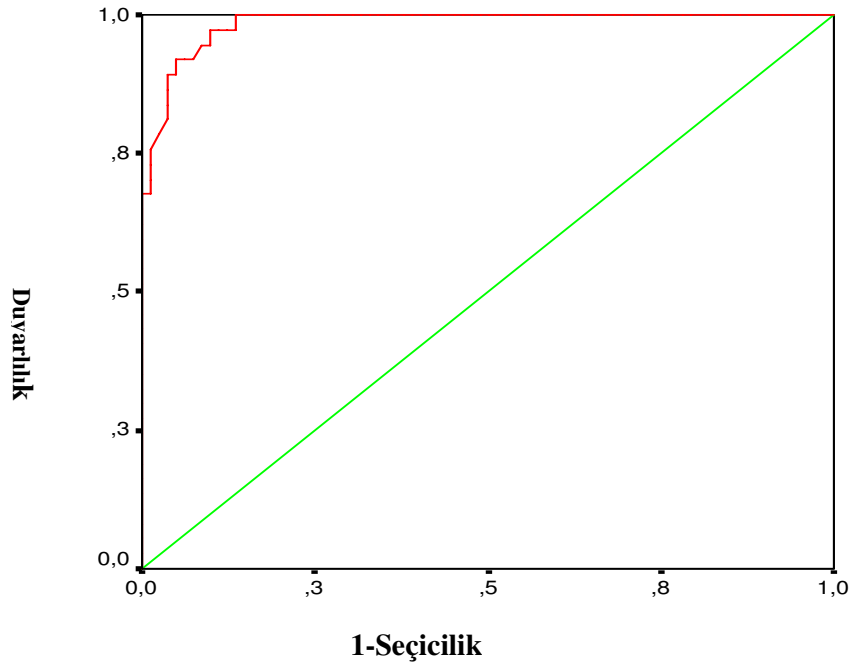
GFH normal bulunan hastaların tamamının (%100) Schwartz'a göre GFH'ları, serum sistatin-C ve Cr düzeyleri normal sınırlarda bulundu. Ayrıca, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde CrCl'ne göre GFH düşük bulunan 37 hastanın 15'inin (%40,5) serum sistatin-C düzeyi ve 11'inin (%29,7) serum Cr düzeyi yüksek iken, 15'inin (%40,5) Schwartz'a göre GFH düşük bulundu ($p<0,001$).

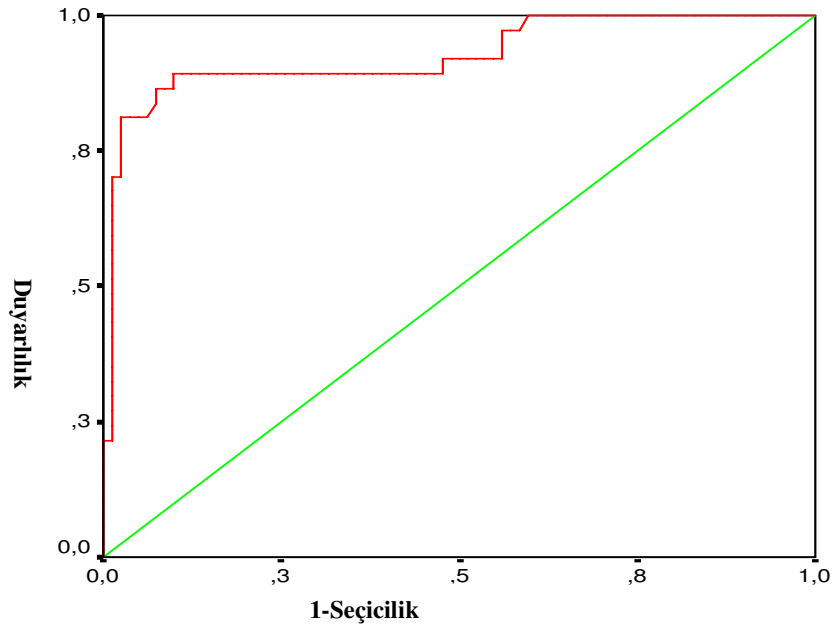
Hasta ve kontrol gruplarında CrCl'ne göre GFH ölçümü esas alındığında, glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın saptanmasında serum sistatin-C ve Cr düzeyleri ile Schwartz'a göre GFH'nın tanısal etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi yapıldı (Tablo-XXXII ve Şekil-12 a,b,c).

Tablo-XXXII: Hasta ve Kontrol Gruplarındaki ROC Analiz Sonuçları

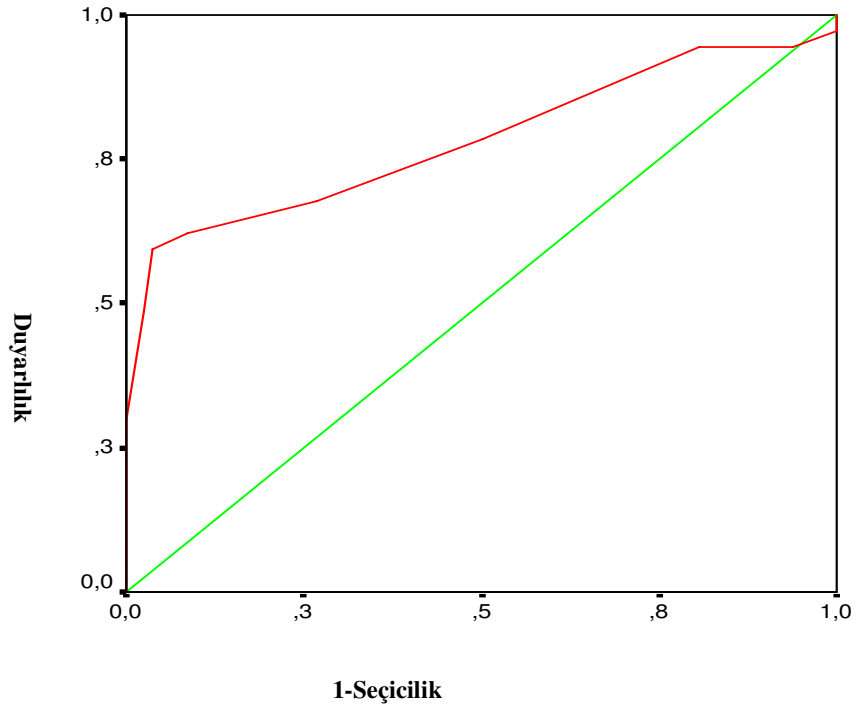
	<i>Eğri Altında</i>	<i>Standart</i>	<i>Güvenilirlik</i>	<i>Kesim</i>	<i>Duyarluluk</i>	<i>Seçicilik</i>	<i>p</i>
	<i>Kalan Alan</i>	<i>Hata</i>	<i>Aralığı (%95)</i>	<i>Noktası</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	
Serum sistatin-C (mg/L)	0,985	0,008	0,970-1,000	0,865	97,3	90,2	0,039
Schwartz							
Klirensi	0,926	0,030	0,868-0,984	106,6	90,2	89,2	0,041
(ml/dk/1.73 m²)							
Serum Cr							
(mg/dl)	0,783	0,053	0,769-0,886	0,95	59,5	96,3	0,008

(CrCl ölçümüne göre kesim noktası GFH'nın < 80 ml/dk/1.73m², p: CrCl'ne göre karşılaştırma değerleri)

**Şekil-12a: CrCl ile sistatin-C arasındaki ROC Eğrisi**



Şekil-12b: CrCI ile Schwartz'a göre GFH arasındaki ROC Eğrisi



Şekil-12c: CrCI ile serum Cr düzeyi arasındaki ROC Eğrisi

Bu sonuçlara paralel olarak CrCl ile serum Cr düzeyi arasında tanısal etkinlik yönünden istatistiksel olarak oldukça güçlü bir anlamlı farklılık mevcut iken, serum sistatin-C ve Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında istatistiksel olarak oldukça zayıf düzeyde anlamlı farklılıklar mevcuttu (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,039$ ve $p=0,041$). Ayrıca, serum Cr ile sistatin-C arasında tanısal etkinlik açısından oldukça güçlü bir istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterildi ($p<0,001$). Ancak, sistatin-C ile Schwartz arasında tanısal doğruluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,581$).

TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tedavi edilen hastaların yaşam sürelerinin uzaması uzun dönemde ortaya çıkabilecek fiziksel ve psikososyal yan etkilerin sıklığını artırmaktadır. Geç dönemde görülen en önemli ve en sık yan etkilerden birisi de nefrotoksisitedir. Bu hastalarda kanserin kendisi ya da tedavisinde uygulanan KT, RT, cerrahi ve destek tedaviler nefrotoksisite gelişimine neden olabilmektedir (2,25,132,150). Her ne kadar çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tedavi edilen çocuklarda gelişen nefrotoksisite akut ve geri dönüşümlü olsa da kronik ve geri dönüşümsüz olma potansiyeli de bulunmaktadır (91,129,131). Geç dönem nefrotoksisite kliniği subklinik renal bozukluktan hayatı tehdit edecek boyutlara kadar değişik bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır (88,150). Bizde bu çalışmada, kliniğimizde çocukluk çağı kanserleri nedeniyle nefrotoksik etkileri iyi bilinen ifosfamid, sisplatin, karboplatin ya da metotreksat gibi kemoterapötik ilaçları alan hastalarımızda geç dönem nefrotoksisite bulgularını araştırdık.

Nefrotoksisitenin belirlenmesi amacıyla düzenlenen araştırma protokolünde tüm hastalarda incelenen altı parametre (GFH, Tmp/GFH, serum Ca^{++} , Mg^{++} , PO_4^- ve HCO_3^-) kullanıldı. Literatürde, bu araştırma protokolüne göre geç dönem nefrotoksisitenin incelendiği dört çalışma bulunmaktadır (95,98,148,149). Skinner ve arkadaşları (149) ifosfamid ve sisplatin alan 148 çocuğu inceledikleri çalışmalarında hastaların %50'sinde hafif, %20'sinde orta ve %8'inde şiddetli nefrotoksisite saptamışlardır. Lee ve arkadaşları (95) da ifosfamid ve sisplatin almış 62 çocuğu kapsayan çalışmalarında hastaların %21'inde hafif ve %11,3'ünde şiddetli nefrotoksisite saptamışlardır. Loebstein ve arkadaşları (98) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise ifosfamid ve sisplatin tedavisi almış 174 hastanın %23'ünde hafif, %16'sında orta ve %16'sında şiddetli nefrotoksisite saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada bu ilaçlar ile birlikte metotreksat kullanımının geç dönem nefrotoksisite gelişiminde risk faktörü

olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar nefrotoksisite gelişiminde önceden ve/veya eş zamanlı sisplatin kullanımı ile toplam kümülatif ifosfamid dozunun birer önemli risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bizde çalışmamızda daha önceki çalışma sonuçlarına benzer şekilde 36 (%55,4) hastada hafif, üç (%4,6) hastada ise orta şiddetli nefrotoksisite saptadık. Grup I'deki hastalarımızda nefrotoksisite sıklığı anlamlı olacak şekilde diğer iki gruba göre düşük bulundu. Bu durumun da grup I hastalarının diğer iki gruba göre daha düşük kümülatif metotreksat dozu (ortanca doz 15 gr/m²) ve ifosfamid dozu (ortanca doz 8 gr/m²) içeren KT protokolleri ile tedavi edilmelerinden kaynaklandığı düşünüldü.

Nefrotoksisite şiddeti yönünden hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilemedi. Fakat, orta şiddetli nefrotoksisite saptanan hastaların tamamı grup III'te bulunuyordu. Bunlar da relaps HL, relaps Wilm's tümörü ve evre IV nöroblastomu olan hastalardı ve yüksek kümülatif ifosfamid dozu (ortanca doz 35 gr/m²) ile birlikte platinyum bileşiklerini (sisplatin:560 mg/m², karboplatin:1766 mg/m²) içeren KT protokolleri almışlardı.

Ayrıca hasta grupları glomerüler, proksimal ve distal tübüler toksisite yönünden incelendiğinde grup III hastalarının diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde toksisiteye daha sık olarak maruz kaldığı gösterildi. Grup III'te bulunan hastalar yüksek ortanca kümülatif ifosfamid (27 gr/m²) ile platinyum bileşikleri (sisplatin 480 mg/m², karboplatin 1200 mg/m²) ve/veya metotreksat (100 gr/m²) tedavisi almıştı. Aynı zamanda bu gruptaki hastaların almış oldukları ortanca kümülatif metotreksat ve ifosfamid dozu grup I'e göre yüksekti. Grup II hastaları ise grup III hastalarına benzer düzeyde ortanca kümülatif sisplatin (490 mg/m²) ve karboplatin (1000 mg/m²) dozu almıştı. Ancak, grup II'ye göre grup III'te daha sık nefrotoksisite gelişmesinin olası nedeni bu hastaların platinyum bileşikleri ile birlikte yüksek doz ifosfamid tedavisi almış olmaları idi. Bu da literatürde(95,97,98,128,129,150) belirtildiği

gibi ifosfamid ile birlikte platinyum bileşiklerinin kullanımının nefrotoksisite gelişimi için bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Kümülatif ilaç dozlarının nefrotoksisite gelişimi üzerine etkileri incelendiğinde sadece ifosfamid dozu ile nefrotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir bağlantı gösterildi. Nefrotoksisite saptanmayan hastalar 8 gr/m^2 ortanca kümülatif ifosfamid dozu almış iken, nefrotoksisite saptanan hastalar 20 gr/m^2 ortanca kümülatif ifosfamid dozu almıştı ve ortanca kümülatif ifosfamid dozu yönünden bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu. Literatürde nefrotoksisite gelişimi için tam olarak belirlenebilmiş bir kümülatif ifosfamid dozu bulunmamaktadır (4,95,97,150) Yapılan farklı çalışmalarda hastaların nefrotoksisite gelişimi için sahip olduğu diğer risk faktörlerinin varlığı güvenilir dozun tespitini etkilemektedir (4). Rossi ve arkadaşları (128) ifosfamid, sisplatin ve metotreksat tedavisi almış 120 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 470 mg/m^2 sisplatin ile birlikte 24 gr/m^2 ifosfamid verildiğinde nefrotoksisitenin gelişebileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da nefrotoksisite saptanan hastalara Rossi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucuna benzer şekilde ifosfamid 20 gr/m^2 ortanca kümülatif dozunda ve sisplatin 578 mg/m^2 ortanca kümülatif dozunda uygulanmıştı.

Nefrotoksisite gelişimi için RT ve nefrektominin de bir risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (126,128,174). RT ya da nefrektomi sonrasında gelişen nefron kaybına bağlı olarak bir sağlam nefron birimi üzerine düşen yük miktarının artması nefrotoksisite gelişme riskini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda nefrotoksisite gelişimi üzerine RT'nin sınırdaki etkisi gözlenirken, nefrektominin anlamlı bir etkisi gösterilemedi. Bu sonucun da nefrektomi yapılmış ya da RT almış hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Nefrotoksisite gelişiminde tanı yaşı ve diğer nefrotoksik ilaç kullanımlarının (amikasin, vankomisin, amfoteresin-B, asiklovir) bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (98,140,157,158). Ancak bu çalışmada nefrotoksisite gelişiminde tanı yaşının ve diğer nefrotoksik ilaç kullanımlarının anlamlı bir etkisi saptanamadı.

Ancak, bizim çalışmamızda nefrotoksisite ile tedavi sonrası geçen süre arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Nefrotoksisite saptanan 39 hastada çalışma anına kadar geçen ortalama süre 10,25 ay iken, nefrotoksisite saptanmayan 26 hastada çalışma anına kadar geçen ortalama süre 26,5 ay olarak bulundu. Bizim çalışmamızın kesitsel olması nefrotoksisite sıklığının zamanla azaldığı ya da mevcut nefrotoksisitenin düzeldiği gibi bir sonucun çıkarılmasını olası kılmamaktadır. Buna karşın geç dönemde nefrotoksisitenin daha az görülmesi bir kısım bozukluklarda düzelme olabileceğini düşündürülebilir. Bunun belirlenebilmesi için gelecekte prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Ifosfamid kullanımı sonrasında kronik glomerüler fonksiyon bozukluğu %6,3-45 oranında gelişmektedir (13,88,98,127,129,150). Glomerüler toksisite gelişen hastaların büyük bir kısmında aynı zamanda proksimal tübüler toksisite de görülmektedir (52,95,98,149,150). Bizim çalışmamızda da glomeruler toksisite bulunan hastaların %66,7'sinde anlamlı olacak şekilde proksimal tübüler toksisite saptandı.

Skinner ve arkadaşları (149) ifosfamid tedavisi almış 148 hastanın %41,2'sinde, Arndt ve arkadaşları (12) 18 hastanın %30'unda ve Ashraf ve arkadaşları (13) 20 hastanın %33'ün de glomerüler toksisite geliştiğini göstermişlerdir. Ayrıca yapılan çalışmalarda ifosfamid ile sisplatinin birlikte kullanıldığı hastalarda toksisite sıklığının ve şiddetinin arttığı belirlenmiştir (95,97,127,129). Bu sinerjistik etkinin oluşmasında esas olan patoloji önceden sisplatin uygulanmasına bağlı gelişen GFH'daki azalmanın ifosfamid ve onun toksik metabolitlerinin klirensini azaltarak toksisiteye maruziyet süresini artırmasıdır (95,97,150).

Sisplatin kullanımına bağılı olarak da glomerüler fonksiyon bozukluğu sıklıkla gelişebilmektedir.(44,50,88,175) Brillet ve arkadaşları (35) sisplatin tedavisi alan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında hastaların %23'ünde glomerüler toksisite saptamışlardır. Ortalama 500 mg/m² sisplatin tedavisi uygulanmış 40 çocuğun glomerüler fonksiyonlarının prospektif olarak 4 yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, tedavi bitiminde hastaların %55'inde glomerüler fonksiyon bozukluğu saptanmış ve dört yıllık takip sonunda bu hastaların hepsinde glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın (<80 ml/dk/1.73m²) devam ettiği gösterilmiştir (37). Yine bir diğer çalışmada Skinner ve arkadaşları (148) ortalama 568 mg/m² dozunda sisplatin tedavisi alan 35 çocuğun %58'inde glomerüler fonksiyon bozukluğu geliştiğini saptamışlardır. Sisplatine göre karboplatin kullanımı sonrasında daha az sıklıkla glomerüler hasar gelişmektedir. Karboplatin tedavisi almış 23 çocuğun glomerüler fonksiyonlarının tedaviden sonraki ortalama 2 yıl boyunca incelendiği bir çalışma hastaların tedavi öncesine göre GFH'larının (ortalama 22 ml/dk/1.73 m²) anlamlı düzeyde düştüğünü saptamıştır (58). Metotreksat kullanımı sonrasında da akut dönemde belirgin bir şekilde glomerüler toksisite geliştiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (132,163,169,171). Arndt ve arkadaşları (12) ifosfamid, sisplatin ve metotreksat tedavisi almış 24 osteosarkomlu çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %41,6'sında GFH'nın bozulduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışma anındaki ortalama GFH düzeyi tedavi öncesine göre ortalama 18 ml/dk/1.73 m² azalmıştı. Bununla birlikte 18 (%27,7) hastanın çalışma anında CrCl'ne göre GFH 80 ml/dk/1.73 m²'nin altında saptandı. Bunların 10'u (%55,5) grup III, altısı (%33,3) grup II ve ikisi (%11,1) grup I hastasıydı ve grup III'te ki düşük GFH sahip hasta sayısı grup I'e göre anlamlı oranda fazla bulundu. Aynı zamanda GFH 60 ml/dk/1.73 m²'nin altında bulunan yedi hastanın hiçbirisi grup I hastası değildi ve grup I'deki ortalama GFH düzeyi grup III'e göre anlamlı düzeyde

yüksek bulundu. Glomerüler toksisitenin grup I'de daha az görülmesi bu gruptaki hastaların almış oldukları nefrotoksik ilaç kombinasyonuna ve düşük kümülatif ilaç dozlarına bağlandı.

Grup III'deki 10 hastada GFH düşüktü ve bunların altısının GFH düzeyi $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ 'nin altında bulundu. Bu gruptaki hastalarda GFH'ndaki bozukluğun şiddeti ve sıklığının fazla olmasının nedeni bu hastaların diğer gruplardaki hastalara göre yüksek doz ifosfamid ve sisplatin tedavisi almış olması olarak yorumlandı. Bu sonuca benzer şekilde literatürde bulunan çalışmalarda, ortalama ifosfamid dozunun nefrotoksisite gelişimi için önemli bir faktör olduğu ve birlikte sisplatin ya da karboplatin kullanımının da nefrotoksisite gelişimini artırdığı gösterilmiştir (95,98,128,129,150).

Asharf ve arkadaşlarının (13) 20 çocukta geç dönem nefrotoksisiteyi inceledikleri çalışmada, yedi hastanın GFH'nın düşük bulunmasına karşın hastaların serum Cr düzeylerinin anormallik göstermemesi glomerüler fonksiyonların takibinde serum Cr düzeyinin yeterli olmadığını desteklemektedir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama serum Cr düzeyleri tedavi öncesi $0,60 \pm 0,17 \text{ mg/dl}$ ve çalışma anında $0,71 \pm 0,18 \text{ mg/dl}$ olarak bulundu. Çalışma anındaki ortalama serum Cr düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde yükseklik gösterdi. Ancak, Asharf ve arkadaşlarının (13) sonuçlarını destekler biçimde bizim çalışmamızda da sadece iki (%3,1) hastanın serum Cr düzeyleri normal referans değerlerinden yüksek bulundu.

Ayrıca, glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan serum sistatin-C düzeyi dört (%6,2) hastada normal referans değerlerine göre yüksek bulundu. Bununla birlikte iki hastanın da Schwartz'a göre GFH ($<80 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) düşük bulundu. Serum sistatin-C ve Cr düzeylerinde yükseklik saptanan hastalarla, Schwartz'a göre GFH'nda düşüklük saptanan hastaların tamamında aynı zamanda CrCl'ne göre GFH'da düşüktü. Hasta grupları arasında CrCl'ne göre saptanan glomerüler toksisite farklılığını destekler şekilde

ortalama Schwartz'a göre GFH grup I' de diğer gruplara göre, ortalama serum sistatin-C düzeyi de grup III'te grup I'e göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Aynı zamanda glomerüler toksisitenin en sık ve en şiddetli saptandığı grup III'teki 16 (%72,7) hastada serum Cr düzeyi tedavi öncesi değerlerine anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Proksimal tübül hasarı en sık saptanan nefrotoksisite bulgusu idi ve toplam 30 (%46,1) hastada saptandı. Bu hastaların 24'ünde hafif, üçünde orta ve üçünde de şiddetli proksimal tübüler toksisite gelişmişti. Orta ya da şiddetli proksimal tübüler toksisite saptanan hastaların beşi (%83) grup III'de bulunuyordu. Bu bulgular da Nougera ve arkadaşlarının (110) ifosfamid, sisplatin ve metotreksat tedavisi olan 18 çocuk hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmanın sonuçlarına uygunluk göstermekteydi.

İfosfamide bağlı gelişen en sık nefrotoksisite bulgusunun proksimal tübüler toksisite olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (91,95,98,131,149). Proksimal tübüler toksisite hafif subklinik tübüler toksisiteden, Fankoni sendromu, hipofosfatemik rikets ya da proksimal RTA'un geliştiği aşikar klinik bulgulara kadar geniş bir klinik yelpazede gözlenmektedir (145,150). Çalışmalarda kullanılan parametrelerin hasarı göstermedeki duyarlılığına bağlı olarak proksimal tübüler toksisite sıklığı %1,4-90 arasında saptanmıştır (150). Skinner ve arkadaşlarının (149) tedavileri tamamlanmış 148 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada geç dönem subklinik proksimal toksisite sıklığı %90 oranında bulunmuştur. Ayrıca, proksimal tübüler toksisiteye bağlı gelişen Fankoni sendromu, hipofosfatemik rikets ya da proksimal RTA sıklığı bazı çalışmalarda %25'e varan oranlarda saptanmıştır (13,52,131,146).

Yapılan çalışmalarda en sık gözlenen proksimal tübüler toksisite bulgularından birisi de Tmp/GFH'de azalma ve buna ikincil olarak gelişen hipofosfatemidir (95,98,131,150). Bizim çalışmamızda en sık proksimal tübüler toksisite bulgusu olarak 26 (%40) hastada Tmp/GFH'de azalma ve 21 (%32) hastada hipofosfatemi saptandı. Bizim sonuçlarımıza

benzer şekilde Rossi ve arkadaşları da (128) ifosfamid, sisplatin ve metotreksat tedavileri almış toplam 120 çocuk hastada proksimal tübüler toksisite bulgusu olarak hastaların %38,3'ünde Tmp/GFH'de azalma ve %36,7'sinde hipofosfatemi saptamışlardır. Aynı zamanda hipofosfatemi gelişimi ile azalmış Tmp/GFH arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da hipofosfatemi ile Tmp/GFH arasında kuvvetli bir korelasyon saptandı ve hipofosfatemi saptanan 21 hastanın 18'inde (%86) Tmp/GFH anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ayrıca, hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama Tmp/GFH anlamlı düzeyde düşük bulundu ve bu durumda nefrotoksik ilaç kullanımının belirli bir düzeyde hastaları etkilediğini göstermekte idi. Bizim sonucumuza benzer şekilde Nougera ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada da ortalama Tmp/GFH hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Grup I hastalarında, Tmp/GFH'deki bozulmanın şiddeti diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Grup II ve III'deki hastalar yüksek doz ifosfamid, sisplatin ve/veya karboplatin tedavisi almışlardı. Tedavide kullanılan ifosfamid dozu ile azalmış Tmp/GFH arasındaki kuvvetli ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiş idi (98,128,146). Karboplatinin, sisplatine göre daha düşük oranda tübülopati yapma riski bilinmekle birlikte bazı çalışmalar karboplatinin ifosfamide ya da sisplatine bağlı gelişebilecek tübülopati riskini artırdığını göstermiştir (37,65,80,81,88). Bu sonuçlarla birlikte grup I hastalarının geç dönem tübüler toksisite etkisi zayıf olan metotreksat tedavisi ile birlikte düşük doz ifosfamid tedavisi almış olmaları bizim çalışmamızda gözlenen bu gruplar arası farklılığı açıklayabilir.

Rossi ve arkadaşlarının (128) yaptığı çalışma, Tmp/GFH'deki düşüklük ile nefrotoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun varlığını gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da nefrotoksisite gelişen hastaların %66,6'sında anlamlı olarak Tmp/GFH'de düşüklük saptanmıştır.

Hipofosfatemi şiddeti yirmi hastada hafif ya da orta düzeyde bulundu. Sadece grup III'te bulunan ve tedavi sırasında akut tübüler fonksiyon bozukluğu gelişmiş bir hastada şiddetli düzeyde (evre IV) hipofosfatemi saptandı. Bu hastanın aynı zamanda Tmp/GFH'de şiddetli düzeyde (evre IV) bozuktu ve orta şiddetli nefrotoksisiteye sahip idi.

FeNa^+ , K^+ ve Cl^- düzeyleri proksimal tübüler hasarın gösterilmesinde duyarlılığı ve seçiciliği iyi olan testler değildir (128,129,149) Bu elektrolitlerin idrar ile atılım oranları, vücuda alınan düzeylerine ve vücuttan başka yollar ile atılım oranlarına bağlı olarak değişebilmektedir. Ancak, diğer proksimal tübül anormallikleri ile birlikte bulunduklarında tanısal açıdan anlam kazanabilirler (127,128,150). Bizim çalışmamızda yedi (%10,7) hastanın FeCl^- , yedi (%10,7) hastanın FeNa^+ ve beş (%7,7) hastanın da FeK^+ düzeyleri artmış olarak bulundu. FeK^+ düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış iken, FeNa^+ ve Cl^- düzeyleri bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu. Ayrıca, idrar FeNa^+ ve K^+ düzeyleri grup II ve III'de grup I'e göre anlamlı düzeyde yüksek idi.

Anormal FeNa^+ düzeyi olan hastaların üçü grup III, üçü grup II, biri grup I'de, anormal FeK^+ düzeyi olanların üçü grup III, ikisi grup II'de ve anormal FeCl^- düzeyi olanları dördü grup III ve üçü de grup II hastası idi. Gruplar arasında bu üç parametre açısından anlamlı bir farklılık bulunmasa da grup II ve III'teki hasta sayısı anlamlı düzeyde fazla idi. Bu bulgulara uygunluk gösterecek şekilde hafif düzeyde hipokalemi saptanan üç (%4,6) hasta ile hiponatremi saptanan iki (%3,1) hastanın da FeNa^+ ve K^+ düzeyleri yüksek idi. Ayrıca, bu beş hastanın serum PO_4^- düzeyinde ve Tmp/GFH'de düşüklük mevcuttu ve tamamı grup III hastası idi. Bu sonuçlarda bizim çalışmamızda saptanan FeNa^+ , K^+ , Cl^- düzeylerindeki artışın proksimal tübüler toksisiteye bağlı geliştiğini desteklemektedir. Fankoni sendromu ve generalize proksimal tübülopati yönünden bu çalışmada idrar HCO_3^- ve aminoasit atılım

düzeyleri incelenmemiş olmakla birlikte, hastaların hiçbirinde glikozüri gösterilememesi hastalarımızda bu klinik bulguların olmadığını desteklemektedir.

B₂-MG ve α_1 -MG gibi düşük molekül ağırlığına sahip proteinler serbestçe glomerüllerden geçebilme özelliğine sahiptir. Serbestçe ultrafiltrata geçen bu proteinlerin %99,9'una yakın kısmı proksimal tubül hücreleri tarafından reabsorbe edilmekte ve çok az miktarı da idrar ile atılmaktadır. Birçok çalışmada erken proksimal tubül hasarının oldukça duyarlı bir göstergesi olarak idrar B₂-MG ve α_1 -MG düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (48,115,135,151). Aynı zamanda ilerleyici proksimal tubüler toksisite geliştirme potansiyeline sahip oldukları iyi bilinen sistotoksik (ifosfamid, sisplatin, karboplatin ve metotreksat) ilaçların kullanımı sonrasında gelişebilecek subklinik proksimal tubüler toksisitenin saptanmasında yüksek duyarlılığa sahip oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (14,37,52,63,121,150,158). Lee ve arkadaşları (95), ifosfamid ve sisplatin tedavisi alan 62 çocukta geç dönem proksimal tubüler toksisitenin bir bulgusu olarak nefrotoksisite saptadıkları %32,3 hastanın tamamında idrar B₂-MG düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Skinner ve arkadaşları (144) da yaptıkları çalışmalarında nefrotoksisite gelişmiş hastaların tamamında idrar B₂-MG düzeyinin arttığını saptamışlardır. Yine Skinner ve arkadaşları (148) sisplatin almış çocuklarda proksimal tubuler toksisite gelişmiş 11 hastanın 10'unda idrar B₂-MG düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmalar da, erken dönem proksimal tubüler toksisitenin belirlenmesinde artmış idrar B₂-MG düzeyinin duyarlı olduğunu göstermektedir. İfosfamid, sisplatin veya karboplatin tedavisi almış kanserli çocuklar üzerinde yapılan farklı üç çalışmada erken proksimal tubül toksisitesinin bir göstergesi olarak hastaların sırasıyla %48'inde, %84'inde, %26'sında idrar α_1 -MG düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır (13,104,127).

Bizim çalışmamızda da hasta grubundaki 18 (%27,7) hastanın idrar B₂-MG düzeyi ve 11 (%16,9) hastanın da idrar α_1 -MG düzeyi yüksek bulundu. Aynı zamanda hasta grubunun idrar B₂-MG ve α_1 -MG düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yükseklik gösteriyordu. Ayrıca, idrar B₂-MG ve α_1 -MG düzeylerinde artış saptanan hastaların büyük bir kısmında anlamlı şekilde proksimal tübüler toksisite mevcuttu. Bu bulgularımızda daha önceki çalışma sonuçlarına benzer şekilde idrar B₂-MG ve α_1 -MG düzeylerinin proksimal tübüler toksisitenin saptanmasında oldukça duyarlı bir test olduğunu desteklemektedir.

Hasta grupları arasındaki proksimal tübüler toksisite farklılığını yansıtacak şekilde grup III'ün ortalama idrar B₂-MG ve α_1 -MG düzeyleri diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ayrıca, idrar B₂-MG düzeyinde yükseklik saptanan 18 hastanın 11'i, α_1 -MG düzeyinde yükseklik saptanan 11 hastanın 9'u grup III'te bulunuyordu. Bu sonuçlarda Lee ve arkadaşlarının (95) çalışmalarında buldukları sonuçlara benzerlik gösteriyordu. Onlar çalışmalarında artmış idrar B₂-MG düzeylerinin ifosfamid tedavisi alanlarda sisplatin alan hastalara göre daha uzun süre yüksek olarak kalabileceğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da yüksek doz ifosfamid tedavi alan hastalarda (grup III) idrar B₂-MG düzeylerindeki artış sıklığı daha fazla bulundu.

Sitotoksik ilaçların kullanımına bağlı olarak proksimal ve glomerüler hasarlara kıyasla daha az sıklıkla distal tübüler hasar da gelişmektedir (132,150). Distal tübüler toksisitenin bulgusu olarak hastalarda idrar asidifikasyon ve konsantrasyon yeteneğinde zayıflama görülebilir (14,129,145,150). Ancak bu anormallikler subklinik distal tübüler toksisitenin saptanması için nispeten daha az özgündür. Asit yükleme ve su kısıtlama gibi dinamik fonksiyon testleri ise sahip oldukları önemli yan etkilerden dolayı çalışmalarda sıklıkla tercih edilen yöntemler değildir (144,148). Biz de çalışmamızda distal tübüler toksisitenin saptanması amacıyla idrar asidifikasyon ve konsantrasyon yeteneğini inceledik ve hastaların

sekizinde (%12,3) idrar asidifikasyon, beşinde (%7,7) idrar konsantrasyon yeteneğinde zayıflama saptadık. Bu iki parametre yönünden anormallik saptanan hastalar arasında anlamlı bir birliktelik yoktu. Sadece grup III'te orta şiddetli nefrotoksisite saptanan bir hastanın hem asidifikasyon hem de konsantrasyon yeteneğinde zayıflama mevcuttu.

Sisplatin ve karboplatin kullanımına bağlı olarak gelişen tubüler hasarın en sık gözlenen bulgusu FeMg^{++} düzeyindeki artış ve beraberinde görülen hipomagnezemi (50,58,73,88,148). Yapılan çalışmalar hipomagnezeminin daha çok akut dönemde ve esas olarak sisplatine bağlı geliştiğini gösterse de literatürde hipomagnezeminin geç dönemde de devam ettiğini gösteren çalışmalara sıklıkla rastlanmaktadır (73,148). Brock ve arkadaşları (73) sisplatin tedavisi almış 21 hastanın altısında (%28,5) tedaviden ortalama 30 ay (18 ay-7yıl) sonra hipomagnezeminin devam ettiğini göstermişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde Biancetti ve arkadaşları (26) sisplatin tedavisinden 4-43 ay geçtikten sonra hastaların %75'inde, Arcieta ve arkadaşları (10) sisplatin tedavisinden ortalama 2.3 yıl geçtikten sonra hastaların %30'unda hipomagnezeminin kalıcı olarak devam ettiğini göstermişlerdir. Karboplatin sonrasında da daha az sıklıkla idrar FeMg^{++} düzeyinde artma ve hipomagnezemi gözlenmektedir (72,80). Hipomagnezemi gelişiminde altta yatan en muhtemel olasılık magnezyum homeostazını sağlayan moleküler uyaranların bulunduğu distal tübül hasarıdır (73).

Ifosfamide bağlı gelişen tubüler hasarın sonucunda baskın tablo olmamakla birlikte FeMg^{++} düzeylerinde artış ve hipomagnezemi de görülmektedir. Bu durum özellikle sisplatin ile birlikte tedavi edilen hastalarda daha belirgindir (150). Langer ve arkadaşları (91), ortalama 360 mg/m^2 dozunda sisplatin ve/veya 24 gr/m^2 dozunda ifosfamid tedavisi almış 230 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada birlikte tedavi alanlarda daha belirgin düzeyde hipomagnezemi geliştiğini göstermişlerdir. Loebstein ve arkadaşları (98) ifosfamid ve/veya

sisplatin tedavisi almış 174 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada nefrotoksisite saptanan hastaların %62'sinde hipomagnezemi geliştiğini saptamışlardır. Aynı şekilde Nougera ve arkadaşları da (110) ifosfamid, sispaltin ve metotreksat tedavisi olan 18 çocuktan oluşan hasta grubunda kontrol grubuna göre idrar FeMg^{++} düzeyinin arttığını ve bu hastalardan dördünde (%22,2) de hipomagnezemi geliştiğini saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda sispaltin tedavisi alan hastalarda almayan hastalara göre hipomagnezemi varlığı anlamlı düzeyde sık bulundu. Hipomagnezemi saptanan toplam 14 (%21,5) hastanın dokuzu grup II ve beşi de grup III hastasıydı. Bu hastaların tamamı ortanca kümülatif 572 mg/m^2 dozunda sispaltin ve üçü de sispaltin ile birlikte ortanca kümülatif 766 mg/m^2 dozunda karboplatin tedavisi almıştı. Ayrıca, grup III'teki beş hasta da ortanca kümülatif 22 gr/m^2 dozunda ifosfamid tedavisi almıştı. KT protokollerinde platinyum bileşikleri bulunmayan grup I hastalarının hiçbirinde hipomagnezemi saptanmadı. Ayrıca, bu klinik görünümü destekleyici şekilde ortalama serum Mg^{++} düzeyi grup II'deki hastalarda grup I'e göre anlamlı düzeyde düşük saptandı. Bununla birlikte hipomagnezemi sıklığı nefrotoksisite gelişen hastalarda nefrotoksisite gelişmeyen hastalara göre anlamlı düzeyde fazla bulundu.

Nougera ve arkadaşlarının (110) çalışmalarını destekler şekilde ortalama FeMg^{++} düzeyleri hasta grubumuzda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Artmış FeMg^{++} düzeyi saptanan altı (%9,2) hastanın tamamında hipomagnezemi mevcuttu. Bu durumda Skinner ve arkadaşlarının (148) çalışmasında gösterildiği gibi artmış FeMg^{++} düzeyi ile hipomagnezemi arasındaki kuvvetli ilişkiyi desteklemektedir. Artmış FeMg^{++} düzeyi saptanan hastaların gruplar arası dağılımı da hipomagnezemi saptanan hastalara paralellik gösteriyordu ve dördü grup II, ikisi de grup III hastasıydı. Bizim çalışmamızdaki artmış

FeMg^{++} düzeyi ve bununla kuvvetli birliktelik gösteren hipomagnezemi varlığı özellikle sisplatinin tübüler Mg^{++} homeostazı üzerine yaptığı hasarın kalıcı olduğunu desteklemektedir.

Hiperkalsiüri ve hipokalsemi de başta sisplatin ve ifosfamid olmak üzere sitotoksik ilaçların kullanımı sonrasında gelişen tübüler toksisitenin bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. İfosfamid tedavisi almış hastaları kapsayan bazı çalışmalarda geç dönem nefrotoksisite bulgusu olarak hastaların %20'sinde hiperkalsiüri saptanmıştır (14,52,110,129). Skinner ve arkadaşları (144) ifosfamid tedavisi alan çocukları kapsayan çalışmalarında nefrotoksisite gelişmiş 11 hastanın beşinde hipokalsemi saptamışlardır. Literatürde sisplatin tedavisi sonrası da hipokalsemi ve hiperkalsiürinin geliştiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (73,148).

Bizim çalışmamızdaki 12 (%18,4) hastada hiperkalsiüri saptandı ve bunların ikisinde (%3,1) aynı zamanda hipokalsemi mevcuttu. Hipokalsemisi olan hastalardan biri grup II'de, biri de grup III'te bulunuyordu. Grup II hastası sadece sisplatin tedavisi almışken, grup III hastası sisplatin ile birlikte ifosfamid tedavisi almıştı. Bu iki hastada hipokalsemi ile birlikte hipomagnezemi de mevcuttu. Yapılan çalışmalarda hipokalsemi tablosunun Ca^{++} desteğine rağmen devam etmesi ve hipomagnezemi ile birlikte bulunması, hipokalseminin hipomagnezemiye ikincil olarak geliştiğini düşündürmektedir. (73) Bizimde hipokalsemi saptadığımız iki hastada aynı zamanda hipomagnezeminin de bulunması bu düşüncüyü desteklemektedir.

İdrar NAG düzeyi de $\text{B}_2\text{-MG}$ ve $\alpha_1\text{-MG}$ 'e benzer şekilde subklinik tübüler hasarın gösterilmesinde oldukça duyarlı bir belirteçtir. NAG esas olarak proksimal tübül hücrelerine lokalize olan aynı zamanda distal tübül hücrelerinde de bulunan lizozomal bir enzimdir. İdrarda bulunan NAG düzeyinin %70'i proksimal %30'u distal tübül hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (48,142,143). Literatürde sitotoksik ilaç kullanımına bağlı gelişen akut subklinik tübüler hasarın gösterilmesinde oldukça duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar

bulunmaktadır (72,74,78,105). Geç dönem tubüler toksisiteyi belirlemedeki duyarlılığı konusunda literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Brillet ve arkadaşları (35) geç dönem tubüler toksisiteyi belirlemek amacıyla idrar NAG düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında, hastalarda tubüler toksisite varlığına karşın idrar NAG atılım düzeylerinin normal sınırlarda kaldığını saptamışlardır. Ayrıca, Rossi ve arkadaşları (127) geç dönem nefrotoksisitenin belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmada idrar NAG atılım düzeylerinin tubüler toksisitenin gösterilmesinde duyarlı bir test olmadığını saptamışlardır. Bazı çalışmalarda ise geç dönem tubüler hasarın bir göstergesi olarak idrar NAG düzeylerinde artış saptanmıştır (13,148).

Bizim alışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu arasında idrar NAG enzim aktivitesi yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sadece altı (%9,2) hastanın idrar NAG enzim aktivitesi normale göre hafif düzeyde artmıştı ve bu hastaların gruplar arası dağılımı homojenlik gösteriyordu. Aynı zamanda idrar NAG enzim aktivitesi nefrotoksisite gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Diğer tubüler toksisite bulgularının sık olarak görüldüğu hasta grubumuzda idrar NAG düzeylerinde anlamlı düzeyde artışın saptanamaması idrar NAG düzeyi ölçümünün geç dönem subklinik tubüler toksisitenin saptanmasında düşük duyarlılığa sahip olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlarımızda literatürdeki bazı çalışmaların sonuçlarına benzerlik göstermektedir (35,72,76,127).

Glomerüler ve tubüler toksisite bulguları zaman içerisinde düzelme gösterebilirken aynı zamanda kalıcı ve ilerleyici özellik de gösterebilmektedir (13,95,128,129,144,145). Glomerüler hasardaki ilerlemenin altında yatan olası nedenler birlikte bulunan kronik tubüler toksisite varlığı ve proteinüriye ikincil gelişen fibrozistir (51,144,150). Bizim alışmamızda da hastaların 19'unda (%29,3) proteinüri saptandı. Loebstein (98), Ashraf (13) ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda bizim sonuçlarımıza paralel olarak hastaların %37'sinde ve %40'ında

proteinüri saptamışlardır. Bu çalışmalarda aynı zamanda hastaların %41'inde ve %33'ünde nefrotoksisite geliştiği bildirilmişti. Bizim çalışmamızda da glomeruler toksisite gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde proteinürlü hasta sayısı fazlaydı. Proteinüri saptanan hastaların 12'sinde hafif, üçünde ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti ve bunların 10'u grup III'te, yedisi grup II'de ve ikisi de grup I'de bulunuyordu. Gruplar arası nefrotoksisite dağılımına benzerlik gösterecek şekilde grup I'deki hasta sayısı diğer iki gruba göre anlamlı şekilde düşük bulundu. Aynı zamanda hastaların 21'inde (%32,3) mikroalbüminüri saptandı ve bunların 15'inde (%56,3) hafif, 3'ünde (% 12,5) ise orta şiddetli nefrotoksisite gelişmişti. Bununla birlikte ortalama idrar mikroalbümin düzeyi grup I'de diğer iki gruba göre anlamlı oranda düşük bulundu. Proteinüri ile nefrotoksisite saptanan hastalar arasındaki kuvvetli ilişki, orta şiddetli üç hastada da proteinüri varlığının bulunması bizim çalışmamızdaki hastalarda da nefrotoksisite kliniğinin ilerleyici özellik gösterebileceğini desteklemektedir.

Bu çalışmada ayrıca serum sistatin-C düzeyinin glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesindeki tanısal etkinliği de incelendi. Çocukluk çağı solid tümörlü hastaların tedavisi sırasında ve sonrasında gelişebilecek akut ya da ilerleyici kronik renal fonksiyon bozukluklarının doğru bir şekilde izlemi hayati önem taşımaktadır (50,79,88,150).

Çocukluk çağında serum sistatin-C üzerine yapılan çalışmalarda erişkinlerdekine benzer şekilde çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bazı çalışmalarda serum sistatin-C düzeyinin serum Cr'ine göre tanısal bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmişse (156,173) de literatürdeki çalışmaların çoğu GFH değerlendirilmesinde serum sistatin-C düzeyinin tanısal doğruluğunun serum Cr'ine göre daha yüksek olduğunu desteklemektedir (31,60,62,79,87,173,178). Dharnirharka ve arkadaşlarının (53) 46 çalışmayı içeren meta-analiz çalışmasında da serum sistatin-C düzeyinin serum Cr'ine göre tanısal etkinliğinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Literatürde çocukluk çağı kanser hastalarında GFH'nın değerlendirilmesinde serum sistatin-C'nin tanısal etkinlik açısından incelendiği üç çalışma bulunmaktadır. Bardi ve arkadaşlarının (17) çocukluk çağı kanserleri nedeniyle tedavileri tamamlanmış 115 çocuk ve adölesan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, serum sistatin-C düzeyinin hem serum Cr düzeyi ile hem de Counahan'a göre GFH hesaplama yöntemiyle iyi bir korelasyonu olduğu gösterilmiştir.

Lankisch ve arkadaşlarının (92) çocukluk çağı kanserleri nedeniyle KT tedavisi alan 80 çocuk ve adölesan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise üç yaşın altında serum sistatin-C düzeyinin serum Cr'ine göre CrCI ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Al-Tonbary ve arkadaşları (8) ise çocukluk çağı kanser tanısı almış 34 hastanın tedavi öncesi ve sırasında renal fonksiyonları değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi süresinde CrCI'ne göre GFH azalan hastaların belirlenmesinde serum sistatin-C düzeyinin serum Cr'ine göre daha duyarlı olduğu saptamışlardır.

Kanserli hasta grubumuzda CrCI ile anlamlı düzeydeki en güçlü korelasyon serum sistatin-C düzeyi arasında saptandı. Ayrıca, serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında CrCI'ne göre daha zayıf düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon saptandı. Ancak, serum sistatin-C düzeyi ile serum Cr düzeyi arasında oldukça zayıf düzeyde pozitif korelasyon bulundu. Bu sonuçlarımızda Lankisch ve arkadaşlarının (92) üç yaş altındaki kanserli çocuk hasta grubunda buldukları sonuçlarını destekliyordu. Yine Bökenkamp ve arkadaşlarının (31) GFH'ları normal ya da bozuk olan toplam 184 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermekteydi. Bu çalışmada altın standart ölçüm metodu ile serum sistatin-C düzeyi ve Schwartz'a göre GFH ölçümü iyi bir korelasyona sahip bulunmuştur. Ancak, serum Cr düzeyi ile altın standart ölçüm metodu arasında bulunan korelasyonun ise zayıf düzeyde olduğunu saptamıştır. Helin ve arkadaşlarının (75) çocuk

hastalar üzerine yapmış oldukları çalışmanın sonuçları da yine bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasındaki tanı koydurucu etkinliğin değerlendirildiği ROC analizi sonucunda glomerüler fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısallıklerinin serum Cr düzeyine göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu. Bu sonuçta Al-Tonbary ve arkadaşlarının (8) yapmış olduğu çalışma sonuçlarını desteklemekteydi. Serum sistatin-C ile Schwartz'a göre GFH arasında tanı koydurucu etkinlik açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, GFH'ndaki düşüklüğün saptanmasında serum sistatin-C düzeyi kesim noktası olarak 0,877 mg/l alındığında %100 duyarlılığa ve %93,6 seçiciliğe sahip idi. Schwartz'a göre GFH ölçümünde ise kesim noktası olarak 106,7 ml/dk/1.73m² alındığında %77,8 duyarlılığa ve %91,5 seçiciliğe sahip idi. Bu sonuçlarda bize tanısallık açısından serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmasa da serum sistatin-C düzeyinin Schwartz'a göre GFH ölçümünden daha iyi bir tanısallık duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir.

Pozitif kontrol grubundaki 21 renal transplant hastasının glomerüler fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler arasında anlamlı düzeyde bulunan en güçlü korelasyon yine hasta grubunda olduğu gibi CrCl ile serum sistatin-C düzeyi arasında saptandı. Bununla birlikte serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında kanserli hasta grubuna göre daha zayıf düzeyde anlamlı bir negatif korelasyon bulundu. Bu grupta da serum sistatin-C düzeyi ile en zayıf düzeyde bulduğumuz korelasyon serum Cr düzeyi ile arasında bulunan korelasyondur. Önceki çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde (93,104,167) CrCl'ne göre GFH ölçümü esas alınarak diğer üç parametrenin korelasyonu karşılaştırıldığında her üç parametre arasında anlamlı bir farklılık gösterilemedi.

Kontrol grubunda incelenen 33 hastanın da ($>80\text{ml/dk/1.73m}^2$) CrCI'ne GFH normal sınırlar içerisinde bulundu ve aynı zamanda hepsinin serum sistatin-C, serum Cr düzeyleri ile Schwartz'a göre GFH ölçümleri normal sınırlarda idi. Bu grupta da en iyi korelasyon serum sistatin-C düzeyi ile CrCI arasında bulundu. Aynı zamanda serum sistatin-C ile Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında da anlamlı, ancak daha zayıf düzeyde negatif bir korelasyon saptandı. Serum Cr düzeyi ile sistatin-C düzeyi arasında daha zayıf bir düzeyde pozitif bir korelasyon bulundu.

Bu çalışmada pozitif kontrol ve hasta grubundaki olguların 37'sinin (%43) CrCI'ne göre GFH'nda ($<80\text{ml/dk/1.73m}^2$) düşüklük saptandı. Bu hastaların 16'sın aynı zamanda Schwartz'a göre GFH ölçümü de düşüktü. Ayrıca bunların 15'nin serum sistatin-C düzeyi ve 11'inin de serum Cr düzeyi referans değerlerin üzerinde idi. Bu sonuçlarda GFH'daki düşüklüğün saptamasında her üç parametrenin de seçicilik düzeyinin düşük olduğunu gösterdi. Serum sistatin-C düzeyinin ve Schwartz'a göre GFH ölçümünün seçiciliği %40,5 olup orta düzeydeydi. Serum Cr düzeyinin ise seçicilik düzeyi %29,7 olup diğer ikisine göre daha zayıf düzeyde bulundu.

Glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın serum Cr düzeyindeki yükselmeye göre belirlenebilmesi için GFH'nın normal değerinin yarısından daha fazla düşmesi gerektiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (104,109,117). Bizim çalışmamızda sadece iki hastanın GFH 50 ml/dk/1.73m^2 nin altında idi. Bu durumda bizim çalışmamızda neden serum Cr düzeyinin düşük bir seçicilik düzeyine sahip olduğunu açıklamaktadır.

Bununla birlikte glomerüler fonksiyonlardaki bozulmayı göstermede serum sistatin-C'nin seçiciliğinin serum Cr göre yüksek olduğu olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da serum sistatin-C'nin seçicilik düzeyi serum Cr'ine göre yüksek

bulundu. Ancak, seçicilik düzeyinin orta düzeyde bulunması çalışmamız için seçilen normal referans aralığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hasta ve kontrol gruplarında CrCl₂ ne göre GFH ölçümü esas alındığında, glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın saptanmasında serum sistatin-C ve serum Cr düzeyleri ile Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısal etkinliğinin değerlendirildiği ROC analizinde, eğri altında kalan alan serum sistatin-C düzeyi için $0,985 \pm 0,08$ (%95 güven aralığı 0,970-1,00), Schwartz'a göre GFH için $0,926 \pm 0,30$ (%95 güven aralığı 0,868-0,984) ve serum Cr düzeyi için $0,783 \pm 0,53$ (%95 güven aralığı 0,769-0,886) olarak bulundu. Glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın değerlendirilmesinde CrCl₂'nin her üç parametreye göre tanısal etkinliğinin anlamlı düzeyde iyi olduğu gösterildi. Ancak, CrCl₂ ile serum Cr düzeyi arasında tanısal etkinlik yönünden oldukça güçlü bir anlamlı farklılık mevcut iken, serum sistatin-C düzeyi ile CrCl₂ arasında zayıf düzeyde anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca, serum Cr düzeyi ile serum sistatin-C düzeyi arasında tanısal etkinlik açısından oldukça güçlü bir anlamlı farklılık gösterildi. Bu sonuç da glomerüler fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum sistatin-C düzeyinin sahip olduğu tanısal etkinliğin serum Cr düzeyine göre anlamlı düzeyde iyi olduğunu göstermektedir. Ancak, serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında tanısal etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Filler ve arkadaşlarının (60) 381 çocukta glomerüler fonksiyonlarındaki bozulmanın belirlenmesi amacıyla yaptıkları çalışmanın ROC analizi sonucunda, altın standart GFH yöntemine göre serum sistatin-C, serum Cr düzeyleri ve Schwartz'a göre GFH ölçüm metodu arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi tanısal etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ayrıca, yine bizim sonuçlarımıza benzer şekilde bu çalışmada altın standart GFH yöntemine göre en yüksek tanısal etkinliğe serum sistatin-C düzeyinin ve Schwartz'a göre GFH'nın sahip olduğu gösterilmiştir.

ROC analizine göre sistatin-C'nin tanısal etkinlik açısından en güvenilir olduğu kesim noktası olarak 0,865 mg/L alındığında %97,3 ve %90,2 gibi oldukça yüksek bir duyarlılığa ve seçiciliğe sahip olduğu görüldü. Yine, Schwartz'a göre GFH ölçümü de kesim noktası olarak 106,61 ml/dk/1.73 m² alındığında da % 90,2 ve %89,2 gibi oldukça yüksek bir duyarlılığa ve seçiciliğe sahipti. Ancak, serum Cr düzeyi için kesim noktası olarak 0,95 mg/dl alındığında serum sistatin-C düzeyi ve Schwartz'a göre tanısal etkinlik açısından daha düşük düzeyde duyarlılığa ve benzer düzeyde seçiciliğe sahip olduğu saptandı.

Page ve arkadaşlarının (113) 52 renal transplant, 45 kanserli ve 41 şüpheli renal hastalığı olan toplam 138 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızın sonuçlarına oldukça benzer özellikler gösteriyordu. Bu çalışmada glomerüler fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum sistatin-C düzeyinin duyarlılığı %95 ve seçiciliği % 85 gibi oldukça yüksek düzeyde saptanmış iken, serum Cr düzeyinin duyarlılığı %63 ve seçiciliği %95 olarak bulunmuştu.

Ylinen ve arkadaşlarının (178) GFH'ları normal ya da düşük olan 52 çocuk hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada bulunan ROC analizi sonuçları da bizim sonuçlarımıza oldukça benzerlik gösteriyordu. Bu çalışmada altın standart GFH yöntemine göre tanısal etkinlik açısından karşılaştırma yapıldığında, serum sistatin-C için eğri altında kalan alan (0,986) serum Cr düzeyine göre (0,917) daha fazlaydı ve ikisi arasında kuvvetli düzeyde anlamlı bir farklılık mevcuttu. Bu sonuçla bizim çalışmamızda serum sistatin-C için bulduğumuz eğri altında kalan alan (0,985) oldukça benzerlik gösteriyordu ve serum sistatin-C düzeyi ile serum Cr düzeyi arasında tanısal etkinlik açısından anlamlı bir farklılık mevcuttu. Ayrıca, serum sistatin-C düzeyi için kesim noktası 1,03 mg/L alındığında bizim sonuçlarımıza çok yakın tanısal duyarlılığa (%100) ve seçiciliğe (%97) sahipti. Bununla birlikte serum Cr

düzeyinin tanısal duyarlılığındaki zayıflık (%74) ve seçiciliğindeki iyi düzey (%97) bizim sonuçlarımızla benzerlik gösteriyordu.

Ayrıca bizim çalışma sonuçlarımızı destekler şekilde Helin ve arkadaşlarıda (75) GFH'ları normal ya da düşük olan toplam 69 çocuk hastayı inceledikleri çalışmalarında altın standart GFH yöntemiyle karşılaştırma yaptıklarında serum sistatin-C düzeyinin serum Cr düzeyine göre tanısal etkinlik açısından daha iyi olduğunu göstermişlerdir.

Filler ve arkadaşlarının (61) GFH'ları normal ya da düşük olan toplam 225 çocuk hastayı inceledikleri çalışmalarında da serum sistatin-C düzeyinin tanısal etkinliğinin serum Cr'e göre daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sistatin-C'nin tanısal duyarlılığı ve seçiciliğinin yüksek düzeyde, serum Cr düzeyinin ise oldukça düşük ($\approx$ %30) bir duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir.

SONUÇLAR

Çocukluk çağı solid tümörleri nedeniyle tedavi edilen hastaların geç dönem nefrotoksisitelerinin değerlendirildiği bu çalışmada elde edilen sonuçlar;

- I. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olacak şekilde serum K^+ , PO_4^- düzeylerinde düşüklük, Na^+ , Cr ve sistatin-C düzeylerinde yükseklik, idrarda ise $FeMg^{++}$, FeK^+ , B_2-MG ve α_1-MG düzeylerinde yükseklik ve Tmp/GFH'de düşüklük saptandı.
- II. Hastaların 36'sında (%55,4) hafif ve üçünde (%4,6) orta düzeyde olmak üzere toplam 39 hastada (%60) nefrotoksisite saptandı.
- III. Hasta grupları glomerüler, proksimal ve distal tübüler toksisite yönünden incelendiğinde grup III hastalarının daha fazla toksiteye maruz kaldığı belirlendi.
- IV. Otuz (%46,1) hastada saptanan proksimal tübüler toksisite, en sık nefrotoksisite bulgusu idi.
- V. Tmp/GFH'de düşüklük ve buna ikincil olarak gelişen hipofosfatemi en sık gözlenen proksimal toksisite bulgusu idi.
- VI. Proksimal tübüler toksisitenin göstergesi olarak; 18 (%27,7) hastanın idrar B_2-MG , 11 (%16,9) hastanın idrar α_1-MG , yedi (%10,7) hastanın idra $FeCl^-$, yedi (%10,7) hastanın idrar $FeNa^+$ ve beş (%7,7) hastanın da idrar FeK^+ düzeylerinde artış saptandı.
- VII. Distal tübüler toksisite 18 (%27,7) hastada saptandı. Distal tübüler toksisite sıklığı grup I'de daha düşük bulundu.
- VIII. Distal tübüler toksisite bulgusu olarak sekiz hastanın (%12,3) idrar asidifikasyon yeteneğinde ve beş (%7,7) hastanın da idrar konsantrasyon yeteneğinde zayıflama saptandı.

- IX. Nefrotoksisite gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre hipomagnezemi sıklığı anlamlı düzeyde daha fazla bulundu ve platinyum içerikli KT alan 14 (%21,5) hastada hipomagnezemi saptandı.
- X. Hasta grubundaki altı (%9,2) olgunun FeMg^{++} düzeyinde artış saptandı ve bu hastaların tamamında hipomagnezemi belirlendi.
- XI. Hiperkalsiüri, hasta grubundaki 12 (%18,4) olguda saptandı ve bunların ikisinde de (%3,1) hipokalsemi belirlendi.
- XII. İdrar NAG aktivitesi altı hastada artmış saptandı ve nefrotoksisite gelişen hastalar ile gelişmeyenler arasında artmış idrar NAG enzim aktivitesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.
- XIII. Hasta grubunda serum Cr düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı düzeyde yükseldiği ve GFH'nın tedavi öncesine göre ortalama 18 ml/dk/1.73 m² düzeyinde azaldığı belirlendi.
- XIV. Hasta grubunda CrCl 80ml/dk/1.73 m² altında bulunan 18 (%27,7) hastada glomerüler toksisite saptandı. Bunların 10'u (%55,5) grup III, altısı (%33,3) grup II ve ikisi (%11,1) grup I hastasıydı.
- XV. Hasta grubundaki dört (%6,2) olguda serum sistatin-C, iki (%3,1) olguda serum Cr düzeylerinde yükselme, iki (%3,1) olguda da Schwartz'a göre GFH'nda düşüklük saptandı.
- XVI. Hasta grubunda serum sistatin-C düzeyi ile diğer glomerüler fonksiyon parametreleri arasındaki bağıntılar incelendiğinde en kuvvetli bağıntı CrCl ile serum sistatin-C düzeyi arasında saptandı ($r=-0,883$ ve $p<0,001$). Ayrıca, sistatin-C ile Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında da iyi bir negatif bağıntı belirlendi ($r=-0,805$ ve $p<0,001$).

Serum sistatin-C düzeyi ile en zayıf bağıntının gösterildiği parametre serum Cr düzeyi idi ($r=0,244$ ve $p=0,050$).

- XVII. Hasta grubunda glomerüler fonksiyon bozukluğunun saptanmasında serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısal etkinliklerinin serum Cr düzeyine göre daha iyi olduğu belirlendi. Buna karşın serum sistatin-C düzeyi ile Schwartz'a göre GFH ölçümü arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- XVIII. Hasta grubumuzdaki 21 (%32,3) olguda mikroalbüminüri ve 15 (%23,1) olguda proteinüri saptandı.
- XIX. Glomerüler ve proksimal tübüler toksisite saptanan hastalar arasında anlamlı bir birliktelik saptandı ve glomeruler toksisite saptanan hastaların %66,7'sinde aynı zamanda proksimal tübüler toksisitenin de geliştiği görüldü.
- XX. Nefrotoksisite gelişimi üzerine nefrektomi, yaş veya diğer nefrotoksik ilaç kullanımlarının (amikasin, vankomisin, amfoteresin-B, asiklovir) etkisi gösterilemedi. RT ile nefrotoksite gelişimi arasında sınırdan anlamlı bir bağıntı belirlendi.
- XXI. Hastaların aldıkları kümülatif nefrotoksik kemoterapötik ilaç dozlarının nefrotoksisite gelişimdeki etkileri değerlendirildiğinde, sadece ifosfamidin kümülatif ortanca dozu ile nefrotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir bağıntı gösterildi.
- XXII. Nefrotoksisite varlığı ile tedavi sonrasında geçen süre arasında anlamlı negatif yönlü bir bağıntı saptandı. Nefrotoksisite gelişenlerde (39 hasta) tedaviden sonra geçen süre ortanca 10,25 ay iken, nefrotoksisite gelişmeyenlerde (26 hasta) ortanca süre 26,5 ay olarak bulundu.

ÖZET

Bu çalışmada 1993-2005 yılları arasında çocukluk çağı solid tümörleri nedeniyle tedavileri tamamlanmış ve halen remisyonda izlenen 65 hastanın (37 erkek, 28 kız) geç dönem nefrotoksisite bulguları araştırılmıştır.

Kullanılan nefrotoksisite derecelendirme sistemine göre hastaların 36'sında (%55,4) hafif ve üçünde de (%4,6) orta düzeyde olmak üzere toplam 39 hastada (%60) nefrotoksisite saptanmıştır. Otuz (%46,1) hastada saptanan proksimal tubüler toksisite en sık saptanan nefrotoksisite bulgusu olarak belirlenmiştir. Tmp/GFH düşüklüğü ve buna ikincil olarak gelişen hipofosfatemi en sık proksimal tubüler toksisite bulgusu olarak saptanmıştır. Ayrıca, proksimal subklinik tubüler toksisitenin saptanmasında idrar B₂-MG ve α_1 -MG düzeylerinin oldukça duyarlı belirteçler olduğunu belirlenmiştir. Distal tubüler toksisite 18 (%27,7) hastada saptanmıştır. On dört (%21,5) hastada saptanan hipomagnezemi en sık distal tubüler toksisite bulgusu olarak belirlenmiştir. Hipomagnezemi gelişen hastaların hepsinin anlamlı olacak şekilde platinyum içerikli KT protokolleri aldığı saptanmıştır. Hipomagnezemi ile artmış FeMg düzeyi arasında, hipofosfatemi ile Tmp/GFH düşüklüğü arasında anlamlı bağıntılar belirlenmiştir ve nefrotoksisite gelişen hastalarda gelişmeyen hastalara göre anlamlı olacak şekilde Tmp/GFH'nde düşüklük, hipofosfatemi ve hipomagnezemi saptanmıştır. Aynı zamanda subklinik tubüler toksisitenin belirlenmesinde idrar NAG enzim aktivitesinin düşük duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir. CrCl'ne göre GFH 80 ml/dk/1.73 m²'nin altında bulunan 18 (%27,7) hastada glomerüler toksisite saptanmıştır. Glomerüler fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan diğer parametrelere göre, hasta grubundaki dört (%6,2) hastanın serum sistatin-C, iki (%3,1) hastanın serum Cr düzeylerinde yükselme, iki (%3,1) hastanın da Schwartz'a göre GFH'nda düşüklük bulunmuştur. Hasta grubunda glomerüler fonksiyon bozukluğunun saptanmasında CrCl'ne göre diğer parametrelerin tanısal etkinliği

değerlendirildiğinde serum sistatin-C düzeyinin ve Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısal etkinlik açısından serum Cr düzeyine göre anlamlı olacak şekilde iyi olduğunu belirlenmiştir. Glomerüler ve proksimal tubüler toksisite saptanan hastalar arasında anlamlı bir birliktelik saptanmıştır ve glomeruler toksisite saptanan hastaların %66,7'sinde aynı zamanda proksimal tubüler toksisitenin geliştiği gösterilmiştir.

Nefrotoksisite gelişimi ile nefrektomi, yaş ya da diğer nefrotoksik ilaç kullanımları (amikasin, vankomisin, amfoteresin-B, asiklovir) arasında anlamlı bir bağıntı gösterilememiştir. RT ile nefrotoksite gelişimi arasında ise sınırda anlamlı bir bağıntı belirlenmiştir. Hastaların tedavilerinde aldıkları kümülatif nefrotoksik ilaç dozlarının nefrotoksisite gelişimdeki etkileri değerlendirildiğinde, sadece ifosfamidin kümülatif ortalanca dozu ile nefrotoksisite gelişimi arasında anlamlı bir bağıntı gösterilmiştir. Ayrıca, nefrotoksisite varlığı ile tedavi sonrasında geçen süre arasında anlamlı negatif yönlü bir bağıntı saptanmıştır. Nefrotoksisite gelişen 39 hastada çalışma anına kadar geçen ortalanca süre 10,25 ay iken, nefrotoksisite gelişmeyen 26 hastada çalışma anına kadar geçen ortalanca süre 26,5 ay olarak bulunmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarında CrCl'ne göre GFH ölçümü esas alındığında, glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın saptanması amacıyla serum sistatin-C, serum Cr düzeyleri ve Schwartz'a göre GFH ölçümünün tanısal etkinliği değerlendirildiğinde CrCl'nin her üç parametreye göre tanısal etkinliğinin anlamlı düzeyde iyi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda glomerüler fonksiyonlardaki bozulmanın belirlenmesinde serum sistatin-C düzeyinin serum Cr düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde tanısal etkinliğinin daha iyi olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A: Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 268:287-294,1990
2. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM: General principles of chemotherapy. In Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2006:S 290-365
3. Akerström B, Lögdberg L, Berggard T, Osmark P, Lindqvist A: α 1-Microglobulin: a yellow-brown lipocalin *Biochimica & Biophysica Acta* 1482:172-184,2000
4. Aleska K, Woodland C, Koren G: Young age and risk for ifosfamide-induced nephrotoxicity: a critical review of two opposing studies. *Pediatr Nephrol* 16:1153-1158,2001
5. Aleska K, Ito S, Koren G: Renal-tubule of ifosfamide to the nephrotoxic chloroacetaldehyde: Pharmacokinetic modeling for estimation of intracellular levels. *J Lab Clin Med* 143:159-162,2004
6. Aleska K, Matsell D, Gelboin H, Krausz K, Ito S, Koren G: Cytochrome P450 3A and 2B6 in the developing kidney: implications for ifosfamide nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* 20: 872-885,2005
7. Aleska K, Halachmi N, Ito S, Koren G: A tubule cell model for ifosfamide nephrotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol*. 83:499-508,2005
8. Al-Tonbary YA, Hammad MA, Zaghloul HM, El-Sayed HE, Abu-Hashem EA: Pretreatment cystatinC in children with malignancy: Can it predict chemotherapy-

- induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? J Pediatr Hematol Oncol 26:336-341,2004
9. Arany I, Safirstein RL: Cisplatin nephrotoxicity. Semin Nephrol 23:460-464,2003
 10. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Navajas A: Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. Med Pediatr Oncol 28:35-40,1997
 11. Arndt C, Morgenstern B, Hawkins D, Wilson D, Lietke R, Miser J: Renal function in children adolescents following 72gr/m^2 of ifosfamide. Cancer Chemother Pharmacol 34:431-433,1994
 12. Arndt C, Morgenstern B, Hawkins D, Wilson D, Lietke R, Miser J: Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide and cisplatin in patients with osteogenic sarcoma. Med Pediatr Oncol 32:93-96,1999
 13. Ashraf MS, Brady J, Breatnach F, Deasy PF, O'Meara A: Ifosfamide nephrotoxicity in paediatric cancer patients. Eur J Pediatr 153:90-94,1994
 14. Ashraf MS, Skinner R, English MW, Craft AW, Pearson DJ: Late reversibility of choronic ifosfamide-associated nephrotoxicity in a child. Med Pediatr Oncol. 28:62-62,1997
 15. Babiak RM, Campello AP, Carnieri EG, Oliviera MB: Methotrexate: pentose cycle and oxidative stres. Cell Biochem Funct 16:283-293,1998
 16. Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, Kiss C: Late effect on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors Pediatr Blood Cancer 43:668-673,2004

17. Bardi E, Bobok I, Olah AV, Olah E, Kappelmayer J, Kiss C: Cystatin-C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer *Pediatr Nephrol* 19:1145-1147, 2004
18. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE: Chronic Renal Failure, Physiology and Management. *Pediatric Nephrology* 6th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999, S 1155-1182
19. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE: Laboratory Investigation. *Pediatric Nephrology* 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999, S 343-364
20. Barrat MT, Anver ED, Harmon WE: Quantitative Assesment of the Urinary Tract with Radionucides. *Pediatric Nephrology* 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999, S 365-376
21. Berger MA, Clark-Snow RA: Adverse effects of treatment. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed) *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th edition Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001, S 2968-2970
22. Berggard I, Enghild JJ: Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -globulin occuring in human biological fluids. *J Biol Chem* 15:4095-4103,1968
23. Berggard T, Enghild JJ, Badve S, Salafia CM, Logdberg L, Akerstrom B: Histologic distribution and biochemical properties of alpha 1-microglobulin in human placenta. *Am J Reprod Immunol* 41:52-60,1999
24. Beyer J, Rick O, Weinknect S, Kingreen D, Lenz K, Siegert W: Nephrotoxicity after high-dose carboplatin, etoposid and ifosfamide in germ cell tumors. *Bone Marrow Transplant* 20:813-819,1997

25. Bhatia S, Blatt J, Meadows AT: Late Effects of Childhood Cancer and Its Treatment. In Pizzo PA, Poplack DG (ed). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006, S 1491-1514
26. Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Luthy A: Persisting renal tubular sequelae after cisplatin in children and adolescents. Am J Nephrol 11:127-130,1991
27. Bishop JF: Current experience with high-dose carboplatin therapy. Semin Oncol 19:150-154,1992
28. Bleyer WA: The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. Cancer 41:36-51,1978
29. Boddy AV, Yule SM, Wyllie R: Pharmacokinetics and metabolism of ifosfamide administered as a continuous infusion in children. Cancer Res 53:3758-3764 1993
30. Boddy AV, Yule SM: Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. Clin Pharmacokinet 38:291-304,2000
31. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schmann G, Byrd D, Brodehl J: Cystatin C-A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. Pediatrics 101:875-881,1998
32. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schmann G, Brodehl J: Reference values for cystatin-C serum concentrations in children. Pediatr Nephrol 12:125-129,1998
33. Bökenkamp A, Dieterich C, Schumann G, Brodehl J: Pediatric reference values for cystatin-C revisited. Pediatr Nephrol 13:367-368,1999

34. Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B: Effects of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta₂-microglobulin concentrations. Clin Chem 48:1123-1126,2002
35. Brillet G, Deray G, Jacquiaud C, Mignot L, Jacobs C: Long-term renal effect of cisplatin in man. Am J Nephrol 14:81-84,1994
36. Brion LP, Boeck MA, Gauthier B, Nussbaum MP, Sxhwartz GJ: Estimation of glomerular filtration rate in anorectic adolescents. Pediatr Nephrol 3:16-21,1989
37. Brock PR, Kolioukas D, Barratt TM, Yeomans E, Pritchard J: Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. J Pediatr 118:531-4,1991
38. Canal P: Platinum compounds: pharmacokinetics and pharmacodynamics In: Grochow L.B, Ames M.M (ed) A clinician's guide to chemotherapy pharmacoknetics and pharmacodynamics. Baltimore Williams & Wilkins 1998, S 345-373
39. Chabner BA, Allerga CJ, Curt GA: Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? J Clin Invest 76:907-912,1985
40. Chang TKH, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ: Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochromes P-450 2B and 3A in human liver microsomes. Cancer Res 53:5629-5637,1993
41. Choie DD, Longnecher DS, Grouht S: β_2 -microglobulin excretion: An indicator of long term nephrotoxicity during cis-platinum treatment? Lab Invest 44:397-402,1991
42. Chu E, Mota AC, Fogarasi MC: Pharmacology of Cancer Chemotherapy Antimetabolites. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed.) Cancer Principles & Practice of Oncology 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2001, S 388-415

43. Colvin OM: Pharmacology of Cancer Chemotherapy Antitumor alkylating agents. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed) Cancer Principles & Practice of Oncology 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2001, S 363-376
44. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barrat TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. Arch Dis Child 51:875-878,1976
45. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G: Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. Med Res Rev 21:105-128,2001
46. Crow WR: Methotrexate: pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Grochow L.B, Ames M.M (ed) A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics. Baltimore Williams & Wilkins 1998, S 311-330
47. Csathy L, Pocsi I: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase determination in newborns and children: methods and diagnostic applications. Eur J Clin Chem Clin Biochem 33:575-87,1995
48. D'Amico G, Bazzi C: Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage. Curr Opin Nephrol Hypertens 12:639-43,2003
49. Daugaard C, Rossing N, Rorth M: Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high dose. Cancer Chemother Pharmacol 21:163-170,1988
50. Daugaard C, Abildgaard U: Cisplatin nephrotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol 25:1-7, 1989
51. Daugaard C: Cisplatin nephrotoxicity: experimental and clinical studies. Dan Med Bull 37:1-12,1990

52. De Schepper J, Hachimi-Idrissi S, Verboven M, Piepsz A, Otten J: Renal function abnormalities after ifosfamide treatment in children. *Acta Paediatr* 82:373-376,1993
53. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G: Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40:221-226,2002
54. Diarra-Mehrpour M, Bourguignon J, Sesboue R, Salier JP, Leveillard T, Martin JP: Structural analysis of the human inter-alpha-trypsin inhibitor light-chain gene. *Eur J Biochem* 191:131-9, 1990
55. Doz F, Pinkerton R: What is the place of carboplatin in paediatric oncology? *Eur J Cancer* 30:194-201,1994
56. Dubourg L, Michoudet C, Cochat P, Baverel G: Human kidney tubules detoxify chloroacetaldehyde, a presumed nephrotoxic metabolite of ifosfamide. *J Am Soc Nephrol* 12:1615-1623, 2001
57. Dubourg L, Taniere P, Cochat P, Bavarel G, Michoudet C: Toxicity of chloroacetaldehyde is similar in adult and pediatric kidney tubules. *Pediatr Nephrol* 17:97-103,2002
58. English MW, Skinner R, Pearson ADJ, Price L, Wyllie RA, Craft AW: Dose-related nephrotoxicity of carboplatin in children. *British J Cancer* 81:36-341,1998
59. Felder RA, Tina LU, Calgano PL: Urinary concentration β_2 -microglobulin of in a pediatric population. *Pediatr Res* 14:983-989,1980
60. Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K: Diagnostic sensitivity of cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 13:501-505,1999

61. Filler G, Priem F, Lepage N, Sinha P, Vollmer I, Clark H, Keely E, Jung K: β -Trace protein, cystatin C, β_2 -microglobulin and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children. *Clin Chem* 48:729-736,2002
62. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A: Cystatin-C as a marker of GFR-history, indications and future research. *Clin Biochem* 38:1-8, 2005
63. Fjeldborg P, Sorensen J: The long-term effect of cisplatin on renal function. *Cancer* 58: 2214-2217,1986
64. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G: Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 21:235-238, 2006
65. Frappaz D, Michon J, Hartmann O, Bouffet E,Brugiere L: Etoposide and carboplatin in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 10:1592-1601,1992
66. Frenkel J, Kool G, Kraker J: Acute renal failure in high dose carboplatin chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 25:473-474,1995
67. Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C: Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 63:1944-1947,2003
68. Go RS, Adjei AA: Review of comparative pharmacology and clinical activity cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 17:409-422,1999
69. Goldman ID, Matherly LH: The cellular pharmacology of methotrexate. *Pharmacol Ther* 28:77-102,1985
70. Gonzales R, Romay C, Borrego A, Rojas E: Lipid peroxides and antioxidant enzymes in cisplatin-induced chronic nephrotoxicity in rats. *Media Inflamm* 3:139-143,2005

71. Goren MP, Wirght RK, Horowitz ME: Enhancement of methotrexate nephrotoxicity after cisplatin therapy. *Cancer* 58:2617-2621,1986
72. Goren MP, Forastiere AA, Wright RK, Horowitz ME, Pratt CB: Carboplatin (CBDCA), iproplatin (CHIP), and high dose cisplatin in hypertonic saline evaluated for tubular nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 19:57-60,1987
73. Goren MP: Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med Pediatr Oncol* 41:186-189,2003
74. Hartmann JT, Fels LM, Franzke A, Knop S, Renn M, Bokomeyer C: Comparative study of the acute nephrotoxicity from Standard dose cisplatin ifosfamide and high-dose chemotherapy with carboplatin and ifosfamide. *Anticancer Research* 20:3767-3774,2000
75. Helin I, Axenram M, Grubb A: Serum cystatin-C as a determinant of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 49:221-225,1998
76. Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D, Rost M, Fleck C, Zintl F: Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol* 40:348-354,2003
77. Hermida J, Romero R, Tutor JC: Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. *Clin Chim Acta* 316:165-170,2002
78. Hjorth L, Helin I, Grubb A: Age-related reference limits for urine levels of albumin, orosomucoid, immunoglobulin G and protein HC in children. *Scand J Clin Lab Invest* 60:65-73,2000
79. Holweger K, Bokemeyer C, Lipp HP: Accurate measurement of individual glomerular filtration rate in cancer patients: an ongoing challenge. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:559-67,2005

80. Husain K, Jagannathan R, Hasan Z, Tramell GL, Rybak LP, Somani SM: Dose response of carboplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Toxicol* 91:83-89,2002
81. Husain K, Whitworth C, Rybak LP: Time response of carboplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Resarch* 50:291-300,2004
82. Ikari A, Nagatani Y, Tsukimoto M, Harada H, Miwa M, Takagi K: Sodium-dependent glucose transporter reduces peroxynitrite and cell injury caused by cisplatin in renal tubular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1717:109-117,2005
83. Jacobsson B, Lighelid H, Bergerhiem US: Transthyretin and Cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful markers for renal cell carsinomas. *Histopathology* 26:559-564,1995
84. Johnson SW, Stevenson JP, O'dwyer PJ: Pharmacology of Cancer Chemotherapy Cisplatin and Its Analogues. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed) *Cancer Principles & Practice of Oncology* 6th edition Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2001, S 376-387
85. Kaijser GP, Beijnen JH: Oxazaphosphorines cyclophosphamide and ifosfamid. In: Grochow L.B, Ames M.M (ed) *A clinician's guide to chemotherapy pharmacoknetics and pharmacodynamics*. Baltimore Williams & Wilkins 1998, S 229-258
86. Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M: The clinical value of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels in childhood age group. *Acta Med Okayama*. 56:7-11,2002
87. Kilpatrick ES, Keevil BG, Addison GM: Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? *Arch Dis Child* 82:499-502,2000

88. Kintzel P.E: Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety* 24:19-38, 2001
89. Kroger H, Hauschild A, Ohde M, Bache K, Voigt W.P, Thefeldt W, Kruger D: Nicotinamide and methionine reduce the liver toxic effect of methotrexate. *Gen Pharmacol* 33:203-206,1999
90. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H: Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 12:2478-2480,1997
91. Langer T, Stöhr W, Bielack S, Paulussen M, Beck JD. Late effects surveillance system for sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 42:373-379 2004
92. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermesen D, Kramm CM: Serum Cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer* 46:767-772,2006
93. Laterza OF, Price CP, Scott MG: Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699-707,2002
94. Lau AH: Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int.*56:1295-1298,1999
95. Lee BS, Lee JH, Kang H, Hahn H, Lee JH, Shin HY, Choi Y: Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol* 16:796-799,2001
96. Lehrnbecher T, Greissinger S, Navid F, Pfüller H, Jeschke R: Albumin, Ig G,retinol-binding protein and alpha 1-microglobulin excretion in childhood. *Pediatr Nephrol* 12:290-292,1998

97. Loebstein R, Koren G: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children Critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 101:122-126,1998
98. Loebstein R, Atanackovic G, Koren G: Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 39:454-461,1999
99. Loehrer PJ, Einhorn LH: Cisplatin. *Ann Intern Med* 100:704-713,1980
100. Löfberg H, Grubb A: Quantitation of g-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 39:619-626,1979
101. Madias NE, Harrinton JT: Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 65:307-314, 1978
102. Martin L, Chatelut E, Boneu A, Rostaing L, Roussilhes C, Caselles O, Canal P: Improvement of the Cockcroft-Gault equation for predicting glomerular filtration rate in cancer patients. *Bull Cancer* 85:631-636,1998
103. McCune JS, Friedman DL, Schuetze S, Blough D, Magbulos M, Hawkins DS: Influence of upon ifosfamide-induced nephrotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 42:427-432,2004
104. Medicule A, Bustamante J, Martin D, Santos M, Bustamante R, Pascual P, Jabary NS, Castanade A, Munoz MF: Cystatin-C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplantation Proceedings* 37:3844-3847,2005
105. Metz-Kurschel U, Kurschel E, Niederle N, Aulbert E: Investigations on the acute and chronic nephrotoxicity of the new platinum analogue carboplatin. *J Cancer Res Clin Oncol* 116:203-206,1990

106. Mishima K, Baba A, Matsuo M, Itoh Y, Oishi R: Protective effect of cyclic AMP against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Free Radical Biol Med* 40:1564-1577,2006
107. Montgomery MJ, Beringer PM, Louie SG, Gill MA: Estimation of creatinine clearance in patients with metastatic ovarian cancer. *Ther Drug Monit* 22:695-700, 2000
108. Neuman M, Shear N.H, Bellantani S, Tiribelli C: Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in HepG₂ cells. *Gastroenterology* 115:157-166,1998
109. Newman DJ, ThakkarH, Edwards RG: Serum cystatin-C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 47:312-318,1995
110. Nogueira PCK, Hadj-Aïssa A, Schell M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol* 12:572-575,1998
111. Nosaka K, Nakada J, Endou H: Cisplatin induced alterations in renal structure, ammoniogenesis and gluconeogenesis of rats. *Kidney Int* 41:73-79,1992
112. Novak G: Protein kinase C- α ERK1/2 mediate mitochondrial dysfunction, decreases in active Na⁺ transport, and cisplatin-induced apoptosis in renal cells. *J Biol Chem.* 277:43377-43388,2002
113. Page MK, Bukki J, Luppia P, Neumeier D: Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta* 297:67-72,2000
114. Patzer L, Hempel L, Ringelman F, Zimmerhackl LB: Renal function after conditioning therapy for bone marrow transplantation in childhood. *Med Pediatr Oncol* 28:274-283,1997

115. Penders J, Delanghe JR: Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta* 346:107-118,2004
116. Peng B, English MW, Body AV: Cisplatin pharmacokinetics in children with cancer. *Eur J Cancer* 33:1823-1828,1997
117. Perrone A, Madia NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 38:1933-1953,1992
118. Peters AM, Allison H, Ussov W: Measurement of the ratio of glomerular filtration rate to plasma volume from the T-99m DTPA renogram. *Eur J Nucl Med* 21:322-327,1994
119. Pezongoza I, Taylor A, Dobrato M: The effects platinum chemotherapy on essential trace elements. *Eur J Cancer Care* 11:122-126,1996
120. Prasad VK, Lewis IJ, Aparacio SR: Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatr Oncol* 22:27-32,1994
121. Price RG: The role of NAG (N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol.* 38:14-9, 1992
122. Price RG: Measurement of N-acetyl-beta-glucosaminidase and its isoenzymes in urine methods and clinical applications. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 30:693-705,1992
123. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen S, Hansen LG: Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem* 45:1856-1858,1999
124. Reed D, Dabholkar M, Chabner B.A. Platinum analogues. In: Chabner B.A, Longo D.L.(ed) *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice.* Philadelphia Lippincott-Raven 1996, S 357-332

125. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR: Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentration in renal transplant patients. Clin Chem 47:2055-2059,2001
126. Rossi R, Godde A, Kleinebrand A: Increased risk factor of ifosfamide-induced renal Fanconi's syndrome after unilateral nephrectomy. Lancet 341:755-756,1993
127. Rossi R, Kist C, Wurster U, Külpmann W, Ehrich JHH: Estimation of ifosfamide/cisplatin-induced renal toxicity by urinary protein analysis. Pediatr Nephrol 8:151-156,1994
128. Rossi R, GoddeA, Kleinebrand A, Riepenhausen M, Boos J, Ritter J, Jurgens H: Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of ifosfamide-induced nephrotoxicity: Analysis of 120 patients. J Clin Oncol 12:159-165,1994
129. Rossi R, Danzenbrink S,Hillebrand D, Linnenbürger K, Jurgens H: Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity and potentiation by cisplatin. Med Pediatr Oncol 22:27-32,1994
130. Rossi R: Nephrotoxicity of ifosfamide-mowing towards understanding the molecular mechanisms. Nephrol Dial Transplant 12:1091-1092,1997
131. Rossi R, Pleyer J, Schafers P, Kuhn N, Kleta R, Deufel T, Jürgens H: Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: Prospective follow-up in 75 patients. Med Pediatr Oncol32:177-182,1999
132. Rossi R, Kleta R, Ehrich JHH: Renal involvement in children with malignancies. Pediatr Nephrol 13:153-162,1999
133. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. Kidney Int.25:753-758,1984

134. Salier JP, Verga V, Doly J, Diarra-Mehrpour M, Erickson RP: The genes for the inter-alpha-inhibitor family share a homologous organization in human and mouse. *Mamm Genome* 2:233-9,1992
135. Sardaş O, Koç H ve Konuk H: Beta₂ mikroglobülin: Yapısı, fonksiyonu, klinik anlam ve önemi. *Türkiye Klinikler* 4:208-210,1994
136. Schardijn GHC, Statius Van LW: β_2 -microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kid Intern* 32:635-638,1987
137. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelman CM, Spitzer A: A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259-263,1976
138. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A: The use of plasma creatinine for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 34:571-590,1987
139. Shengyuan X, Venge P: Lipocalins as biochemical markers of disease *Biochimica & Biophysica Acta* 1482:298-307,2000
140. Shore R, Greenberg M, Geary D, Koren G: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol* 6:162-165,1992
141. Simonsen O, Grubb A, Thysell H: The blood serum concentration of cystatin C as a measure of the glomerular rate. *Scand J Clin Lab Invest*:45:97-101,1985
142. Skalova S, Chladek J: Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in healthy children. *Nephrology* 9:19-21,2004
143. Skalova S: The diagnostic role of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) activity in the detection of renal tubular impairment. *Acta Medica* 48:75-80,2005

144. Skinner R, Pearson DJ, Price L, Coulthard MG, Craft AW: Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child* 65:732-738,1990
145. Skinner R, Sharkey MI, Pearson DJ, Craft AW: Ifosfamide, mesna and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 11: 173-190,1993
146. Skinner R, Pearson DJ, English MW, Wyllie RA, Coulthard M, Craft AW: Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 348:578-580, 1996
147. Skinner R, Addison GM, Price DA: Changes in the urinary excretion of creatinine, albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase with increasing age and maturity in healthy schoolchildren. *Eur J Pediatr* 155:596-602,1996
148. Skinner R, Pearson ADJ, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft W: Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 70:1677-1682,1998
149. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC: Risk factor for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: A UKCCSG late effects group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer* 82:1636-1645,2000
150. Skinner R: Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol* 41:190-197,2003
151. Sorensen PG, Nissen MH, Groth S: Beta-2-microglobulin excretion: an indicator of long term nephrotoxicity during cisplatin treatment? *Cancer Chemother Pharmacol* 14:247-251,1985
152. Springate J: Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes renal dysfunction in vitro. *J.Appl Toxicol.* 27:75-79,1996
153. Springate J, Zamlauski-Tucker MJ, Lu H, Chan KK: Renal clearance of ifosfamide. *Drug Metab Dispos* 25:1081-1082,1997

154. Springate J: Ifosfamide metabolite chloroacetaldehyde causes renal dysfunction in vivo. *J Appl Toxicol* 17:75-79,1997
155. Springate J, Chan K, Lu H, Davies S, Taub M: Toxicity of ifosfamide and its metabolite chloroacetaldehyde in cultered renal tubule cells In Vitro. *Cell Dev Biol An* 35:314-317,1999
156. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG: Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 44:1334-1338,1998
157. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, Jürgens H, Treuner J, Rossi R, Langer T, Beck JD: Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: A report form the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer* 2006 (baskıda)
158. Suarez A, McDowell H, Niaudet P: Long-term follow up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International society of pediatric oncology report. *J Clin Oncol* 9:2177-2182,1991
159. Swainson CP, Colls BM,, Fitzharris BM: Cis-platinum and distal renal tubule toxicity. *New Zeland Med J* 98:375-378,1985
160. Tack ED, Periman JM, Robson AM: Renal injury in sick newborn infants: a prospective evaluation using urinary β_2 -microglobulin concentrations. *Pediatrics* 81:432-436,1988
161. Tenstad O, Roald AB, Grubb A, Aukland K: Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scand J Clin Lab Invest* 56:409-414,1996
162. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lopus MG, Hanigan MH: Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 14:1-10,2003

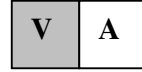
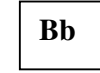
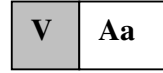
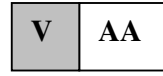
163. Trinkle R: Errors involving pediatric patients receiving chemotherapy: a literature review. *Med Pediatr Oncol* 26:344-351,1996
164. Tucker SM, Pierce RJ, Price RG: Characterisation of human N-acetyl-beta-D-glucosaminidase isoenzymes as an indicator of tissue damage in disease. *Clin Chim Acta*. 102:29-40,1980
165. Uz E, Öktem F, Yılmaz H.R, Uzar E, Özgüner F: The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected to methotrexate: Protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Molecul Cellular Biochem* 277:165-17,2005
166. Vinge E, Lingergrad B, Nilsson-Ehle P, Grubb A: Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest* 59:587-592,1999
167. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou E, Manou E, Pavlitou A: Glomerula filtration rate estimation in renal transplants patients based on serum cystatin C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplantation Proceedings* 36:1757-1759,2004
168. Wagner T, Drings P: Pharmacokinetics and bioavailability of oral ifosfamide. *Contrib Oncol* 26:53-50,1987
169. Widemann BC, Hetherington ML, Murphy RF, Balis FM, Adamson PC: Carboxypeptidase-G2 rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity. *Cancer* 76:521-526,1995
170. Widemann BC, Murphy RF, Balis FM, Adamson PC: Carboxypeptidase-G2 thymidine and leucovorine rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *J Clin Oncol* 15:2125-2134,1997

171. Widemann BC, Balis FM, Pratt CB, Craft AW, Adamson PC: High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 100:2222-32,2004
172. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C: Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta* 338:87-90,2003
173. Willems HL, Hilbrands LB, van de Calsejd JF: Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in pediatric patients? *Ann Clin Biochem* 40:60-64,2003
174. Willet CG, Tepper JE, Orlow ER: Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:1601-164,1986
175. Womer RB, Pritchard J, Barratt TM: Renal toxicity of cisplatin in children. *J Pediatr* 106:659-663,1985
176. Wright JG, Body AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH: Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer* 84:452-459, 2001
177. Yanagawa H, Takishita Y, Bando H, Sumitani H, Okada S: Carboplatin-based chemotherapy in patients undergoing hemodialysis. *Anticancer Res* 16:533-535,1996
178. Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M: Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 13:506-509,1999
179. Zhang L, Hanigan MH: Role of cysteine S-conjugate β -Lyase in the metabolism of cisplatin. *J Pharmacol Exp Ther* 306:988-994,2003

180. Zoubeck A, Zaunschirm HA, Lion T, Fischmeister G, Gadner H: Successful carboxypeptidase-G2 rescue in delayed methotrexate elimination in renal failure. *Ped Hematol Oncol* 12:471-477, 1995
181. Zubal IG, Caride VJ: The technetium 99m-DTPA renal uptake-plasma volume product: A quantitative estimation of glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 33:1712-1716, 1992

EK TABLO I A: NHL - Modifiye BFM-90

Risk Grubu	Tanımlama
R1	Makroskopik Tam Rezeksiyon
R2	Parsiyel ya da hiç çıkartılamamış tümör ve aşağıdaki kriterlerden biri a. Abdomen dışı tutulum b. Abdominal tutulum ve $LDH \leq 500$ U/L
R3	Parsiyel ya da hiç çıkartılamamış tümör ve aşağıdaki kriterlerden biri a. Abdominal tutulum ve $LDH > 500$ U/L b. MSS tutulumu c. Kemik iliği tutulumu d. Multiloküler iskelet tutulumu e. B-ALL (kemik iliğinde $> \%25$ blast)

Risk Grubu**Tedavi Şeması****R1****R2****R3****Yetersiz Yanıtta****Kitle varsa ikincil cerrahi**

EK TABLO I-B: NHL - Modifiye BFM-90

<i>İlaç</i>			<i>GünLER</i>				
<i>Vorphase</i>			1	2	3	4	5
<i>Prednizolon</i>	<i>po</i>	30 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
<i>Siklofamid</i>	<i>IV 1 saat</i>	200 mg/m ²	x	x	x	x	x
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	12 mg	x				
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	30 mg	x				
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	10 mg	x				
<i>Blok A</i>							
<i>Dekzametazon</i>	<i>po</i>	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
<i>Etoposid</i>	<i>IV 1 saat</i>	100 mg/m ²				x	x
<i>ARA-C</i>	<i>IV 1 saat</i>	150 mg/m ²				x-x**	x-x**
<i>Metotreksat[†]</i>	<i>IV</i>	500 mg/m ²	x				
<i>İfosfamid</i>	<i>IV 1 saat</i>	800 mg/m ²	x	x	x	x	x
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	12 mg	x				
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	30 mg	x				
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	10 mg	x				
<i>Blok B</i>							
<i>Dekzametazon</i>	<i>po/</i>	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
<i>Doksorubisin</i>	<i>IV 1 saat</i>	25 mg/m ²				x	x
<i>Metotreksat[†]</i>	<i>IV</i>	500 mg/m ²	x				
<i>Siklofosfamid</i>	<i>IV 1 saat</i>	200 mg/m ²	x	x	x	x	x
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	12 mg	x				
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	30 mg	x				
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	10 mg	x				
<i>Blok Aa[§] ve Bb[§]</i>							
<i>Vinkristin</i>	<i>IV</i>	1.5 mg/m ² #	x				
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	6 mg	x				x
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	15 mg	x				x
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	5 mg	x				x

EK TABLO I-C: NHL – Modifiye BFM-90

İlaç			GünLER					
			Doz	1	2	3	4	5
Blok AA ^{\$} ve BB ^{\$}								
Vinkristin	IV	1.5 mg/m ² #	x					
Metotreksat†	IV	1 g/m ²	x					
Metotreksat*	IT	6 mg	x					x
ARA-C*	IT	15 mg	x					x
Prednizolon*	IT	5 mg	x					x
Blok CC								
Dekzametazon	po	20 mg/m ² ¶	x	x		x	x	x
Vinkristin	IV	1.5 mg/m ² #	x					
Etoposid	IV 1 saat	150 mg/m ²				x	x	x
ARA-C	IV 3 saat	2 g/m ²	x-x**	x-x**				
Metotreksat*	IT	12 mg						x
ARA-C*	IT	30 mg						x
Prednizolon*	IT	10 mg						x

IV: İntravenöz, IT: İntratekal

¶ 3 dozda

En fazla 2 mg verilir. Vinkristin Risk grubu 1’de uygulanmaz

Dozlar 3 yaş altında modifiye edilerek verilmektedir,

† İnfüzyonlar 24 saat olacak şekilde verilir. Toplam metotreksat dozunun %10’u 30 dakikada, geri kalan %90’ı 23.5 saatte IV infüzyon ile verilir. Folinik asit (Lökovorin) metotreksat infüzyonunun başlamasından sonraki

** 12 saat ara ile

EK TABLO II-A: NHL- BFM-95

Risk Grubu	Tanımlama
R1	Evre I ve II, Tam Rezeksiyon
R2	Evre I ve II, Tam rezeke olmamış tümör Evre III ve LDH < 500 U/L
R3	Evre III ve LDH $\geq$ 500 U/L - < 1000 U/L Evre IV ya da B-ALL ve LDH < 1000 U/L ve MSS tutulumu olmayan olgular
R4	Evre IV ya da B-ALL ve LDH $\geq$ 1000 U/L ve / veya MSS tutulumu olan olgular

Risk Grubu**Tedavi Şeması****R1****R2****R3****R4**

EK TABLO II-B: NHL- BFM-95

<i>İlaç</i>			<i>Günler</i>				
		Doz	1	2	3	4	5
<i>Vorphase</i>							
<i>Dekzametazon</i>	<i>po/IV</i>	mg/m ² ¶	5	5	10	10	10
<i>Siklofamid</i>	<i>IV 1 saat</i>	200 mg/m ²	x	x			
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	12 mg	x				
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	30 mg	x				
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	10 mg	x				
<i>Blok A</i>							
<i>Dekzametazon</i>	<i>po/IV</i>	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
<i>Vinkristin</i>	<i>IV</i>	1.5 mg/m ² #	x				
<i>İfosfamid</i>	<i>IV 1 saat</i>	800 mg/m ²	x	x	x	x	x
<i>ARA-C</i>	<i>IV 1 saat</i>	150 mg/m ²				x-x**	x-x**
<i>Etoposid</i>	<i>IV 1 saat</i>	100 mg/m ²				x	x
<i>Metotreksat†</i>	<i>IV</i>	1 g/m ²	x				
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	12 mg	x				
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	30 mg	x				
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	10 mg	x				
<i>Blok B</i>							
<i>Dekzametazon</i>	<i>po/IV</i>	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
<i>Vinkristin</i>	<i>IV</i>	1.5 mg/m ² #	x				
<i>Siklofosfamid</i>	<i>IV 1 saat</i>	200 mg/m ²	x	x	x	x	x
<i>Doksorubisin</i>	<i>IV 1 saat</i>	25 mg/m ²				x	x
<i>Metotreksat†</i>	<i>IV</i>	1 g/m ²	x				
<i>Metotreksat*</i>	<i>IT</i>	12 mg	x				
<i>ARA-C*</i>	<i>IT</i>	30 mg	x				
<i>Prednizolon*</i>	<i>IT</i>	10 mg	x				

EK TABLO II-C: NHL- BFM-95

İlaç			GünLER					
			Doz	1	2	3	4	5
Blok AA [§] ve BB [§]								
Metotreksat [†]	IV	5 g/m ²	x					
Metotreksat*	IT	12 mg	x					
ARA-C*	IT	30 mg	x					
Prednizolon*	IT	10 mg	x					
Blok CC								
Dekzametazon	po/IV	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x	x
Vindesin	IV	3 mg/m ² ®	x					
ARA-C	IV 3 saat	3 g/m ²	x-x**	x-x**				
Etoposid	IV 2 saat	150 mg/m ²				x-x**	x-x**	x**
Metotreksat*	IT	12 mg	x					
ARA-C*	IT	30 mg	x					
Prednizolon*	IT	10 mg	x					

IV: İntravenöz, IT: İntratekal

¶ 3 dozda

En fazla 2 mg verilir. Vinkristin Risk grubu 1'de uygulanmaz

® Maksimum doz 5 mg

§ Belirtilenler hariç A ve B Bloklarının aynı

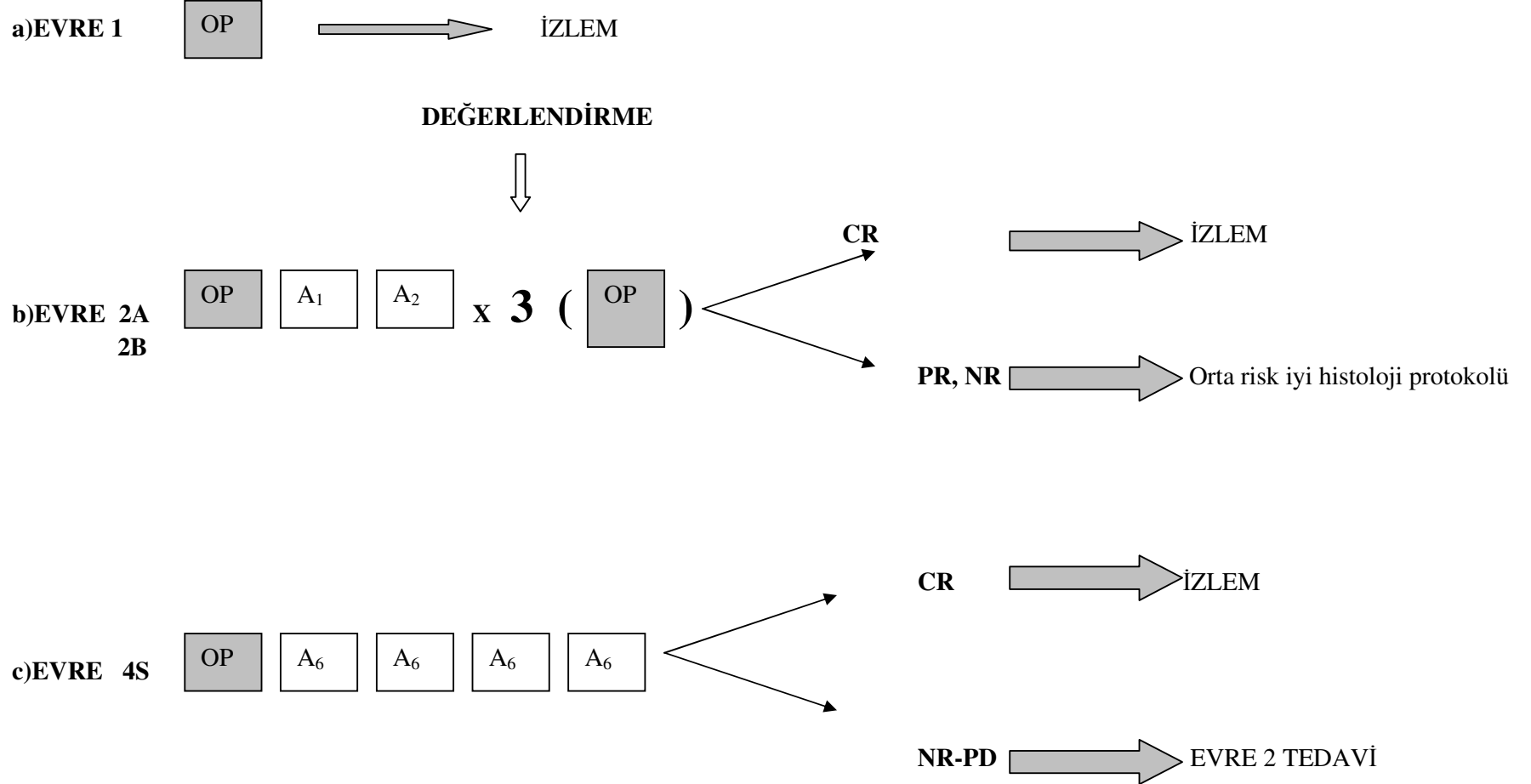
Dozlar 3 yaş altında modifiye edilerek verilmektedir, A ve B Bloklarında IV Metotreksat infüzyonlarının başlangıcından 24 saat sonra uygulanır

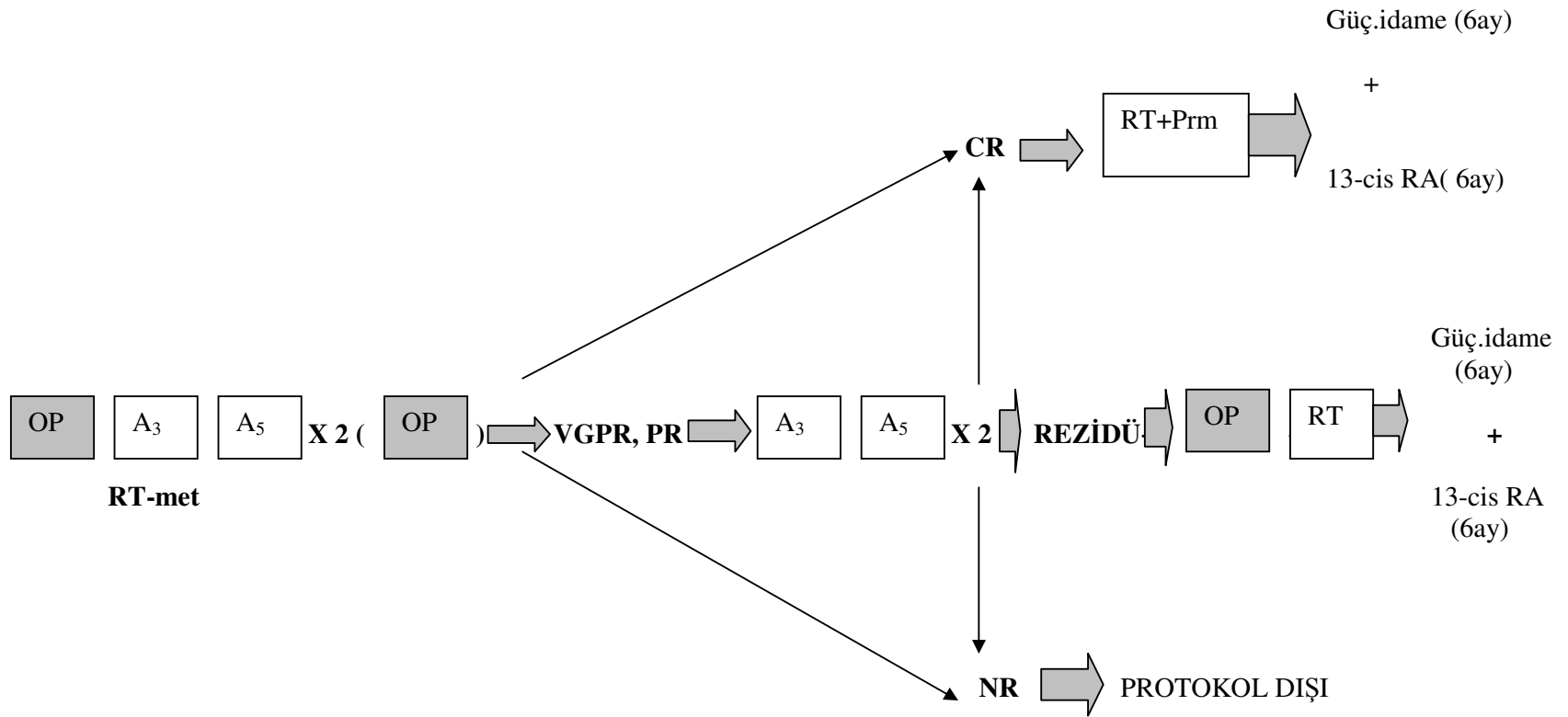
† İnfüzyonlar 4 ve 24 saat olacak şekilde randomize edilmiştir. 24 saatlik infüzyon uygulanan kolda toplam metotreksat dozunun %10'u 30 dakikada, geri kalan %90'ı 23.5 saatte IV infüzyon ile verilir. Folinik asit (Lökovorin) metotreksat infüzyonunun başlamasından sonraki 42, 48 ve 54. saatlerde 15 mg/m² dozda uygulanır

** 12 saat ara ile

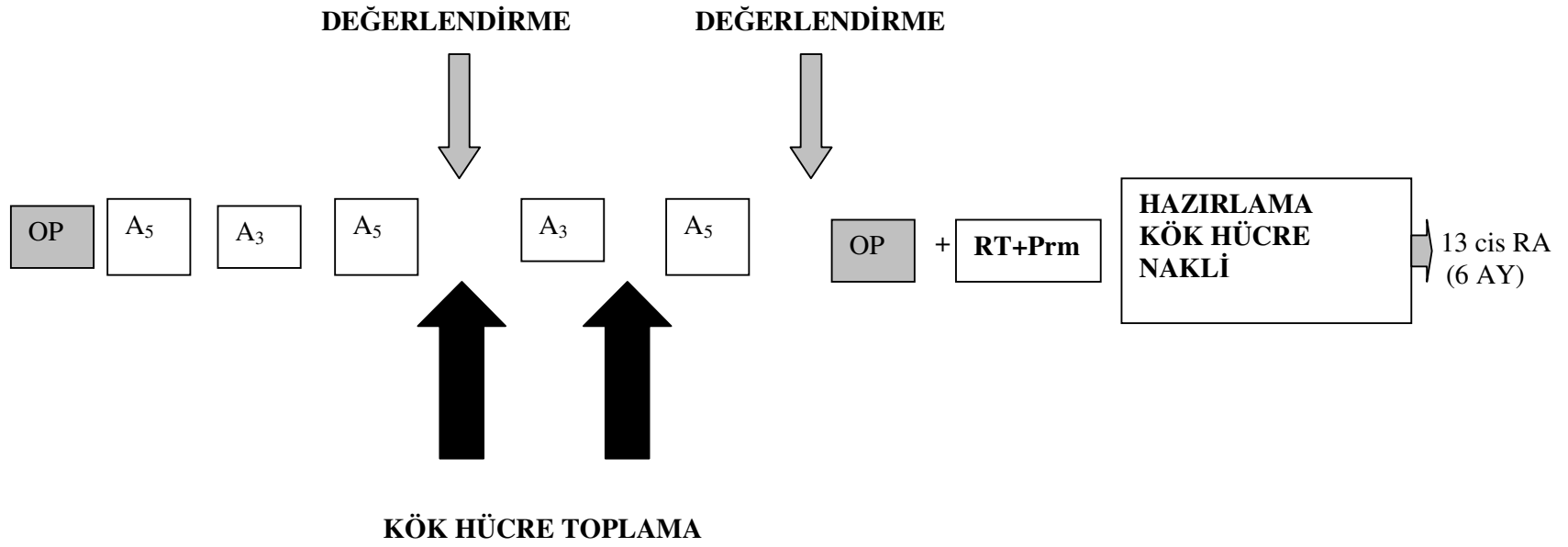
TÜRKİYE PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU NÖROBLASTOM TEDAVİ PROTOKOLÜ

EK TABLO III A: DÜŞÜK RİSK GRUBU



EK TABLO III C: YÜKSEK RİSK GRUBU (Klasik Tedavi)

EK TABLO III D:YÜKSEK RİSK GRUBU (Yüksek doz KT + PK kök hücre nakli)



Kür araları 3 hafta

13-cis RA, kök hücre nakli sonrası 90.gün başlıyor

EK TABLO III E: NÖROBLASTOM TEDAVİ PROTOKOLLERİNİ UYGULAMA YÖNTEMLERİ

a) A3 BLOK (VIDA):

Beş günlük tedavi siklusu şeklinde uygulanır ve tedavi bitiminden 24 saat sonra ‘‘hemopoetik growth faktör ‘‘ başlanır. (G-CSF/ GM -CSF)

Vinkristin, tedavi siklusunun 1. ve 5. günleri 1,5 mg/m² dozunda i.v. puşe

İfosfamid, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 1,8 gr/m²/gün dozunda i.v. 24 saatlik infüzyon şeklinde

Mesna, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 1,8 gr/m²/gün dozunda i.v. 24 saatlik infüzyon şeklinde

Dakarbazin, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 250 mg/m²/gün dozunda i.v. 30 dakikalık infüzyon şeklinde

Adriyamisin, tedavi siklusundaki ilk 3 gün süresince 20 mg/m²/gün dozunda i.v. 4 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır

b) A4 BLOK (PCVP):

Beş günlük tedavi siklusu şeklinde uygulanır.

Sisplatin, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 100 mg/m²/gün dozunda i.v. 24 saatlik infüzyon şeklinde

Siklofosfamid, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 200 mg/m²/gün dozunda i.v. 1 saatlik infüzyon şeklinde

Mesna, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 120mg/m²/gün dozunda i.v. 1 saatlik infüzyon şeklinde

Vepesid, tedavi siklusunun 4.ve 5. günlerinde 150mg/m²/gün dozunda i.v. 45 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır.

c) A5 BLOK:

Beş günlük tedavi siklusu şeklinde uygulanır.

Sisplatin, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 30 mg/m²/gün dozunda i.v. 24 saatlik infüzyon şeklinde

Siklofosfamid, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 300 mg/m²/gün dozunda i.v. 1 saatlik infüzyon şeklinde

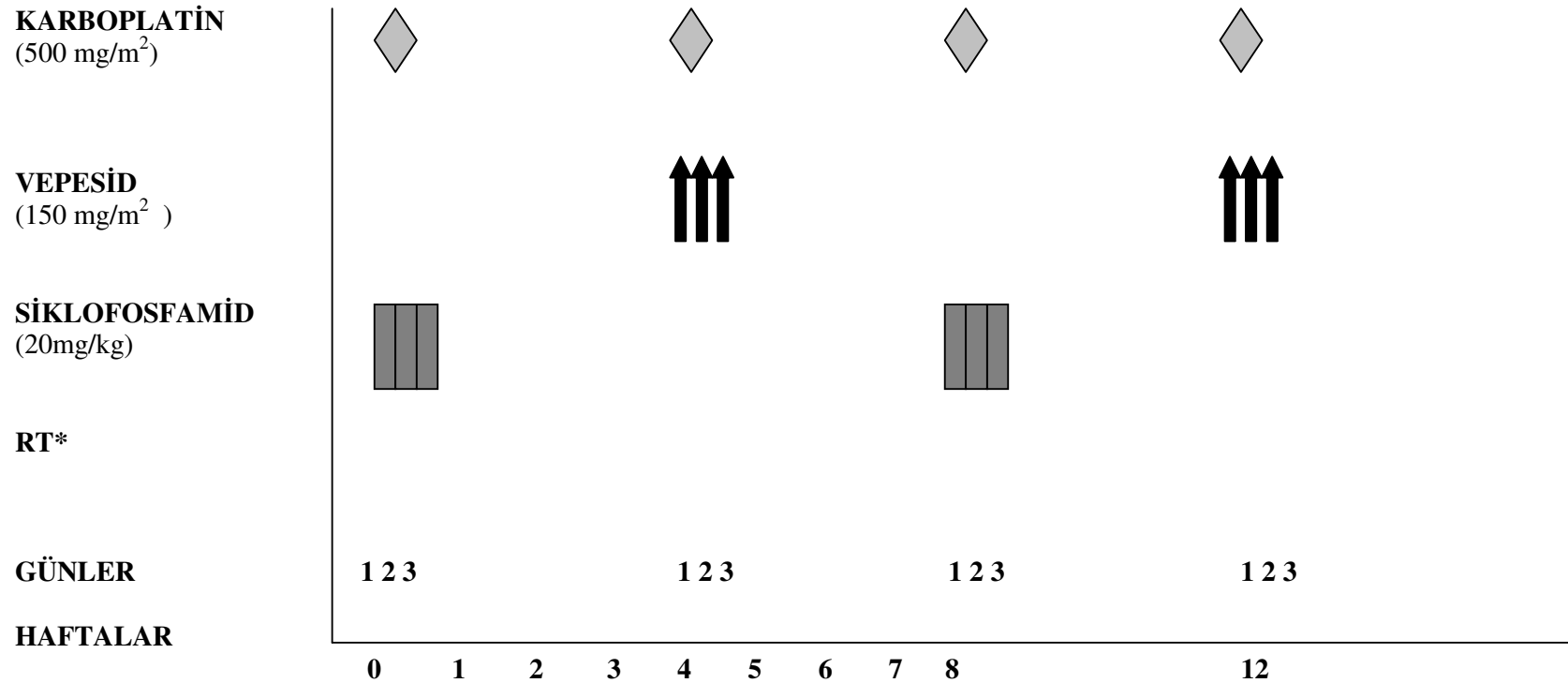
Mesna, tedavi siklusundaki 5 gün süresince 180mg/m²/gün dozunda i.v. 1 saatlik infüzyon şeklinde

Vepesid, tedavi siklusunun 4.ve 5. günlerinde 150mg/m²/gün dozunda i.v. 45 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanır.

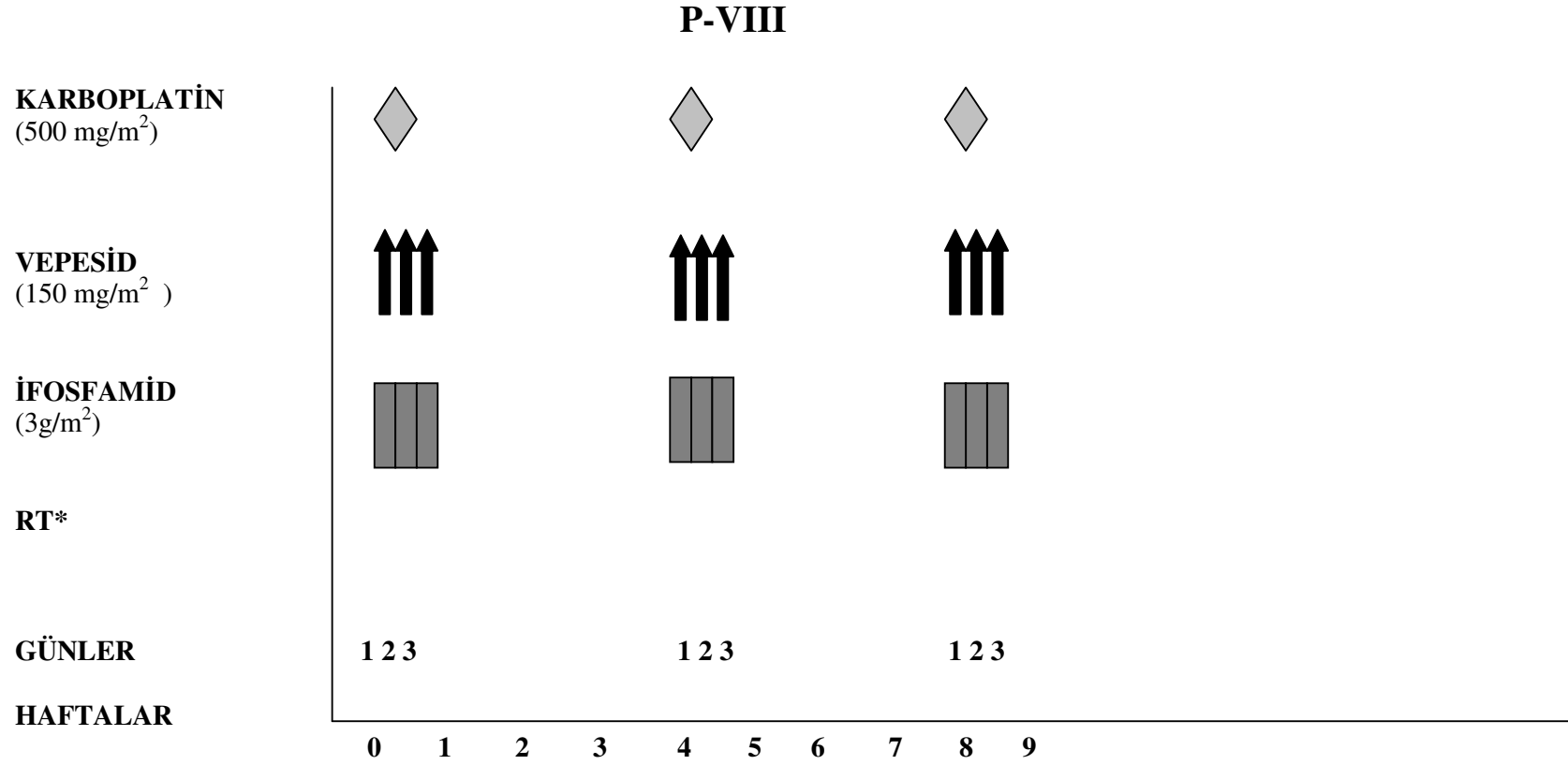
TÜRKİYE PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU WİLM'S TÜMÖRLÜ HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLÜ

EK TABLO IV A: EVRE-III (FH) VE ADR-RT ALAN VE TORAKS, KARACİĞER, M.SPİNALİS VE BEYİNDE RELAPS GÖRÜLEN WİLM'S TUMÖRLÜ HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLÜ

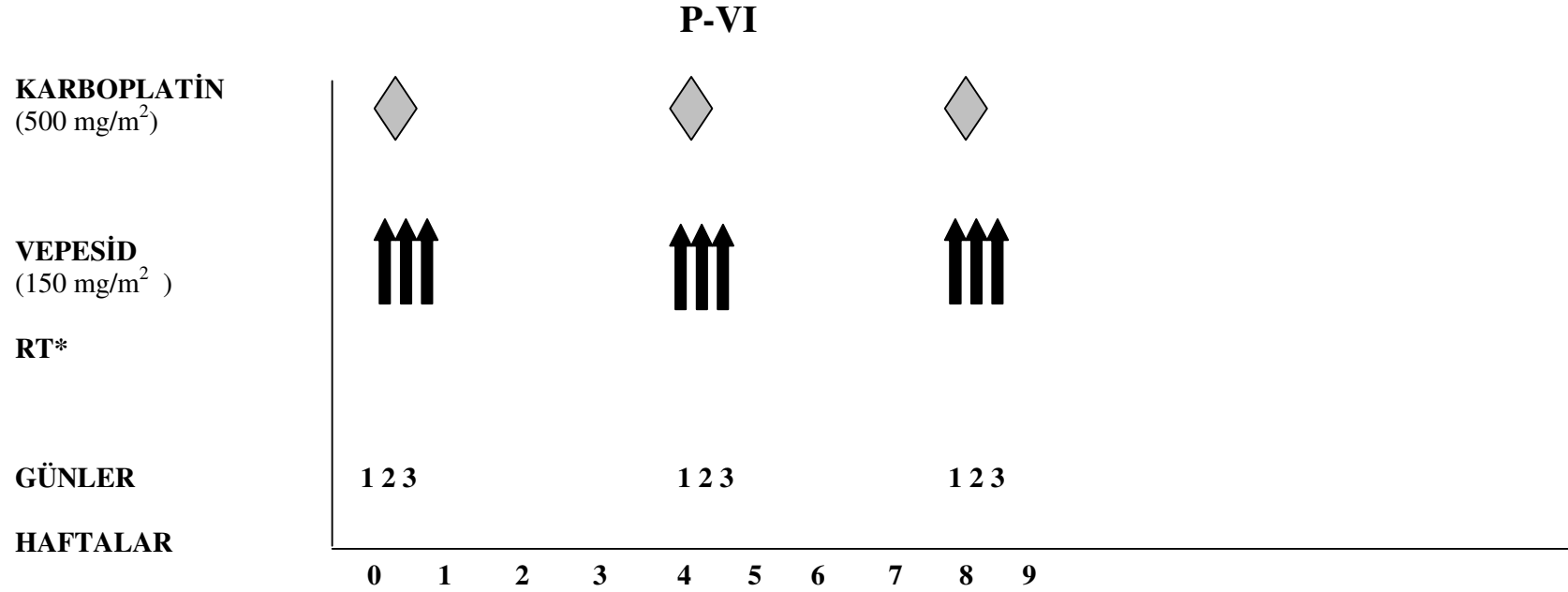
P-VII



EK TABLO IV B: ANAPLASTİK HASTALIKLI OLUP RELAPS GÖRÜLEN WİLM'S TÜMÖRLÜ HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLÜ



EK TABLO IV C: EVRE-III (FH) VE ABD-RT ALAN VE LOKAL RELAPS GÖRÜLEN WİLM'S TÜMÖRLÜ HASTALARDA UYGULANAN TEDAVİ PROTOKOLÜ



EK TABLO V: YÜKSEK RİSKLİ MEDULLOBLASTOM TEDAVİ PROTOKOLÜ

Vinkristin (1,5 mg/m ²)	↑		↑		↑		↑		↑		↑		↑		↑		↑		↑		↑
Karboplatin (500 mg/m ²)	↑↑										↑↑	↑↑									
Etoposid (100 mg/m ²)	↑↑↑						↑↑↑				↑↑↑	↑↑↑							↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Siklofosfamid (1500 mg/m ²)							↑												↑		
Mesna (750 mg/m ²)							■												■		
Günler	1	2	3	7	14	21	22	23	28	35	42	43	44	49	56	63	64	65			

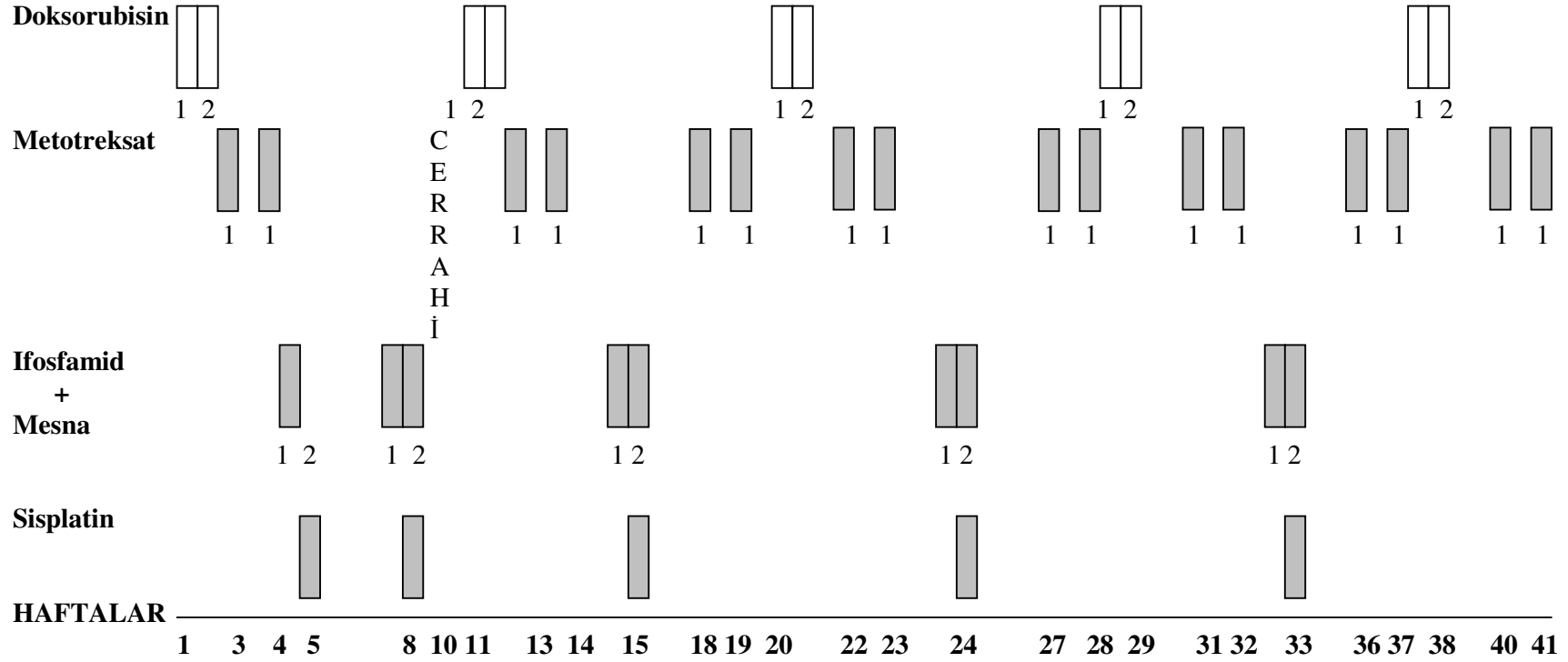
Vinkristin: 1,5 mg/m² (en fazla 2mg) i.v.puşe şeklinde

Karboplatin: 500 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile %5 dekstroz içinde

Siklofosfamid: 1500 mg/m² 4 saatlik i.v. infüzyon ile SF içinde

Mesna: 750 mg/m² siklofosfamid uygulamasından 15' dakika önce, 4 ve 8 saat sonra i.v. infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.

EK TABLO VI: COSS-86 OSTEOSARKOM KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ



Dokсорubisin: 45 mg/m²/gün 8 saatlik infüzyon ile 1 ve 2. günler

Metotreksat: 8 gr/m² Lökovorin ile birlikte yüksek doz metotreksat veriliş protokolüne göre

Ifosfamid: 3 gr/m² 1. ve 2. günler mesna 3 gr/m² ile

Sisplatin: 120 mg/m²/gün 3 gün 6 saatlik infüzyon ile verilir.

EK TABLO VII: EVAIA PROTOKOLÜ

																
HAFTALAR	1	4	7	10	13	16	19	22	25	28	31	34	37	40		
ETOPOSİD																
VİNKRİSTİN																
ADRIYAMİSİN																
IFOSFAMİD																
MESNA																
AKTİNOMİSİN-D																

Etoposid, her 3 haftalık sikluslarda ilk 3gün 150 mg/m²/gün 1saatlik infüzyon (1,2,3. ve 21,22,23. günler)

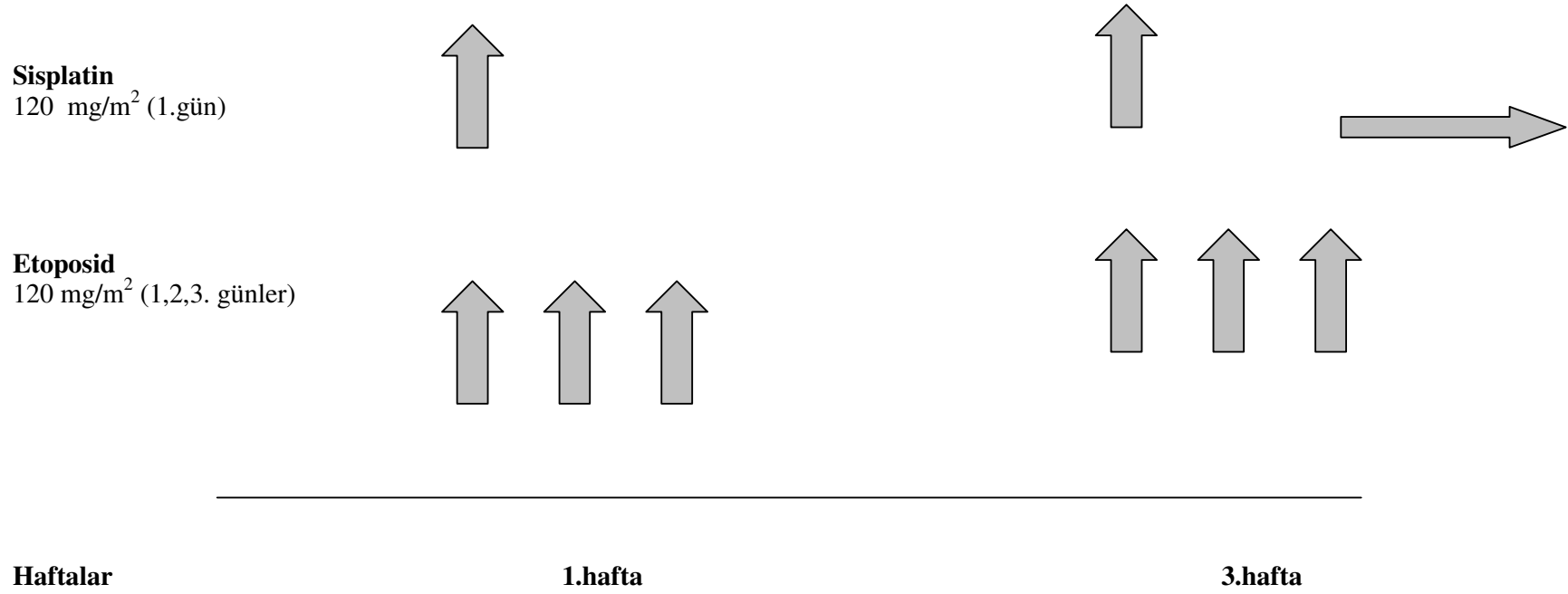
Vinkristin, her 3 haftalık sikluslarda ilk gün 1,5 mg/m² i.v. puşe (1. ve 21. günler)

Adriyamin, her 3 haftalık sikluslarda ilk 3gün 20 mg/m²/gün 3saatlik infüzyon (1,2,3. günler)

Ifosfamid, her 3 haftalık sikluslarda ilk 3gün 2000 mg/m²/gün 1 saatlik infüzyon (1,2,3. ve 21,22,23. günler)

Mesna, her 3 haftalık sikluslarda ilk 4 gün 2000 mg/m²/gün 24 saatlik infüzyon (1,2,3,4 ve 21,22,23,24. günler)

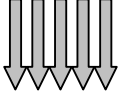
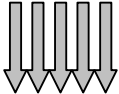
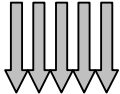
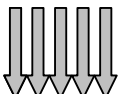
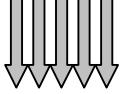
Aktinomisin-D, her 3 haftalık sikluslarda ilk 3 gün 0,5 mg/m² i.v. puşe (21,22,23. günler) olarak uygulanır.

EK TABLO VIII: EPANDİMOM TEDAVİ PROTOKOLÜ

Sisplatin; 120 mg/m² 6 saatlik i.v. infüzyon ile 1/2 SF içinde

Etoposid; 120 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile 1/2 SF içinde uygulanır.

EK TABLO IX: RELAPS HODGKİN LENFOMA TEDAVİ PROTOKOLÜ

İfosfamid (1,8 gr/m ² /gün)		
Sisplatin (100 mg/m ²)		
Etoposid (100 mg/m ² /gün)		
Prednizolon (100 mg/m ² /gün)		
Haftalar *	0	4

İfosfamid; 1,8 gr/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde

Sisplatin; 100 mg/m² 8 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde

Etoposid; 100 mg/m² 2 saatlik i.v. infüzyon ile SF içinde

Prednizolon; 100 mg/m²/gün p.o 3 doz şeklinde uygulanır.

*** Bu protokol alterne olarak toplam 6 kür verilir.**

EK TABLO X: ICE KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

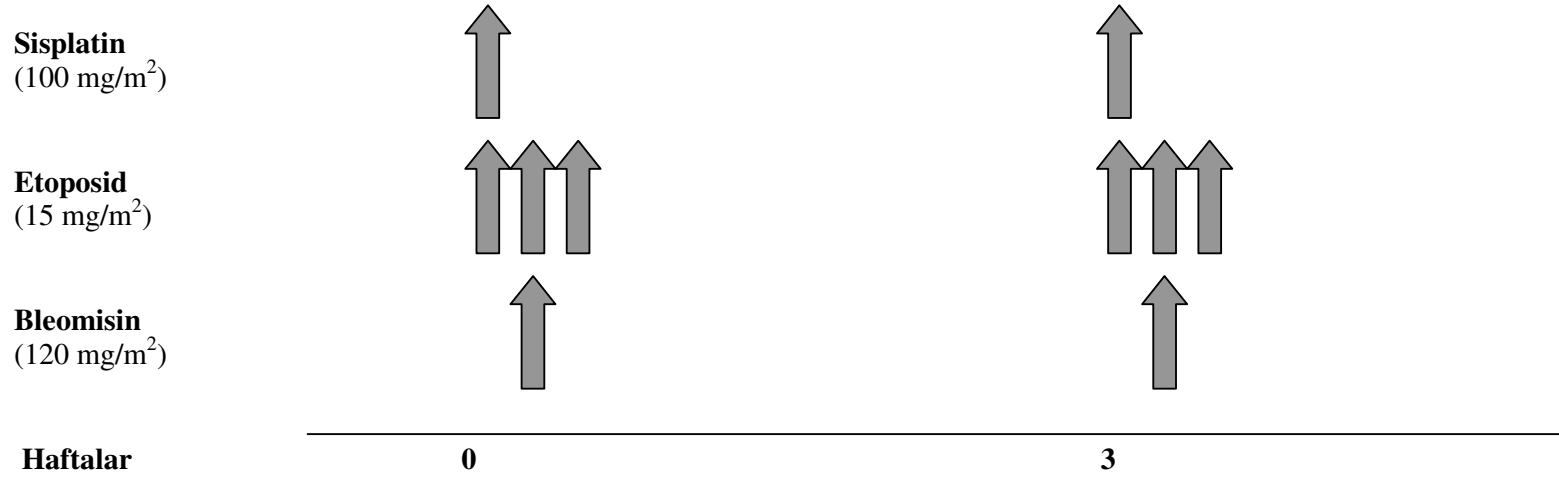
İfosfamid (1,8 gr/m ² /gün)	↑	↑	↑	↑	↑
Karboplatin (400 mg/m ²)	↑	↑			
Etoposid (100 mg/m ² /gün)	↑	↑	↑	↑	↑
Günler	1	2	3	4	5

İfosfamid; 1,8 gr/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde

Karboplatin; 400 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile %5 dekstroz içinde

Etoposid; 100 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile SF içinde uygulanır.

EK TABLO XI: BEP KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

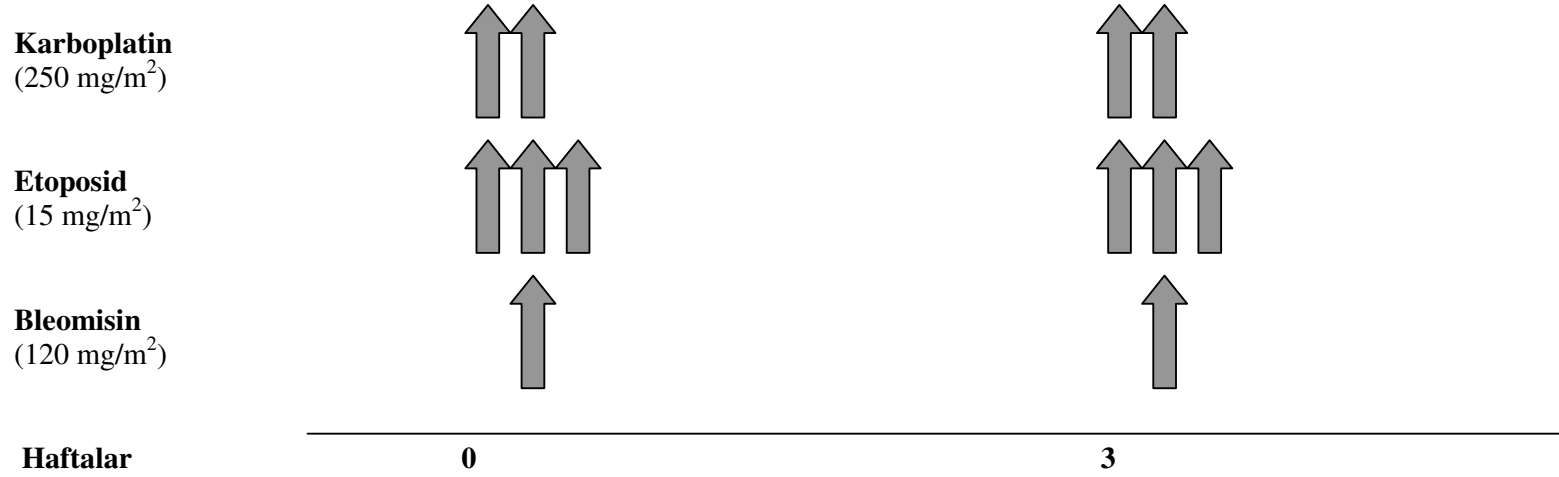


Sisplatin; 100 mg/m² 6 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde haftanın 1.gününde

Etoposid; 120 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile SF içinde haftanın 1,2,3.gününde

Bleomisin; 15 mg/m² i.v. puşe şeklinde haftanın 2.gününde uygulanır.

EK TABLO XII: CEB KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ



Karboplatin; 100 mg/m² 5 saatlik i.v. infüzyon ile %5 dekstroz içinde haftanın 1. ve 2. günlerinde

Etoposid; 120 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile SF içinde haftanın 1,2,3.günlerinde

Bleomisin; 15 mg/m² i.v. puşe şeklinde haftanın 2.gününde uygulanır.

EK TABLO XIII:CWS'96 CEVAİE KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

	IVA			CEV			IVE	
Ifosfamid (3 gr/m ²)	↓	↓	↓				↓	↓
Vinkristin (1,5 mg/m ²)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Aktinomisim-D (1,5µg/m ²)	↓							
Karboplatin (500 mg/m ²)				↓				
Epirubisin (150 mg/m ²)				↓				
Etoposid (150 mg/m ²)							↓	↓
Haftalar	1	2	3	4	5	6	7	8

Karboplatin; 500 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile %5 dekstroz içinde 4.haftanın 1. gününde

Epirubisin; 150 mg/m² 6 saatlik i.v. infüzyon ile %5 dekstroz içinde 4.haftanın 1. gününde

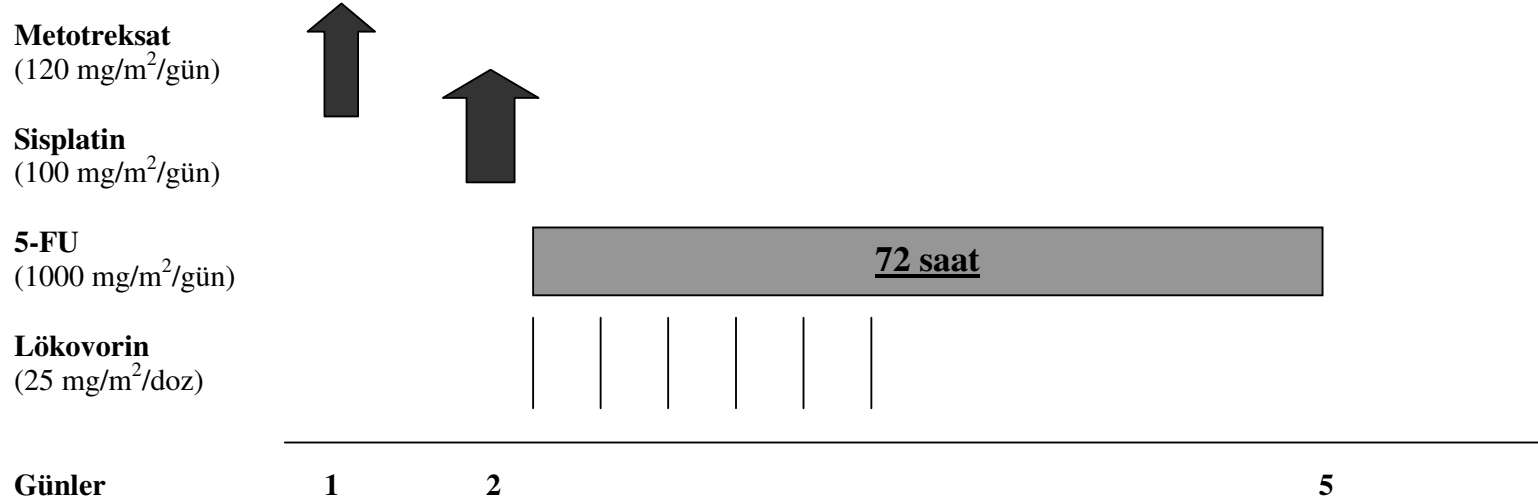
Vinkristin; 1,5 mg/m² (en fazla 2 mg) i.v.puşe şeklinde haftada bir

Aktinomisim-D; 1,5 µg/m² (en fazla 2 µg) i.v.puşe şeklinde 1.haftanın 1. gününde

Ifosfamid; 3 gr/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde 1 ve 7.haftalarının 1,2,3. günlerinde

Etoposid; 150 mg/m² 1 saatlik i.v. infüzyon ile SF içinde 7. haftanın 1,2,3.günlerinde uygulanır.

EK TABLO XIV: NAZOFARİNGS KARSİNOMU TEDAVİ PROTOKOLÜ



Metotreksat; 120 mg/m² 500 ml SF içinde 10mEq KCL+20 mEq NaHCO₃ i.v. 5 saatlik infüzyon 1.gün saat:16:00'da başlanacak

Sisplatin; 2.gün 08:00-10:00 arası 500 ml ½ SF içinde + 10g/m² manitol i.v. 2 saatlik infüzyon

2.gün 10:00-16:00 arası Sisplatin 100 mg/m² 1000 ml/ m² ½ SF içinde + 10g/m² manitol i.v. 6 saatlik infüzyon

Lökovori; 2.gün saat16:00 başlamak üzere 25 mg/m²/doz 6 saatte bir oplam 6 doz

5-FU; 2.gün lökovorinin ilk dozundan hemen sonra başlanarak 1000 mg/m² ½ SF içinde i.v. 24 saatlik infüzyon ile toplam 72 saat sürekli infüzyon şeklinde uygulanır.

EK TABLO XV: SIOPEL3-PLADO HEPATPOBLASTOM TEDAVİ PROTOKOLÜ

Sisplatin (80 mg/m ²)	↑	↑	↑	↑	CER RA Hi	↑	↑
Doksorubisin (60 mg/m ²)	↑	↑	↑	↑		↑	↑
Günler	1	15	36	57		1	27

Sisplatin; 80 mg/m² 24 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde

Doksorubisin; 60 mg/m² 48 saatlik i.v. infüzyon ile ½ SF içinde uygulanır.