

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Selahattin Fehmi AKÇİÇEK



**EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ONKOLOJİ SERVİS VE POLİKLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN VE SİSPLATİN  
BAZLI KEMOTERAPİ REJİMİ UYGULANAN HASTALARDA, TANI VE  
TEDAVİ SIRASINDAKİ BİYOKİMYA VE HEMOGRAM  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE NEFROPATİ GÖRÜLME  
SIKLIĞININ RETROSPEKTİF TARANMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Dr. Ejder Kamil ÖZTÜRK

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Soner DUMAN

İZMİR-2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, iş ve eğitime ek olarak hayatın tüm alanlarında yardımını esirgemeyen, daima örnek almaya çalıştığım, çok kıymetli hocam, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selahattin Fehmi AKÇİÇEK'e, ayrıca asistanlığım süresince bilgi ve birikimlerinden faydalandığım hocam ve tez danışmanım, Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Soner DUMAN'a ve çalışmamızda desteğini esirgemeyen Medikal Onkoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Şaziye Burçak KARACA'ya saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Bu tezin hazırlanmasında ve verilerin elde edilmesinde birlikte çalıştığımız, eğitimim süresince birçok alanda birlikte olmaktan büyük keyif aldığım Dr. Kerem ORUÇ'a, çalışmamız süresince parlak fikirleri ile yanımızda olan Uzm. Dr. Cenk GÖKALP'e, kendileriyle çalışmaktan daima büyük memnuniyet duyduğum asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizde birlikte çalışma şansı bulduğum tüm sağlık personelimize ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük katkısı olan anne ve babama, kardeşime, yine bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve canım kızımın annesi Uzm. Dr. Kübra ERDOĞAN'a, gelecekle ilgili hayallerimin en büyük pay sahibi ve enerji kaynağım olan canım kızım Ece Kayra ÖZTÜRK'e teşekkür ederim.

Dr. Ejder Kamil ÖZTÜRK

## ÖZET

Sisplatin birçok solid tümörün tedavisinde yaygın biçimde kullanılan güçlü bir antineoplastik ajandır. En sık görülen yan etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve kemik iliği süpresyonudur. En iyi bilinen doz sınırlayıcı yan etkisi yoğun intravenöz salin infüzyonuna rağmen görülebilen nefrotoksisitedir.

Daha önceki çalışmalarda, ilk defa sisplatin kullanan hastaların bir kısmında geri dönüşümlü böbrek hasarı geliştiği, tekrarlayan dozların böbrek yetmezliği sıklık ve şiddetini arttırarak geri dönüşümsüz hasara ilerlediği, sisplatinin oluşturduğu toksisitenin sıklıkla kümülatif ve doza bağımlı olduğu belirtilmiştir. Bizim bu çalışmamızdaki amacımız, sisplatin bazlı kemaoterapi rejimi uygulanan malignite hastalarının tanı ve tedavi sırasındaki hemogram ve biyokimya parametreleri ile nefropati görülmesi üzerinde etkili olabilecek olası öngördürücü faktörlerin ve nefropati görülme sıklığının saptanmasıdır.

Sisplatin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan malignite hastalarının tanı ve tedavi sırasındaki hemogram ve biyokimya parametreleri ile nefropati görülmesi üzerinde etkili olabilecek olası öngördürücü faktörler ve nefropati görülme sıklığını retrospektif olarak araştırmak için Ocak 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine ve/veya servisine başvuran, başvuru anında yaşı 18 ve üzerinde olan 997 hastanın, sisplatin bazlı kemoterapi rejimi verilmesi planlanan 158'i çalışmaya dahil edildi. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

Sisplatin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda en sık görülen tanı mide kanseri, en sık kullanılan tedavi protokolü sisplatin-gemsitabin kombinasyonu idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ABH ve KBH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre sisplatin kümülatif dozu daha yüksek saptandı. 158 hastanın 99'unun bazal hemogram ve biyokimya parametrelerine ulaşılabildi. Bu hastaların 55'inde ABH gelişmezken, 44'ünde ABH, ABH gelişenlerin 15'inde KBH geliştiği saptandı.

ABH gelişen hastaların tanı ve ölüm yaşları gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Yine ABH gelişen hastaların 2. kür sonrası bakılan  $PO_4$  değerleri gelişmeyenlere göre daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ).

KBH gelişen hastaların bazal NLR değerleri gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Yine KBH gelişen hastaların ilk kemoterapi sonrasında bakılan serum total proteini, ürik asit ve NLR değerleri gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). KBH gelişen hastaların ABH meydana geldiği sırada bakılan Mg değerleri gelişmeyenlere göre daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ).

Takipte ABH ve KBH gelişen hastalarda anemi saptandı ( $p<0.05$ ).

Sisplatine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi oldukça önemlidir. Bu sayede böbrek yetmezliği ilişkili morbidite ve mortalite azalacak, hastaların hastanede yatış süreleri kılacak ve tedavi maliyeti düşecektir. Ayrıca sisplatine karşı böbrekleri koruyan bir ajanın rutin kullanıma girmesi, etkili bir antineoplastik ajan olan sisplatinin, tekrarlayan kürlerde doz azaltılmadan ve daha yüksek dozda kullanılabilmesine olanak sağlayabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Kanser, Sisplatin, Nefrotoksisite

## ABSTRACT

Cisplatin is a strong antineoplastic agent that is commonly used for treatment of solid tumors. The main side effects are nephrotoxicity, neurotoxicity, autotoxicity and bone marrow suppression. The best known dose restricting side effect is the development of nephrotoxicity despite intravenous saline infusion.

In the previous studies, it was reported that; some of the patients using cisplatin for the first time developed reversible kidney injury, repetitive doses of cisplatin caused irreversible injury by increasing the occurrence and severity of renal impairment and toxicity of cisplatin was usually cumulative and dose dependent.

The aim of this study was to determine hemogram and biochemical parameters, potential predictor factors that could be effective in the development of nephropathy and prevalence of nephropathy among cancer patients undergoing cisplatin-based chemotherapy during diagnosis and treatment. For this purpose the hospital records of 997 patients aged 18 years and over who admitted to Oncology Department of Internal Medicine of Ege University Faculty of Medicine between January 2014 and December 2014 were reviewed retrospectively and 158 cisplatin-based chemotherapy treatment planned patients were included to the study. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Most frequent diagnosis was gastric cancer and most commonly used treatment protocol was cisplatin-gemcitabine combination on patients undergoing cisplatin-based chemotherapy. Although not statistically significant, cumulative dose of cisplatin was higher in patients who developed acute or chronic renal impairment compared to ones who did not. Basal hemograms and biochemical parameters for 99 patients were available. It was determined while 55 patients did not develop AKI, AKI was developed in 44 patients and CKD was developed in 15 patients.

Age at the time of diagnosis and death of the patients who had AKI were higher ( $p < 0.05$ ). In addition,  $PO_4$  values after the second cure of the patients who developed AKI were lower than who did not ( $p < 0.05$ ).

NLR values of patients who developed CKD were higher compared to ones who did not develop CKD ( $p < 0.05$ ). Also after chemotherapy, serum total protein, uric acid and NLR values of individuals who developed CKD were higher compared to ones who did not develop CKD ( $p < 0.05$ ). Mg values of patients who developed CKD were lower at the onset time of AKI ( $p < 0.05$ ).

Anemia was determined in patients who developed AKI and CKD.

Prevention of cisplatin induced nephrotoxicity is quite important. Thus morbidity and mortality related renal failure might be decreased, duration of hospitalization would be shortened and cost of treatment would be reduced. Furthermore, coming into routine use of an agent which protects kidneys against cisplatin would allow usage of cisplatin as an effective antineoplastic agent without dose reduction in repetitive treatments and in higher doses.

**Key Words:** Cancer, Cisplatin, Nephrotoxicity

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ.....	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. BÖBREK.....	4
2.1.1. Böbreğin Anatomisi.....	4
2.1.2. Böbreğin Embriyolojisi.....	5
2.1.3. Böbreğin Histolojisi.....	5
2.1.4. Böbreğin Fizyolojisi.....	6
2.2. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	7
2.2.1. Epidemiyoloji.....	8
2.2.2. Tanımlaması.....	8
2.2.3. Sınıflaması.....	11
2.2.3.1. Prerenal ABY.....	11
2.2.3.2. Renal (İntrinsik) ABY.....	13
2.2.3.2.1. Akut Tübüler Nekroz.....	15
2.2.3.3. Postrenal ABY.....	15
2.2.4. ABY'nin Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	17
2.2.4.1. Klinik Bulgular.....	17
2.2.4.2. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.2.4.2.1. Serum Kreatinin Konsantrasyonu.....	20
2.2.4.2.2. Üre.....	20

2.2.4.2.3.	Serum BUN/Kreatinin Oranı.....	20
2.2.4.2.4.	Kreatinin Klirensi.....	20
2.2.4.2.5.	Tam İdrar Tahlili (TİT).....	21
2.2.4.2.6.	İdrar Sedimenti.....	21
2.2.4.2.7.	İdrar Osmolalitesi.....	21
2.2.4.2.8.	İdrar Proteini.....	21
2.2.4.2.9.	İdrar Sodyum Konsantrasyonu.....	22
2.2.4.2.10.	Fraksiyone Sodyum Atımı.....	22
2.2.4.2.11.	Serum ve İdrar Kreatinin Konsantrasyonu.....	22
2.2.4.3.	Görüntüleme Yöntemleri.....	22
2.2.4.4.	Böbrek Biyopsisi.....	23
2.2.5.	ABH Erken Tanısında Biyobelirteçler.....	23
2.3.	SİSPLATİN.....	25
2.3.1.	Sisplatinin Moleküler Yapısı.....	26
2.3.2.	Sisplatinin Farmakokinetik Yapısı.....	26
2.3.3.	Sisplatinin Hücresel Alımı.....	27
2.3.4.	Sisplatin Aktivitesinin Biyokimyasal Mekanizmaları.....	28
2.3.5.	Sisplatin Sitotoksitesinin Moleküler Farmakolojisi.....	28
2.3.5.1.	Sisplatin-DNA Bağlarının Tamiri.....	28
2.3.5.2.	Sisplatin-DNA Bağlarının Transkripsiyonu İnhibe Etmesi.....	29
2.3.5.3.	Sisplatin Bağlarının Apoptozu Başlatması.....	29
2.3.5.4.	Sisplatine Bağlı Hücre Ölüm Yolları.....	29
2.3.6.	Sisplatin Toksisitesi.....	30
2.3.7.	Sisplatin Nefrotoksitesitesi.....	30
2.3.7.1.	Sisplatin Nefrotoksitesitesinin Oluşum Mekanizması.....	31
2.3.7.1.1.	Sisplatinin Hücre İçinde Biriktirilmesi.....	31
2.3.7.1.2.	Sisplatinin Böbrek Hücrelerinde Transformasyonu.....	32
2.3.7.1.3.	Böbrek Hücrelerinde Hasara Neden Olan Hücre İçi Olaylar.....	32
2.3.7.2.	Sisplatin Hasarının Patofizyolojik Etkileri.....	34



2.3.7.3.	Sisplatin Nefrotoksisitesine Bağlı Patolojik Değişiklikler.....	35
2.3.7.4.	Sisplatin İlişkili Nefrotoksisiteyi Önleme Stratejileri....	36
2.3.7.5.	Reaktif Oksijen Bileşikleri ve Antioksidan Savunma Sistemleri.....	36
2.3.7.5.1.	Total Antioksidan Seviye.....	37
2.3.7.6.	İnflamasyon ve Fibrojeniz.....	38
2.3.7.7.	Nefropatinin Klinik Yansımaları.....	39
2.3.7.7.1.	Böbrek Yetmezliği.....	39
2.3.7.7.2.	Hipomagnezemi.....	39
2.3.7.7.3.	Fanconi Benzeri Sendrom.....	40
2.3.7.7.4.	Anemi.....	40
2.3.7.7.5.	Trombotik Mikroanjiopati.....	40
2.3.7.7.6.	Tuz Kaybı.....	40
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1.	ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTALAR.....	41
3.2.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	41
4.	BULGULAR.....	42
5.	TARTIŞMA.....	55
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	60
7.	KAYNAKLAR.....	61

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> RIFLE Kriterleri.....	9
<b>Tablo 2:</b> AKIN Sınıflaması.....	10
<b>Tablo 3:</b> KDIGO Rehberine Göre ABH Evreleri.....	10
<b>Tablo 4:</b> Prerenal ABY Nedenleri.....	12
<b>Tablo 5:</b> Renal (İntrinsik) ABY Nedenleri.....	14
<b>Tablo 6:</b> Postrenal ABY Nedenleri.....	16
<b>Tablo 7:</b> ABH'de Laboratuvar İncelemeler.....	19
<b>Tablo 8:</b> ABH Nedenleri ve İdrar Sediment Bulguları.....	21
<b>Tablo 9:</b> Üriner Sistem USG Bulguları.....	23
<b>Tablo 10:</b> Sisplatinin Farmakokinetik Özellikleri.....	27
<b>Tablo 11:</b> Endojen Antioksidanlar.....	38
<b>Tablo 12:</b> Hastaların Evre Dağılımları.....	43
<b>Tablo 13:</b> Evre 4 Olmanın Cinsiyete Göre Dağılımı.....	43
<b>Tablo 14:</b> Başlangıç ve Total Sisplatin Dozları.....	45
<b>Tablo 15:</b> Ölen Hastaların Ortalama Yaşam Süreleri.....	46
<b>Tablo 16:</b> Hastaların Bazal Hemogram Değerleri.....	47
<b>Tablo 17:</b> Hastaların Bazal Biyokimya Değerleri.....	48
<b>Tablo 18:</b> Hastaların Takipteki Kreatinin Değerleri.....	49
<b>Tablo 19:</b> Hastaların Takipteki GFR (CKD-EPI) Değerleri.....	49
<b>Tablo 20:</b> Hastaların Takipteki Ürik Asit Değerleri.....	50

<b>Tablo 21:</b> KBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların 1. Kemoterapi Sonrasında Bakılan Total Protein ve NLR Değerleri.....	52
<b>Tablo 22:</b> Hastaların Takipteki PO <sub>4</sub> Değerleri.....	53
<b>Tablo 23:</b> ABH Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Tanı ve Ölüm Yaşları.....	53
<b>Tablo 24:</b> Hastaların Takipteki Hemoglobin Değerleri.....	55

### GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1:</b> Hastaların Tanı Dağılımları.....	42
<b>Grafik 2:</b> En Sık Kullanılan Sisplatin Bazlı Kemoterapi Protokolleri.....	44
<b>Grafik 3:</b> Hastaların Takipteki GFR (CKD-EPI) Değerleri.....	50
<b>Grafik 4:</b> Hastaların Takipteki Ürik Asit Değerleri.....	51
<b>Grafik 5.</b> Takipte Normal, ABH ve KBH Olan Hastaların Sağkalım Karşılaştırması.....	54

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ABH</b>	: Akut Böbrek Hasarı
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ACE</b>	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
<b>ADH</b>	: Antidiüretik Hormon
<b>ADQI</b>	: Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu
<b>AGN</b>	: Akut Glomerülonefrit
<b>AİN</b>	: Akut İnterstisyel Nefrit
<b>AKIN</b>	: Akut Böbrek Hasarı Ağı
<b>ARB</b>	: Anjiotensin II Reseptör Blokeri
<b>ATN</b>	: Akut Tübüler Nekroz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CAT</b>	: Katalaz
<b>CTR</b>	: Bakır Taşıyıcısı
<b>Cys C</b>	: Sistatin C
<b>Cyt C</b>	: Sitokrom C
<b>FDA</b>	: Amerika Gıda ve İlaç Kurumu
<b>GFR</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GSH</b>	: Glutatyon
<b>GSH Px</b>	: Glutatyon Peroksidaz
<b>HIF-1</b>	: Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1
<b>HMG</b>	: Yüksek Hareketlilik Proteini
<b>HÜS</b>	: Hemolitik Üremik Sendrom
<b>ICAM</b>	: İntersellüler Adezyon Molekülü
<b>IL-18</b>	: İnterlökin-18

<b>IV</b>	: İntrevenöz
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KBY</b>	: Kronik Böbrek Yetmezliği
<b>kDA</b>	: Kilo-Dalton
<b>KIM-1</b>	: Böbrek Hasar Molekülü-1
<b>L-FABP</b>	: Karaciğer Yağ Asidi Bağlayan Protein
<b>MCP-1</b>	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
<b>MMR</b>	: Mismatch Tamir Sistemi
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>NER</b>	: Nükleotid Eksojen Onarımı
<b>NET</b>	: Nöroendokrin Tümör
<b>NGAL</b>	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
<b>NLR</b>	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaç
<b>OCT</b>	: Organik Katyon Taşıyıcısı
<b>PARP-1</b>	: Poli ADP-Riboz Polimeraz-1
<b>PLR</b>	: Trombosit-Lenfosit Oranı
<b>ROM</b>	: Reaktif Oksijen Metabolitleri
<b>SOD</b>	: Süperoksid Dismutaz
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri
<b>TAS</b>	: Total Antioksidan Seviye
<b>TGF-beta</b>	: Transkribe Edici Büyüme Faktörü-Beta
<b>TİT</b>	: Tam İdrar Tahlili
<b>TNF-alfa</b>	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
<b>TTP</b>	: Trombotik Trombositopenik Purpura
<b>USG</b>	: Ultrason

## 1. GİRİŞ

Kanser, günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sık görülmesi ve yüksek mortaliteye sahip olması, kanseri bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir. Ortalama yaşam süresindeki uzama, yaşlı nüfusun artması, toplumun bilgi seviyesindeki yükselme ve kanser tedavisindeki gelişmeler, daha çok hastanın hekime başvurmasına ve gelişen teknoloji ile çevresel maruziyetlerin artışı da kanser sıklığının artışına neden olmaktadır (1).

Dünya genelinde kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık ölüm nedenidir (2). Dünyada her yıl yaklaşık 7 milyon kişi kanser nedeni ile ölmektedir ve 2020 yılında bu sayının 10 milyonu geçeceği tahmin edilmektedir (3).

Ülkemizde kanser, sebebi bilinen ölümler arasında 1970'li yıllarda 4. sırada yer alırken, Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2013 verilerine göre günümüzde kardiyovasküler hastalıkların ardından 2. sırada yer almaktadır (4).

Kanser hastaları, sadece hastalık süreci ile ilgili değil, tedavi yan etkilerine bağlı olarak da birçok sorun yaşamaktadır (5).

Kanser tedavisi genel olarak üç temel strateji üzerine kurulmuştur. Bunlardan en önemlisi kemoterapi uygulamalarıdır. Lokal tedaviye imkan sağlayan radyoterapi ve cerrahi girişimler diğer uygulamalardır. Cerrahi girişim ve radyoterapi ile çoğu zaman sadece lokal kontrol sağlanabilirken, sistemik etki kemoterapi uygulamaları ile mümkündür. Kemoterapide amaç; normal hücelere zarar vermeden kanser hücresinin büyüme ve çoğalmasını durdurmak ya da mümkünse yok etmektir. Ancak kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaçların kanser hücresine karşı seçicilikleri azdır. Antineoplastik ilaçlar kanser hücrelerini yok ederken, hızlı biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de yok ederler. Dolayısıyla birçok kanser ilacının normal hücre ve kan dokusu üzerine de yan etkileri vardır (6, 7). Bu yan etkilerin görülmesi farklı alternatiflere yönelmeyi gerektirmektedir. Bunlar; tedavi protokolünün değiştirilmesi, tedavi dozunda kısıtlamaya gidilmesi, yan etkileri önleyecek veya azaltacak diğer bir ajanın tedaviye eklenmesidir (8).

Böbrekler, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, asit-baz dengesinin ve kan basıncının düzenlenmesi, metabolik artıkların vücuttan uzaklaştırılması, hormon sentez ve yıkımı, eritrosit yapımının kontrolü gibi önemli görevlere sahiptir (9).

Böbrek hücreleri toksik harabiyete karşı oldukça duyarlıdır. Yüksek bölünme hızına sahip olmamalarına rağmen, yüksek kan akımına maruz kalmaları, toksinleri konsantre etme yetenekleri ve spesifik taşıyıcılara sahip olmaları buna neden olmaktadır (10). Sitotoksik ilaçların neden olduğu nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden biridir (7). Nefrotoksisiteye neden olan başlıca ilaçlar; antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar ve antrasiklinlerdir. Nefrotoksik etkiler; serum elektrolit seviyelerinde düzensizlik, serum kreatinin düzeylerinde artış ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma şeklinde olabileceği gibi kalıcı böbrek yetmezliğiyle karakterize ciddi boyutta da olabilir (11).

Kemoterapi ilaçları, böbrekte başlıca proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere üç ana nefron bölgesinde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olur (12).

Platin bileşikleri kemoterapide çok yaygın olarak kullanılan bir ilaç grubudur. İçlerinde en nefrotoksik olanı sisplatindir. Birçok malignitede, siplatin bazlı kombinasyon kemoterapi rejimleri ilk sıra tedavi olarak kullanılmaktadır. Başta akciğer, testis ve over kanseri olmak üzere mesane, prostat, baş ve boyun kanserleri, osteojenik sarkom ve nöroblastom gibi solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılır (13, 14). Sisplatin, yüksek antitümöral aktivite gösteren ve oldukça geniş spektruma sahip bir antineoplastik ajandır. Ancak hastaların yaklaşık %25'inde doza bağlı olarak gelişen nefrotoksisite nedeniyle kullanım alanı sınırlanmaktadır (15-17). Sisplatin kaynaklı nefrotoksisitenin; serbest oksijen radikallerinin (SOR) üretimi ve antioksidan enzimlerin baskılanması ile oluştuğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Sisplatin kemoterapisinin etkisini sınırlayan başlıca sebepler, tümör hücre direnci ve yan etkilerdir. Nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve bulantı-kusma sisplatinin başlıca yan etkileridir (18, 19). Nefrotoksisite, sisplatin tedavisinin önündeki en önemli sınırlayıcıdır (20). Sisplatinin terapötik etkileri doz artışıyla

belirgin olarak artmakta ancak yüksek doz sisplatin terapisi kümülatif nefrotoksisite ve nörotoksisiteye neden olmaktadır (21). Buna rağmen sisplatin halen sık tercih edilen kemoterapi ajanlarından biri olmayı sürdürmektedir (22).

Sisplatin nefrotoksisitesinin hücrel mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (23). Sisplatin hücreye diffüzyon yoluyla girmekte, antitümöral ve nefrotoksik etkisini hücre içinde reaktif platin türevlerine hidrolize olarak göstermektedir (24). Sisplatin DNA ile etkileşerek, zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur. Bu bağlar DNA transkripsiyon ve replikasyonunu inhibe eder. Oluşan hasarlı DNA'ya sahip hücre apoptoz veya nekroz yolu ile ölür (25).

Sisplatin nefrotoksisitesinin in vivo mekanizmaları; oksidatif stres, apoptoz, inflamasyon ve fibrojenesi içerir. Sisplatinin yüksek konsantrasyonu proksimal tübül hücrelerinde nekroza yol açabilirken, düşük konsantrasyonu apoptozu tetikler (26, 27).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulması sonucu, lipid peroksidasyonu ve diğer etkileri ile hücre hasarına yol açması şeklinde tanımlanabilir (28). Oksidatif stres hasarı sisplatin ilişkili akut böbrek hasarı (ABH) patogenezinde aktif olarak yer alır. Reaktif oksijen metabolitleri (ROM) doğrudan lipidler, proteinler ve DNA gibi hücrel bileşikler üzerine etki eder ve yıkıma neden olur (29). Aynı zamanda antioksidan mekanizmalar sisplatin tarafından inhibe edilir ve süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalazın (CAT) böbrek aktiviteleri önemli ölçüde azalır (30).

Sisplatin, süperoksid anyon ve hidroksil radikalleri gibi SOR'nin üretimini artırır ve böbrek dokusunda lipid peroksidasyonu meydana getirir (31, 32). Oksidatif stres sonucunda protein, lipid, nükleik asit gibi biyomoleküllerin yapısında anormal değişiklikler meydana gelir (33).

İlk defa sisplatin kullanan hastaların yaklaşık %25-42'sinde kısmen geri dönüşümlü böbrek hasarı gelişir. Tekrarlayan dozlar yetmezliğin sıklık ve şiddetini



artırır ve sonunda geri dönüşümsüz böbrek hasarına sebep olur. Tedavinin kesilmesi genellikle böbrek yetmezliğinin ilerlemesini durdurur (34-36).

ABH, GFR'de hızlı bir düşüş ile karakterizedir. GFR, serum kreatinin konsantrasyonu ve hesaplanan kreatinin klirensi ile yakından izlenebilir. Ancak GFR'deki erken düşme kreatinin tarafından gösterilememektedir. Dolayısıyla böbrek hasarını erken dönemde saptayabilen biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Serum sistatin C (Cys C) ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ABH'nin umut veren biyobelirteçlerindedir (37-39).

Sisplatine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi oldukça önemlidir. Böylelikle nefropatinin kendi komplikasyonları da önlenmiş olacak ve morbidite azalacak, hastaların hastanede yatış süreleri kılacak ve tedavi maliyeti düşürülecektir. Aynı zamanda nefrotoksisitenin önlenmesiyle sisplatin gibi güçlü bir ilaç, daha yüksek dozlarda kullanılabilir ve antitümör etkisinden daha fazla faydalanılabilecektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BÖBREK**

#### **2.1.1. Böbreğin Anatomisi**

Böbrekler karın arka duvarında retroperitoneal yerleşimli, yaklaşık 11.5 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde, 2.5 cm kalınlığında ve 140-170 gr ağırlığındadır (40).

Genel yapısı anatomik olarak 3 bölümde incelenebilir. Bunlar, papilla renalislerin açıldığı, hilumun merkezi girintisi olan Sinüs Renalis; böbreğin iç kısmında yer alan, konik/piramit şekilli çok sayıda uzantıdan oluşan ve sadece tübülleri içeren Medulla; böbreğin dış kısmında yer alan Korteks'tir.

Böbreğin işlevsel ünitesi nefronudur. Nefron, renal korpüskül (glomerül) ve tübülüs renalislerden oluşur. Tübülüs renalis ise tübülüs proksimalis, henle kangalı ve tübülüs distalisten oluşur (41).

Böbrekler 1. ve 2. lomber vertebralar hizasında abdominal aortadan çıkan renal arterlerden beslenir (42).

Böbrekler otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Sinirleri plexus renalisten gelir. Sempatik etki idrar oluşumunu azaltırken, parasempatik liflerin etkisi bilinmemektedir (40).

### **2.1.2. Böbreğin Embriyolojisi**

Ürogenital sistem, üriner ve genital sistem olarak ikiye ayrılır ve her ikisi de mezodermden gelişir. İntrauterin hayat boyunca 3 böbrek sistemi aşamalar şeklinde oluşur (43). Bunlar boyun bölgesinde gelişen Pronefroz, boyun alt bölgesi ile bel arasında gelişen Mezonefroz, bel ile sakral bölge arasında gelişen Metanefroz'dur. Her böbrekte değişiklik göstermeyen tek yapı, ana boşaltım yolu olan pronefroz kanalıdır (Wolf kanalı).

Pronefroz kanalının oluşması ile Bowman kapsülü oluşur. Sonra kapsül içine giren damarlarla glomerül oluşur. Mezonefroz aşamasında çok ilkel de olsa bir böbrek cisimciği ortaya çıkar (corpusculum renale malpighi). Metanefroz aşamasında Bowman kapsülünün ilk aşaması oluşur.

Gelişimini tamamlayan böbrekte nefronların en eskisi pelvis renalise, en yenisi böbrek yüzeyine yerleşir. Nefron oluşumu doğuma kadar devam eder. Doğumda her böbrekte yaklaşık 1 milyon nefron bulunur. Böbrekler intrauterin 10. haftada işleve başlarlar (44).

### **2.1.3. Böbreğin Histolojisi**

Böbrek histolojik olarak nefron, toplayıcı kanallar ve pelvis renalisten oluşur (45).

#### **Nefron:**

Böbreğin yapısal ve işlevsel temel birimidir (46). Her bir nefron; renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, Henle kangalının ince ve kalın uzantıları, distal kıvrımlı tübülden oluşur. Nefron ve içine idrarın boşaldığı toplayıcı kanal ürinifer tübülü oluşturur (45).

Nefronlar medulla-korteks sınırından başlayarak tüm korteks boyunca yayılmışlardır ve 2 ana bölümden oluşurlar:

1- Böbrek cisimciği (corpusculum renale malpighi)

- Bowman kapsülü
- Glomerül (kapiller yumak)

2- Böbrek borucuğu (tübülüs renalis)

- Tübülüs proksimalis
- Henle kangalı
- Tübülüs distalis

**Toplayıcı kanallar:**

Distal kıvrımlı tübüllerden geçen idrar toplayıcı tübüllere boşalır (45-48).

#### **2.1.4. Böbreğin Fizyolojisi**

Böbreklerin filtrasyon, aktif emilim, pasif emilim ve salgılama gibi bir dizi işlevi vardır. Filtrasyon glomerülde gerçekleşir. Vücut için gerekli maddelerin birçoğu proksimal tübülden geri emilir.

Böbrekler dakikada yaklaşık 125 ml filtrat üretir, bunun 124 ml'si geri emilir. Günde ortalama 1500 ml idrar oluşur. Erişkin bir kişide her iki böbreğe dakikada yaklaşık 1.2-1.3 litre kan gelir.

Glomerüllerde süzülme, kanın hidrostatik basıncına yanıt olarak gerçekleşir. Glomerüler filtrat plazmaya benzer ancak makromoleküller glomerül duvarını geçemediği için hemen hiç protein içermez.

Proksimal tübüllerde filtrattaki glukoz ve aminoasitlerin tümü, su ve tuzun %85'i, ayrıca fosfat ve kalsiyum geri emilir. Buna karşın kreatinin, paraaminohippurik asit ve vücuda yabancı olan maddeler idrara salgılanır. Dolayısı ile bu maddelerin

sekresyon hızının belirlenmesi böbrek işlevinin klinik olarak değerlendirilmesini sağlar.

Henle kangalında su geri emilerek idrar konsantre edilir. Burada toplayıcı kanallardan geçen idrarın konsantrasyonunu etkileyen, medüller interstisyumdaki hipertonic gradyan oluşur.

Distal tübüllerde iyon değişimi gerçekleşir. Sodyumun geri emilerek potasyumun idrara verildiği bir iyon değişim bölgesi bulunur. Burası total su ve tuz dengesinin sağlandığı bölgedir. Aynı zamanda idrara hidrojen ve amonyum iyonları salgılanır. Bu durum asit-baz dengesinin sağlanmasında çok önemlidir.

Toplayıcı kanal epiteli antidiüretik hormona (ADH) duyarlıdır ve su alımı azaldığında idrar konsantre edilerek su kaybı azaltılır (42).

## **2.2. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Daha önce akut böbrek yetmezliği (ABY) tanımı tüm böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaları kapsarken, günümüzde her olgu organ yetmezliği ile sonuçlanmadığı için ABH ifadesi kullanılmaya başlanmıştır.

ABY, GFR'nin saatler, günler içinde ani azalması sonucu azotlu atıkların vücuttan atılmasının engellendiği, vücudun sıvı-elektrolit dengesinin bozulduğu, böbrek fonksiyonlarındaki değişim olarak tanımlanmaktadır. Böbrek fonksiyonundaki minimal bir azalma dahi mortalite ve morbiditede belirgin olarak etkilidir (49, 50). ABY birçok olguda tek organ yetmezliği şeklinde değil, çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile birlikte görülmektedir (51).

ABY tanısı yetersizlik tablosu kliniğe hakim olduktan sonra konulabilirken, ABH kavramında ise yetersizlik öncesi böbrek hasarı belirlenebilmektedir. ABH; saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, GFR'nin azalması ve böbreğin fonksiyonlarındaki kısmi ya da tam kayıp ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Potansiyel olarak geri döndürülebilir. Ancak ABH, kronik böbrek yetmezliğinin (KBY) önemli bir kaynağıdır.

Hastanede yatan hastalarda ABH %1-25 oranında iken bu hastalarda ölüm oranı %20-60 arasında bildirilmiştir (52).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

ABY'nin gelişme sıklığı iyi bilinmemektedir. Farklılıklar gösteren tanımlama kriterleri mevcuttur. Tanım üzerindeki belirsizlikler nedeni ile epidemiyoloji ile ilgili bilgilere ulaşmak zordur. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ABY'nin ortalama insidansı yaklaşık 200/milyon kişi/yıl ve bu hastalardaki diyaliz ihtiyacı ise 50/milyon kişi/yıl olarak saptanmıştır. Hastaneye yatan tüm hastaların ortalama %5'inde, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların yaklaşık %30'unda ABY gelişebilmektedir.

Hastanede oluşan ABY nedenleri arasında hipovolemi, hipotansiyon, ilaç ve radyokontrast kullanımı, cerrahi operasyonlar yer almaktadır.

Hastane dışında oluşan ABY'nin nedenleri prerenal azotemi, intrinsek ABY ve obstrüktif üropatidir. Yaklaşık %70 görülme sıklığı ile en sık neden prerenal azotemidir (51, 53, 54).

### **2.2.2. Tanımlaması**

ABH; saatler, günler ya da haftalar içerisinde gelişen, GFR'nin azalması ve böbreğin fonksiyonlarında hızlı bir şekilde, kısmi ya da tam kayıp olması ile ortaya çıkan klinik bir sendromdur (54, 55). Geri döndürülebilir olmakla birlikte, potansiyel olarak ABH, KBY'nin önemli bir kaynağıdır (56-58).

ABH, 2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (Acute Dialysis Quality Initiative [ADQI] Group) tarafından tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. RIFLE sınıflaması olarak adlandırılan bu sınıflama içerisinde ABY yerine ABH terimi kullanılmıştır. RIFLE sınıflamasına göre ABH risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure), kayıp (Loss) ve son dönem böbrek yetmezliği (End stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur (56).

2004 yılında, ADQI grup ve üç nefroloji derneğinin temsilcileri tarafından Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) kurulmuştur (59).

2012 yılında, RIFLE ve AKIN kriterlerine dayanarak basit bir tanım ile ABH tanısı koymak üzere yayımlanan klinik uygulamalar kılavuzu (Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) yayınlanarak ABH tanı kriterleri ve yeni sınıflama kriterleri ortaya konmuştur (60).

**Tablo 1.** RIFLE Kriterleri (61).

<b>Sınıf</b>	<b>GFR veya Serum Kreatinin Kriterleri</b>	<b>İdrar Çıkışı Kriterleri</b>
<b>R-Risk</b> (Risk)	SCr x 1.5 yükselmesi veya %25 < GFR azalışı	6 saattir < 0.5 ml/kg/saat
<b>I-Injury</b> (Hasar)	SCr x 2 yükselmesi veya %50 < GFR azalışı	12 saattir < 0.5 ml/kg/saat
<b>F-Failure</b> (Yetmezlik)	SCr x 3 yükselmesi veya %75 < GFR azalışı veya SCr > 4 mg/dl	24 saattir < 0.3 ml/kg/saat veya 12 saattir anüri
<b>L-Loss</b> (Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (> 4 hafta)	
<b>E-End-Stage Renal Disease</b> (Son Dönem Böb. Yetm.-SDBY)	SDBY (> 3 ay)	

**SCr:** Serum kreatinin değeri, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı.

İlk 3 evre (risk, hasar, yetmezlik) ABH tanımını kapsarken, son 2 evre (kayıp, SDBY) ABH seyirindeki klinik sonuçları kapsamaktadır.

**Tablo 2.** AKIN Sınıflandırması (62, 63).

Evre	Serum Kreatinin Kriteri	İdrar Çıkışı Kriteri
1	0.3 mg/dl ve üzerinde veya; %150 - %200 (1.5 - 2 kat) oranında yükselme	6 saatten uzun süre saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg/saatten düşük
2	%200 - %300 (2 - 3 kat) oranında yükselme	12 saatten uzun süre saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg/saatten düşük
3 <sup>a</sup>	>%300 (3 kattan fazla) yükselme veya; Serum kreatinini 4 mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme	24 saatten uzun süre saatlik idrar çıkışı 0.3 ml/kg/saatten düşük veya; 12 saat boyunca anüri

<sup>a</sup>: Diyaliz tedavisi diğer kriterlerden bağımsız olarak ABH'nin evre 3 olarak sınıflandırılmasını gerektirmektedir.

**Tablo 3.** KDIGO Rehberine Göre ABH Evreleri (64).

Evre	Serum Kreatinin Düzeyi	İdrar Miktarı
1	Bazal değerden 1.5 – 1.9 kat ya da; ≥ 0.3 mg/dl artış	6 - 12 saattir < 0.5 ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2 – 2.9 kat artış	≥ 12 saattir < 0.5 ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da; Serum kreatinin > 4.0 mg/dl ya da; RRT başlanması ya da; < 18 yaşta eGFR < 35 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> olması	≥ 12 saat anüri ya da; 24 saat boyunca < 0.3 ml/kg/saat

RRT: Renal replasman tedavisi

### **2.2.3. Sınıflaması**

ABY patofizyolojik olarak 3 sınıfa ayrılır. Bunlar; prerenal, renal ve postrenaldir (55).

#### **2.2.3.1. Prerenal ABY**

Böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu ve renal perfüzyon azalması sonucu gelişen bir durumdur. ABY'nin en sık görülen tipidir. Glomerüler kanlanmanın azalması sonucu oluşan hemodinamik bozukluklar sebep olabilir. Genellikle altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelme sağlanır. İyileştirilemediğinde hücresel hipoksi ve bunun sonucunda akut tübüler nekroz (ATN) gelişebilmektedir (65).



**Tablo 4.** Prerenal ABY Nedenleri (66).

<b>1-Kardiyopulmoner nedenler</b>  A. Ciddi konjestif kalp yetmezliği B. Perikardiyal tamponad C. Pulmoner tromboemboli D. Ciddi aritmiler E. Kardiyak arrest	<b>2-Hipovolemi</b>  A. Böbrek dışı nedenler  *Gastrointestinal kayıplar (kusma, ishal, kanama, nazogastrik drenaj vb) *Üçüncü boşluklara kayıp (pankreatit, peritonit, retroperitona kanama vb) *Vücut dışına kanamalar *Yetersiz sıvı alımı ile birlikte aşırı terlemeler *Yaşlılarda yetersiz sıvı alımı  B. Böbrekle ilgili nedenler  *Aşırı diüretik kullanımı *Ciddi ozmotik diürez (ciddi hiperglisemi vb) *Adrenal yetmezlik
<b>3-Azalmış periferik damar direnci</b>  A. Sepsis sendromu B. Sedatif intoksikasyonu C. Aşırı vazodilatör tedavi D. Hepatorenal sendrom E. İnterlökin tedavisi	<b>4-İntrarenal hemodinami değışiklikleri</b>  A. Preglomerüler (afferent) arteriyoller vazokonstriksiyon  *Nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı *Hiperkalsemi *Kalsinörin inhibitör toksisitesi  B. Postglomerüler (efferent) arteriyoller vazodilatasyon  *ACE inhibitörleri *ARB'ler

### **2.2.3.2. Renal (İntrinsik) ABY**

Böbreğin kendisinden kaynaklanan sorunların neden olduğu ABY tablosudur. En sık görülen şekli %85 oranında ATN'dir. ATN'nin en sık nedenleri iskemi ve nefrotoksisitedir. Ancak birçok olguda sebep birden fazladır. Bazı olgularda ATN bulguları olmadan da akut kortikal nekroz gelişebilmektedir (55).

**Tablo 5. Renal (İntrinsik) ABY Nedenleri (67).**

**1. Damar hasarlanmaları**

A. Yapısal sorunlar

- \* Akut, iki taraflı renal arter veya ven tıkanması
- \* Ciddi renal arter darlıklarında ACE inhibitörü veya ARB kullanımı
- \* Renal arteri de içine alan aort diseksiyonları
- \* Malign hipertansiyon
- \* Skleroderma renal krizi
- \* Hemolitik üremik sendrom
- \* Ateroembolik hastalık
- \* Radyasyon nefriti

B. İşlevsel sorunlar

- \* Hepatorenal sendrom
- \* Sepsis
- \* Hiperkalsemi
- \* İlaçlar (ACE inhibitörü, kontrast madde, NSAİİ vb)

**2. Glomerül hastalıkları**

A. Akut glomerülo nefrit (poststreptokokkal, kresentik, lupus nefriti, mikroskopik polianjitis vb)

**3. Tübülointerstisyel hastalıklar**

A. Akut interstisyel nefrit (hipersensitivite reaksiyonu)

- \* İlaçlar (penisilin grubu antibiyotikler, NSAİİ, rifampin vb)
- \* İnfeksiyonlar
- \* Sistemik hastalıklar (Sarkoidoz, Sjögren sendromu vb)

B. Depolanma hastalıkları (ürik asit, myeloma hafif zincir proteinleri vb)

C. Akut tübüler nekroz

- \* İskemik
- \* Nefrotoksik (Ağır metaller, kontrast madde, aminoglikozidler, amfoterisin B, myoglobinüri ve hemoglobinüri vb)

**ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim, **ARB:** Anjiyotensin II reseptör blokleri, **NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

### **2.2.3.2.1. Akut Tübüler Nekroz**

ATN kabaca iskemik ve nefrotoksik olmak üzere 2 gruba ayrılır. İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formu, bilateral renal kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Nefrotoksik ATN endojen ve eksojen toksinlere bağlı olarak gelişebilmektedir. Toksinler; intrarenal vazokonstrüksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübüler obstrüksiyona yol açarak ABY'ye sebep olmaktadır.

#### **Endojen toksinler:**

- Myoglobin
- Hemoglobin
- Ürik asit kristalleri ve myeloma hafif zincirleri

#### **Eksojen toksinler:**

- Antibiyotikler (Aminoglikozitler, asiklovir, foskarnet, pentamidin, amfoterisin B)
- Organik çözücüler (Etilen glikol)
- Zehirler (Parakuat, yılan sokması)
- Kemoterapötikler (Sisplatin, ifosfamid)
- Radyokontrast ajanlar
- Bakteriyel toksinler

### **2.2.3.3. Postrenal ABY**

Postrenal ABY, üriner traktın akut tıkanması sonucu meydana gelir ve tüm ABY olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur. Renal pelvis ve üreterlerin olduğu üst seviye tıkalı ve bu durum tek taraflı ise ABY gelişmez. Bu durumda ABY gelişebilmesi için tıkanıklığın çift taraflı olması gerekir. Postrenal ABY erkeklerde daha sık görülür. Çünkü erkeklerde üretra daha uzun ve prostat patolojileri mevcuttur.

Obstrüksiyon kaldırıldığında böbrek fonksiyonlarındaki düzelme hızı ve oranı, obstrüksiyon süresi ve eşlik eden diğer faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Genellikle 12 haftadan uzun süren tam tıkanıklıklarda ABY iyileşmez ya da ciddi sekel bırakabilir (55).

**Tablo 6.** Postrenal ABY Nedenleri (67).

**1. Üreteropelvik bileşke sorunları (iki böbrekte iki, tek böbrekte tek taraflı)**

A- Üreteropelvik darlık (doğuştan ya da kazanılmış)

B- Taş hastalığı

C- Pıhtı

**2. Üreter sorunları (iki böbrekte iki, tek böbrekte tek taraflı olmalı)**

A- Travma

B- Cerrahi komplikasyon olarak üreterin bağlanması

C- Lümen içi nedenler (taş, pıhtı, kanser, mantar topu vb)

D- Lümen dışı nedenler (retroperitoneal fibrozis, retroperitoneal veya pelvik maligniteler, aort anevrizması, ürinom, üreteral vaskülit vb)

**3. Mesane sorunları**

A- Akut nörojenik mesane (spinal kord travmaları)

B- Rüptür

C- Mesane kanseri

**4. Üretra sorunları**

A- Benign prostat hipertrofisi veya prostat kanseri

B- Mesane kanseri

C- Üretral kateter disfonksiyonu

D- Diğer (taş, yabancı cisim, darlıklar vb)

## **2.2.4. ABY'nin Klinik ve Laboratuvar Bulguları**

### **2.2.4.1. Klinik Bulgular**

ABY'de semptom ve bulgular sınırlıdır. Semptomlar genel olarak azotemi ve altta yatan nedene bağlıdır. Azotemik hastalarda anoreksi, bulantı, halsizlik, ağızda metalik tat, kaşıntı, konfüzyon, sıvı toplanması ve yüksek tansiyon görülmektedir (68).

ABH ile gelen hastada tanıda ilk yapılması gereken, iyi bir öykünün alınması ve eksiksiz bir fizik muayenenin yapılmasıdır.

Prerenal ABH'nin önemli klinik bulguları arasında ortostatik hipotansiyon belirtileri, taşikardi, juguler venöz dolgunlukta azalma, deri turgorunda azalma, mukozalarda kuruluk, aksiller terlemede azalma yer almaktadır.

Renal ABH'nin önemli bir kısmı, septik veya hipovolemik şok ya da majör bir cerrahi girişim sonrası böbrekte şiddetli bir hipoperfüzyon sonucu gelişmektedir. Hemodinamik tablonun düzeltilmesinden sonra da ABH devam ediyorsa iskemik ABH olma olasılığı artmaktadır. Nefrotoksik ABH tanısı için endojen ve eksojen toksinler araştırılmalıdır.

Postrenal azotemide mesane, böbrek kapsülü ve toplayıcı sistemin gerilmesinden dolayı suprapubik ve yan ağrısı görülebilir. Kasıklara yansıyan kolik tarzında yan ağrısı akut üreter obstrüksiyonunu düşündürür. Tanı radyolojik incelemeler ve obstrüksiyon tedavi edildikten sonra böbrek fonksiyonlarında hızlı düzelme ile konur (69).

### **2.2.4.2. Laboratuvar Bulguları**

ABH'nin etiyolojik tanısı mutlaka yapılmalı, Prerenal ve postrenal faktörler hemen belirlenmeli ve düzeltilmelidir. Üriner enfeksiyonlar hızla teşhis edilerek tedaviye başlanmalıdır. İlaç tedavisi gözden geçirilmeli, varsa nefrotoksik ajan kullanımı tespit edilmelidir. Yerleşmiş ABH tedavisinin ana prensibi nedenin tedavisi mümkün olana kadar fizyolojik hemostazın korunmasıdır. Dolaşımsal veya solunumsal problemler düzeltilerek oluşabilecek renal iskemi önlenmelidir. Sıvı-elektrolit dengesinin korunmasına özen gösterilmeli, metabolik asidoz, hiperkalemi,

pulmoner ödem gibi akut komplikasyonların ortaya çıkması önlenmelidir. Diüretik kullanımının uygunluğu gözden geçirilmeli, gerekiyorsa renal replasman tedavileri uygulanmaya başlanmalıdır (70-72).

**Tablo 7.** ABH’de Laboratuvar İncelemeler (73).

<b>İdrar Analizi</b> -Dipstik (Kan ve protein) -Mikroskopi (Hücre, kristal)	-Renal inflamatuvar süreç -Glomerülonefrit
<b>Biyokimya</b> -Üre, kreatinin, elektrolit, kan gazı analizi, serum bikarbonat düzeyi -Kreatinin kinaz, myoglobinüri -C reaktif protein -Serum immünoglobülinleri, serum protein elektroforezi	-ABH’de metabolik sorunlar, hiperfosfatemi, hiperkalemi, hipokalsemi, metabolik asidoz -Rabdomyolizde yüksek kreatinin kinaz -Enfeksiyon ve inflamasyonda nonspesifik -Myelomada monoklonal band ve Bence Jones proteinürisi
<b>Hematoloji</b> -Tam kan sayımı, periferik yayma  -Koagülasyon incelemeleri	-Akut interstisyel nefrit, kolesterol embolisi ve vaskülitlerde eozinofili; Trombotik mikroangiopatide trombositopeni ve eritrosit fragmantasyonu  -Sepsiste disemine intravasküler koagülasyon
<b>İmmünoloji</b> -ANA (Anti Nükleer Antikor) Anti - çift sarmal DNA Antikorları ANCA (Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor) Anti Proteinaz 3 (PR3) Antikorları Anti Myeloperoksidaz (MPO) Antikorlar  -Kompleman Konsantrasyonları  -Anti Glomerüler Bazal Membran Antikorları  -Anti Streptolizin O ve Anti – DNase B	-Otoimmün hastalıklarda ANA (+), SLE’ye özgül anti-dsDNA antikorları, Sistemik vaskülitte c-ANCA, Wegener Granülamatozis’te PR3 Ab, Mikroskopik polianjitiste p-ANCA ve anti-MPO Antikorları  -SLE, Akut postenfeksiyöz GN ve Kriyoglobulinemide düşük  -Goodpasture hastalığı  -Streptokok enfeksiyonu sonrası
<b>Viroloji</b> HBV, HCV, HIV	Diyaliz hastalarında artmış risk
<b>Radyoloji</b> Renal USG	Böbrek boyutları, simetri



#### **2.2.4.2.1. Serum Kreatinin Konsantrasyonu**

ABH olan hastalarda böbrek fonksiyonu, serum kreatinin konsantrasyonundaki günlük değişimlerle izlenebilir. Serum kreatinini iskelet kası turnoverinden kaynaklanır. Normal sınırı 0.7-1.5 mg/dl'dir. Distal nefrondaki ihmal edilebilir sekresyonu hariç tutulursa, reabsorbe ya da sekrete edilmeden serbestçe filtre edilir. Bu nedenle glomerüler filtrasyonu göstermede etkilidir (74-76).

#### **2.2.4.2.2. Üre**

Üre, karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenir. Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucu verir.  $Üre = BUN \times 2.14$  olarak formüle edilebilir. Normal BUN değeri laboratuvarlar arası değişmekle birlikte 10-21 mg/dl'dir. Tek başına böbrek fonksiyonu hakkında kreatinin kadar sağlıklı bilgi vermez (74, 76).

#### **2.2.4.2.3. Serum BUN/Kreatinin Oranı**

Serum BUN/Kreatinin oranı normal bireylerde ve ABH'de 10-15/1'dir. Prerenal ABH'de ürenin pasif reabsorbsiyonunun artışından dolayı oran 20/1'in üzerine çıkabilir.

Bununla birlikte BUN; gastrointestinal kanama, doku yıkımı, yüksek katabolik durum (sepsis) gibi üre üretiminin arttığı ve kortikosteroid, tetrasiklin kullanımı gibi protein üretiminin azaldığı durumlarda güvenilir değildir. Serum BUN/Kreatinin oranının >20/1 olduğu kronik hastalıklı veya yaşlı hastalarda, kas kütlesi kaybından dolayı GFR'de değişiklik olmadan da kreatinin üretimi düşer (75).

#### **2.2.4.2.4. Kreatinin Klirensi**

Klirens, birim zamanda ilgili maddeden temizlenen idrar volümünü ifade eder ve GFR'nin spesifik bir göstergesidir. Serum kreatininindeki %50'lik artış, klirenste %50'lik düşüşü gösterir (77, 78).

#### 2.2.4.2.5. Tam İdrar Tahlili (TİT)

İdrar tahlili, ucuz ve ABH ayırıcı tanısı için önemli bir tetkiktir. İdrar tahlili pH, glukoz, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve protein analizlerini içermelidir (75).

#### 2.2.4.2.6. İdrar Sedimenti

ABH'nin ayırıcı tanısında kullanılan en sık ve en eski yöntemdir. Taze santrifüje edilmiş idrar sedimenti hücre veya kristal varlığı açısından incelenir (75).

**Tablo 8.** ABH Nedenleri ve İdrar Sediment Bulguları (75).

ABH Nedeni	Dansite	Proteinüri	Hematüri	Mikroskopi
Prerenal ABH	>1015	-	-	Normal
Postrenal ABH	1010	-	-	Pyüri
Renal ABH / AGN	>1020	+++	+++	Dismorfik eritrositler, eritrosit silendirleri
Renal ABH / AİN	1010	++	+	Pyüri, eozinofili, lökosit silendirleri
Renal ABH / ATN	1010	-	-	Tübüler epitel hücreleri, pigmentli geniş granüler silendirler

**AGN:** akut glomerülonefrit, **AİN:** akut interstisyel nefrit, **ATN:** akut tübüler nekroz

#### 2.2.4.2.7. İdrar Osmolalitesi

ABH'de idrar osmolalitesi genellikle 450 mOsm/kg altındadır. 500 mOsm/kg üstünde olan idrar osmolalitesi daha çok prerenal ABH'yi düşündürür. Çünkü bu durum, hem ADH salgılamasına neden olan hipovolemik uyarıyı, hem de normal tübüler fonksiyonun devam ettiğini gösterir (75).

#### 2.2.4.2.8. İdrar Proteini

Günde <1 gr idrar protein atımı, iskemik/nefrotoksik ABH'de tipik ve sık karşılaşılan bir bulgudur. Tübüler proteinüri, hem hasarlanmış proksimal tübül hücrelerinde proteinin geri emilim başarısızlığını, hem de hücre atıklarının atımını

ifade eder. >1gr proteinüri, glomerüler ultrafiltrasyon bariyerinde hasar ya da myeloma hafif zincir gibi paraproteinlerin atımını düşündürmelidir (75).

#### **2.2.4.2.9. İdrar Sodyum (Na) Konsantrasyonu**

Prerenal ABH'de idrar Na konsantrasyonu düşük olma eğilimindedir (<20 mmol). Renal ABH'de tübüler hasara bağlı Na geri Emilimi bozulabileceğinden, idrar Na konsantrasyonu yüksek olabilir (75).

#### **2.2.4.2.10. Fraksiyone Sodyum Atımı**

Böbreğin Na tutma yeteneğini ve süzülerek idrara geçen Na yüzdesini gösterir. Prerenal azotemi ile oligürili ATN'nin ayırıcı tanısında en iyi testtir.

Sodyumun fraksiyonel atımı (FE-Na):

$$\left[ \frac{\text{İdrar Na} \times \text{Plazma Kreatinin}}{\text{Plazma Na} \times \text{İdrar Kreatinin}} \right] < \%1;$$

Diüretik kullanımı, bikarbonatüri, tuz kaybıyla komplike KBY öncesi, adrenal yetmezlik durumlarında >%1 olabilir (75).

#### **2.2.4.2.11. Serum ve İdrar Kreatinin Konsantrasyonu**

İdrar-serum kreatinin konsantrasyonu (İCr/SCr) tübüler su geri Emilimini tahmin etmek için bir yoldur. Genellikle İCr/SCr <20'dir (75).

#### **2.2.4.3. Görüntüleme Yöntemleri**

ABH olan hastaların çoğunda, ultrason (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri, obstrüktif üropatinin ekarte edilmesi için önemlidir. USG, BT ve MR ile böbrek boyutları ve korteks kalınlığının ölçülmesi, ABH ve kronik böbrek hastalığının (KBH) ayırıcı tanısında yol göstericidir. Renal arter veya venlerde obstrüksiyon düşünülen olgularda doppler USG yapılması tanı ve maliyet açısından faydalı olmakla birlikte, altın standart anjiyografidir (79).

**Tablo 9. Üriner Sistem USG Bulguları**

<b>Bulgu</b>	<b>Olası Tanı</b>
Normal boyut, eko artışı	Akut glomerülonefrit, akut tübüler nekroz
Normal boyut, normal eko	Prerenal azotemi, renal arter oklüzyonu
Pelvikaliksiyel dilatasyon	Obstrüktif nefropati
Küçük böbrekler ( <10 cm )	Kronik intrinsik renal hastalık
Büyük böbrekler	Renal ven trombozu, amiloidoz, malignite

#### **2.2.4.4. Böbrek Biyopsisi**

Glomerülonefrit, vaskülit, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve allerjik interstisyel nefrit gibi intrinsik ABH düşünülen ve nedeni açıklanamayan böbrek hasarında uygulanır.

#### **2.2.5. ABH Erken Tanısında Biyobelirteçler**

ABH'nin erken tanısı, destekleyici önlemlerin erken başlatılmasını ve yeni tedavi stratejilerinin denenmesini kolaylaştırabilir (80).

ABH'nin geleneksel tanı yöntemleriyle erken teşhis edilememesi tedavi başarısızlığının önemli nedenlerinden biridir (81). Böbrek yetmezliğini değerlendirmek için kullanılan kreatinin; hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişmektedir. Bu nedenle ABH'nin daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak testler üzerinde çalışılmıştır. Bunlar arasında en fazla gelecek vadedenler, serumda NGAL ve Cys C'dir.

İdrarda ölçülenler hasar görmüş tübüler hücrelerden salınan enzimlerdir. Bunlar, özellikle böbrekten sentezlenen ve ABH ile ilişkili protein, sisteinden zengin protein 61, böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molekül-1; KIM-1), karaciğer yağ asidi bağlayan protein (liver fatty acid binding protein; L-FABP), sitokinler ve kemokinler (Gro- $\alpha$ , IL-18), böbrek tübüler yapısal ve fonksiyonel proteinleridir (F-actin, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değişim isoform 3).

Özellikle KIM-1 ve NGAL seviyeleri böbrek hasarının oluşumundan 2 saat sonra, IL-18 seviyesi ise 12 saat sonra idrarda yükselir ve ABH'nin erken tespit edilmesini sağlar (79).

**Cys C;** endojen sistein proteaz inhibitörüdür. 13 kilo-daltonluk (kDa) bir ağırlığa sahiptir. Sabit ve belirli bir hızda çekirdekli hücreler tarafından üretilir. İnflamatuar, neoplastik ve immünolojik süreçlerden etkilenmez, belirgin bir diüurnal ritmi yoktur. Düşük molekül ağırlığına sahip olması ve bazik pH'ı (yaklaşık 9) nedeni ile glomerüllerden kolayca filtre olur, tamamına yakını proksimal tübüllerden geri emilerek katabolize edilir. Serum düzeyi yaşa ve cinsiyete bağlı değişiklik göstermez (82, 83). Serum Cys C düzeylerinin ABH gibi hızlı GFR azalmalarında kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (84, 85).

**NGAL;** nötrofillere, jelatinaza kovalent bağı ile bağlı olan ve böbrekler dahil çeşitli dokularda düşük seviyelerde eksprese edilen immünolojik bir proteindir (86). Lipokalin süperailisinin bir üyesidir. Stres altındaki hücrelerden sentezlenir. İnfeksiyon, inflamasyon, iskemi, neoplastik transformasyon NGAL yapımını artırır (87). 25 kDa'lık bir ağırlığa sahiptir (86). Hasarlı epitelden NGAL salınımı artmaktadır. İskemik ve nefrotoksik hayvan modellerinde böbrekte en erken ve en bariz indüklenen protein olduğu gösterilmiştir (88). Düşük molekül ağırlığı ve degradasyona dirençli yapısı nedeni ile kolayca idrarda saptanabilmektedir (89).

**KIM-1;** iskemik veya nefrotoksik ABH tablosundaki hayvan modellerinde diferansiye proksimal tübül hücrelerinden salgılanan transmembran proteindir. İdrarda kolayca tespit edilir. ABH gelişmiş olguların böbrek biyopsilerinde proksimal tübüllerde belirgin derecede arttığı gösterilmiştir. İskemik ve nefrotoksik ABH ile prerenal azotemi ve KBH'yi ayırmaktadır. Kontrast nefropatisinde düzeyi artmaz, iskemik ve nefrotoksik böbrek hasarına özgüdür (90).

**İnterlökin-18 (IL-18);** proinflamatuvar bir sitokindir. İnflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirtecidir. ABH'yi takiben proksimal tübülden salınımı artar ve idrarda tespit edilir. İdrar IL-18 düzeylerinin kalp cerrahisi sonrası 4-6 saatte arttığı ve 12 saatte zirve yaptığı gösterilmiştir. İdrarda IL-18 düzeylerinin iskemik ABH için

daha özgül olduğu ve KBH, idrar yolu enfeksiyonu veya nefrotoksik hasardan etkilenmediği düşünülmektedir (91).

**Gama glutamil transferaz (GGT);** gama glutamil grubunun bir peptididir. Akut renal enfeksiyonlarda ve renal doku hasarına yol açan durumlarda idrarda düzeyi artmaktadır (92).

### **2.3. SİSPLATİN**

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum (II), CDDP) baş-boyun, akciğer, testis, over, böbrek, mesane ve meme gibi birçok solid organ kanserinin tedavisinde ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerde kullanılan antineoplastik bir ajandır (14, 16, 93, 94). Sisplatin bazlı kemoterapi özofagus kanseri, lokalize servikal tümörlerde ve baş-boyun kanserlerinde radyoterapi ile birlikte kullanılmaktadır (95).

Sisplatinin antikanser etkinliğinin farkına, 1960'lı yıllarda Rossenberg ve çalışma arkadaşlarının elektriksel alanın Escherichia Coli gelişimi üzerindeki etkisini inceleyinceye kadar varılamamıştır. Sisplatinin hücre bölünmesini inhibe ettiği ilk kez 1965 yılında şans eseri ortaya çıkarılmıştır. Amonyum klorür içeren odacık içine bırakılan platinum elektrodlar sayesinde Escherichia Coli'nin hücre bölünmesinin durduğu, ancak uzamanın devam ettiği gözlenmiştir. Bu etkinin, elektrodlar arasında elektrik akımı ilerlerken, platin elektrodlarından ortaya çıkan elektroliz ürünlerinin varlığı neticesinde olduğu anlaşılmıştır. Elektroliz ürünlerinin analiziyle ilk olarak ammonium chloroplatinate elde edilmiş, bu ajanın nötral ürünü olan -sis izomerilerine dönüşmesiyle cis-diaminodikloroplatinum II elde edilmiştir (96). Sisplatinin hayvan modellerinde antitümör etkinliği 1969'da bulunmuştur (97). İlk kez 1971'de kanser hastalarında uygulanmaya başlanan ilaç 1978'de Amerika Gıda ve İlaç Kurumu'ndan (FDA) onay almıştır (98).

Sisplatinin antineoplastik ajan olarak güçlü etkinliğinin yanında, tedaviye bağlı olarak bulantı-kusma, nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve seyrek olarak da oküler toksisite gelişebilmektedir (99, 100). Profilaktik intravenöz (IV) salin infüzyonuna rağmen görülebilen en önemli yan etki nefrotoksisitedir. Progresif renal yetersizlik gelişmesi durumunda yapılabilecek tek işlem sisplatin uygulamasının

sonlandırılmasıdır. Sisplatin proksimal tübül S3 segmenti boyunca emilerek i korteks ve dış medulla kısımlarında yüksek konsantrasyonlarda birirmektedir. Dolayısıyla bu bölgeler, sisplatin ile oluşan böbrek hasarında en çok etkilenen kısımlar olmaktadır (31).

### **2.3.1. Sisplatinin Moleküler Yapısı**

Sisplatin divalan, inorganik, suda çözünen platinum içeren bir komplekstir. Moleküler yapısı, sis yapılandırmanın içinde, merkezde iki Cl iyonu ile çevrili platin atomu ve iki amonyak grubundan oluşmaktadır (101).

Sisplatinin sitotoksik etkilerini, nükleer DNA'ya bağlanıp transkripsiyon ve DNA replikasyonunu bozarak ve çeşitli sinyal iletim yolaklarını aktive ederek sağladığı düşünülmektedir. Sisplatin hücre mitokondrisine zarar verir, hücre siklusunu duraklatır, ATPaz aktivitesini engeller, hcreysel transport sistemlerini değiştirir ve sonuç olarak apopitoz, inflamasyon, nekroz ve hücre ölümüne neden olur (98).

### **2.3.2. Sisplatinin Farmakokinetik Yapısı**

Sisplatin gastrointestinal kanaldan emilmediği için oral kullanılmaz. %90 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Kandan kaybolması iki fazlı bir seyir gösterir. İlk faz, sisplatinin IV uygulanmasından sonra başlangıç yarı ömrü 25-49 dakika kadar süren safha olup daha sonra günlerle ifade edilen ikinci faz (ortalama yarı ömrü 58-73 saat) takip eder. Uygulamadan sonraki ilk beş günde ürünün sadece %27-43'lk kısmı değişmeden atılır. Karaciğer, böbrek ve prostatta yüksek oranda birirmektedir. Böbrek yetmezliğinde sisplatinin yarı ömrü uzamaktadır (102).

**Tablo 10.** Sisplatinin Farmakokinetik Özellikleri.

<b>Oral Emilim</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hayır</li></ul>
<b>Dağılım</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Böbrek, karaciğer ve prostatta en yüksek seviyelere ulaşır.</li><li>• Anne sütüne geçer, assit ve plevral mayi gibi üçüncü boşluk sıvılarına geçer.</li><li>• Plasentayı geçer.</li><li>• Kan beyin bariyerini kolaylıkla geçemez.</li></ul>
<b>Metabolizma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enzimatik olmayan yollarla aktif ve inaktif metabolitlere dönüştürülür.</li></ul>
<b>Atım</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Öncelikle idrar (%90)</li><li>• Renal sekresyon ve atıma uğrar.</li><li>• Platin 6 aya kadar dokularda bulunur.</li><li>• İntestinal atım önemsizdir.</li><li>• Yarılanma ömrü: Sisplatin: 20-30 dk Serbest kompleksler: ≥5 gün</li></ul>

### 2.3.3. Sisplatinin Hücresel Alımı

Sisplatinin hücreye alımı yüksek dozlarda pasif diffüzyonla gerçekleşmektedir (103). Son zamanlarda aktif transport sistemi önem kazanmıştır ve tümör direnciyle ilişkili bulunmuştur. Sisplatin nefrotoksitesi ile ilişkili olan kolaylaştırılmış transport sistemi, organik katyon taşıyıcısı OCT2 ve son zamanlarda bakır taşıyıcısı CTR1 aracılığı ile olmaktadır (104, 105). Sisplatin, hücre içine bakır taşıyıcısı CTR1 ile taşınır (104, 106). İntrasellüler Cl<sup>-</sup> iyonlarının düşük olmasına bağlı olarak, Cl<sup>-</sup> iyonları platinden ayrılır. Pozitif yüklü platin iyonu DNA, RNA ve proteinlerdeki hücresel nükleofillere bağlanır (107). Diğer yandan, renal sistemde organik katyon taşıyıcıları (OCT) renal tübüler hücrelerinde birkaç katyon bileşiğinin bazolateralden apikale taşınmasını sağlar (108).



### **2.3.4. Sisplatin Aktivitesinin Biyokimyasal Mekanizmaları**

Sisplatinin hücre içinde sadece yaklaşık %10 kadarı genomik DNA'ya bağlanmaktadır. Geri kalanı proteinlere ve diğer hücrel yapılar bağlanmaktadır (109). Sisplatin antitümör etkinliğini esas olarak genomik DNA'ya bağlanarak göstermektedir (110). Sisplatinin genomik DNA'ya bağlanmasıyla transkripsiyon ve DNA replikasyonu engellenmekte ve sonuçta kanser hücrelerinin ölümü ile sonuçlanan bir süreç oluşmaktadır.

Sisplatinin reaktivitesi bulunduğu ortamdaki Cl konsantrasyonundan etkilenmektedir. Kandaki ve ekstrasellüler ortamdaki Cl konsantrasyonu yaklaşık 100 mM'dir ve sisplatin bu ortamlarda göreceli daha az aktiftir. Hücre içinde bu oran daha düşük olduğu için sisplatinin reaktivitesi artmaktadır. Bu ortamda sisplatinden Cl iyonları ayrılmakta ve yerine su molekülleri bağlanmaktadır. Cl iyonundan daha kolay ayrılabilen su moleküllerinin yerine nükleofilik gruplar bağlanmaktadır (111). Bu nükleofilik gruplar DNA ve RNA'daki pürin bazlarında olduğu gibi birçok proteinin yan zincirlerinde mevcuttur.

Sisplatin DNA'ya tek bağla, bir ucuna protein bağlı diğer ucuyla DNA'ya bağlanarak veya aynı DNA sarmalına çift bağla, karşılıklı zincirlerine çift bağla bağlanma şeklinde bağlanır (112). Bağlanma en çok 1,2-d (GpG) ve d (ApG) aynı sarmalın komşu pürin bazlarına bağlanma şeklinde olmaktadır (113).

### **2.3.5. Sisplatin Sitotoksitesinin Moleküler Farmakolojisi**

#### **2.3.5.1. Sisplatin-DNA Bağlarının Tamiri**

Sisplatin bağları, insan hücrelerinde genelde nükleotid eksizyon onarımı (NER) yoluyla tamir edilir (114). Bu sistem yoluyla olan tamirin hücre içinde çok düşük bir etkinlikte, hücre dışında çok iyi gerçekleştiği görülmüştür. Tamir mekanizmasının etkisiz olması, sisplatinin antikanser ilaç etkinliği için önemlidir. Yüksek hareketlilik proteinlerinin (HMG) sisplatin bağlanma bölgelerine bağlanması tamir mekanizmasını engellemektedir (115).

Mismatch tamir sistemi (MMR) proteinleri, ATP bağımlı postreplikatif bir tamir sistemidir (116). MMR proteinleri, sisplatinin indüklediği hasarı tanır fakat bu

sistemin, hücrenin yaşamını uzatmak yerine sisplatin aracılı sitotoksiteyi artırdığı gösterilmiştir (117).

#### **2.3.5.2. Sisplatin-DNA Bağlarının Transkripsiyonu İnhibe Etmesi**

DNA'da hasar oluşturan ajanların kullanımı ile beraber RNA sentezinin azaldığı uzun süreli çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle 1,2-d (GpG) bağlı sisplatine bağlı hasarda RNA polimeraz II transkripsiyonunun stoplandığı görülmüştür (118). TATA-Binding Protein'nin sisplatinin 1,2-d (GpG) bağlarına TATA-Box'a göre 200 kat daha güçlü bağlandığı ve transkripsiyonu desteklemediği gösterilmiştir.

HMG proteinlerden RNA polimeraz transkripsiyon faktörü Upstream Binding Factor 1,2-d (GpG) bölgesine bağlanmaktadır. Bu transkripsiyon faktörünün rDNA'daki promotor bölgeye sisplatin varlığında bağlanması aksamakta ve RNA polimeraz I'in transkripsiyonu başlatma etkisi engellenmektedir (119).

#### **2.3.5.3. Sisplatin Bağlarının Apoptozu Başlatması**

Sisplatin p53 ve p73 olarak bilinen proteinler üzerinden apoptozu başlatır. Bu proteinler, sisplatinin DNA hasarına yanıt olarak hücre siklusunu durdurur ve apoptozu indükler. Sisplatin p53 ve p73 üzerinden olmak üzere, iki paralel yol üzerinden ölüme yol açan etkiye sahiptir (120). Sisplatinin DNA hasarına yanıt olarak, c-abl kinaz aktive olmaktadır. C-abl kinaz, hücre siklusunun durmasına neden olan bir aracıdır (121). C-abl, p73'ün proapoptotik etkisini artırmaktadır (122). Böylece DNA hasarına bağlı olarak oluşan sinyaller c-abl üzerinden p73'e doğru aktarılmaktadır. Bcl-2 protein ailesinin ekspresyonu, streskinaz kaskadının aktivasyonu ve telomer kaybı, sisplatine bağlı ölüme neden olan olası diğer düzenleyicilerdir (122, 123).

#### **2.3.5.4. Sisplatine Bağlı Hücre Ölüm Yolları**

Hücrenin ölümüne neden olan iki ayrı yol, apoptoz ve nekrozdur. Poly (ADP-ribose) polymerase -1 (PARP-1) aktivitesi glikolitik koenzim olan NAD<sup>+</sup>'ın parçalanmasına neden olmakta ve poly (ADP-riboze) parçalarının oluşmasına neden olmaktadır. NAD<sup>+</sup>'ın azalması, ATP üretiminin azalmasına sebep olmakta ve sonuçta nekrotik hücre ölümü gerçekleşmektedir (124). 1990'ların sonunda hücrelerde

hasara neden olan etkenlerin, ATP seviyesini etkilediği ve ATP seviyesinin hücre ölüm şekilleri olan apoptoz ve nekrozu belirlediği görülmüş ve bu iki ölüm şekli arasında bağlantı olduğu ortaya konmuştur (125, 126).

### **2.3.6. Sisplatin Toksisitesi**

Sisplatin, etkin bir kemoterapötik ajandır. Bulantı-kusma, nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve seyrek olarak da oküler toksisite gözlenebilir (18). Nefrotoksisite doz kısıtlayıcı esas yan etkisidir (20). Sisplatinin terapötik etkileri doz artışıyla belirgin olarak artmaktadır ancak yüksek doz sisplatin terapisi kümülatif nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kısıtlanmaktadır (21). Yine de sisplatin, platin bazlı rejimlerde halen tercih edilmektedir ve en çok kullanılan kemoterapi ajanlarından biri olmayı sürdürmektedir.

### **2.3.7. Sisplatin Nefrotoksisitesi**

Sisplatin, böbrek tübüler hücrelerinde birçok sinyal yolağını aktive ederek hücre hasarına ve ölümüne neden olmaktadır. Güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşturur, bu yanıt doku hasarını daha da artırır. Ayrıca böbrekteki damarsal yapılarda hasar oluşturarak böbreğin iskemik hasarına neden olur ve GFR'nin azalmasına katkıda bulunur. Sonuçta ABY gelişir (18).

Sisplatin böbrek hücrelerine pasif ve/veya kolaylaştırılmış mekanizmalarla girer. Sisplatin maruz kalan tübüler hücreler, hücre ölümünü sağlayan (MAPK, p53, ROM) veya sitoprotektif (p21) sinyal yollarını aktive eder. Bu arada sisplatin tübüler hücrelerde, güçlü bir inflamatuvar yanıtı tetikleyen tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) üretimini indükler ve tübüler hücre hasarı ve ölümü meydana gelir. Sisplatin ayrıca renal vasküler hasar meydana getirerek, iskemik tübüler hücre ölümüne ve GFR'de azalmaya neden olur. Bütün bu patolojik olaylar ABY ile sonuçlanmaktadır.

Sisplatin glutatyon (GSH) ile konjuge edilir ve gama glutamil transpeptidaz ve sistein S-konjugat beta-liyaz bağımlı yollarla etkin bir nefrotoksin olan reaktif tiyol molekülüne dönüşür (127).

Sisplatin, hidrolitik reaksiyonlarda monohidrat kompleksler oluşturur. Monohidrat kompleks, böbrek hücrelerine sisplatinin kendisinden daha çok zarar verir ancak böbreğe özgül değildir. Düşük intrasellüler Cl konsantrasyonu, bu kompleksin oluşumuna katkıda bulunur (55).

Sisplatin nefrotoksitesinin in vivo mekanizması oldukça karmaşıktır, oksidatif stres, inflamasyon ve fibrojenesi içerir (18). Bu farklı yollar arasında önemli etkileşimler meydana gelmektedir. Bu yolların ve aralarındaki etkileşimlerin nefrotoksiteye ne derecede katkıda bulunduğu halen tam olarak saptanamamıştır (128).

Sisplatin nefrotoksitesinde hücrel toksite; SOR oluşması sonucu gelişen membran peroksidasyonu, DNA hasarı, protein sentezinin inhibisyonu ve mitokondriyal hasar nedeni ile olmaktadır. Bu duruma inflamasyonun da nedeni olduğu ileri sürülmektedir.

Nefrotoksite sisplatininin doz kısıtlayıcı esas etkidir (20). Sisplatin ilişkili nefrotoksite doz bağımlıdır ve bu durum doz artışını ve buna bağlı da ilaç etkinliğini kısıtlamaktadır (22).

Sisplatin nefrotoksitesinin en önemli bileşeni, bazen ilerleyici olabilen böbrek yetmezliğidir. Diğer klinik yansımaları ise hipomagnezemi, tuz kaybı, Fanconi Benzeri Sendrom ve anemidir (31).

### **2.3.7.1. Sisplatin Nefrotoksitesinin Oluşum Mekanizması**

#### **2.3.7.1.1. Sisplatinin Hücre İçinde Biriktirilmesi**

Sisplatin, diğer organlara göre böbrekte daha iyi birikir ve esas atım yeri böbrektir. Sisplatin proksimal tübüllerde, seruma göre 5 kat daha fazla konsantrasyonda birikir (31). Böbrek dokusundaki bu oransız birikim, sisplatin ilişkili nefrotoksiteye katkıda bulunmaktadır (20). Çoğunlukla glomerüler filtrasyon ve çok az bir miktarda sekresyonla atılır. Sisplatin hem proksimal hem de distal tübüllerde birikir (20, 129). Sisplatin en yüksek konsantrasyonda proksimal tübülün S3 segmentinde birikmekte, onu proksimal tübülün S1 segmenti takip etmektedir (129). Hücrelerin sisplatine olan duyarlılığı mitokondri yoğunluğu ile korele gibi

görünmektedir (130). Proksimal tübül, böbrekte en fazla mitokondri yoğunluğuna sahip olan bölgelerden biri olduğundan, sisplatin toksisitesine özellikle proksimal tübülün duyarlılığı bu şekilde açıklanabilir (131). Sisplatin, taşıyıcı aracılı ve direkt pasif diffüzyonla taşınmaktadır (103). Böbrek hücrelerinde ana taşınma şekli taşıyıcı aracılı taşınmadır (129). Bu taşınmada 2 taşıyıcı etkilidir. Bunlar; CTR1 ve OCT2'dir. CTR1, asıl bakır taşınmasında görevlidir, aynı zamanda sisplatinin hücrelere taşınmasını sağladığı tespit edilmiştir (104). Bu protein özellikle proksimal tübüllerin bazolateralinde sentezlenmektedir (132). OCT2 de sisplatin taşınmasında görevli bir diğer taşıyıcıdır (133).

#### **2.3.7.1.2. Sisplatinin Böbrek Hücrelerinde Transformasyonu**

Sisplatinin hücre içerisinde hasar oluşturması için nefrotoksik bir ajana dönüşmesi gereklidir (127). GGT hücre dışındaki GSH'yi glutamik asit ve sisteinilglisin olarak ayırır. Sisteinilglisin ise diaminopeptidaz tarafından sistein ve glisin olarak ayrılır. Bu aminoasitlerin bir kısmı hücre içerisine alınır ve GSH sentezlenir. Sisplatin molekülü GSH ile, glatasyon-S-transferaz (GST) enzimi aracılığıyla birleşmektedir. GSH-sisplatin konjugatları GGT tarafından hücre dışında metabolize edilir. Hücre içine alınan sisplatin-sistein beta liyazlar aracılığı ile reaktif tiyollere dönüştürülür (22). GGT böbrekte nefrotoksositeye, tümör hücrelerinde ise sisplatine karşı direnç neden olur (134).

#### **2.3.7.1.3. Böbrek Hücrelerinde Hasara Neden Olan Hücre İçi Olaylar**

Sisplatin nefrotoksitesi kompleks bir oluşum mekanizmasına sahiptir. Sisplatin yüksek miktarlarda proksimal tübüllerde nekroza neden olurken, düşük konsantrasyonda kaspas 9 yolu üzerinden apoptoza neden olur (27). Nekroz ciddi mitokondriyal hasar ve ATP sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Ancak apoptoz ATP enerji bağımlı bir süreçtir ve bu nedenle terapötik dozlarda daha hafif mitokondriyal değişimler ile ilişkilidir (22). Mitokondriyal disfonksiyonun sisplatin ilişkili böbrek hasarında anahtar olay olduğu düşünülmektedir (135).

Oksidatif stres, sisplatine bağlı ABH oluşumunda direkt etkilidir. ROM; lipid, protein ve DNA gibi hücre içi bileşenleri etkileyerek onların yapısını bozmaktadır. ROM, hücre içinde ksantin-ksantin oksidaz sistemi, NADPH oksidaz ve mitokondri yoluyla üretilmektedir. Tüm bu yollarda sisplatin varlığında böbrek hasarına neden olan ROM retilmektedir (29). Sisplatin, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz aktivitesini indükleyerek serbest radikal oluşumunu artırmakta ve antioksidan üretimini azaltmaktadır (136). Hücre içi kalsiyum miktarını artırarak NADPH oksidaz aktivitesini artırmakta, mitokondri hasarı yaparak ROM'nin üretimini stimüle etmektedir (29). Süperoksid anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri, sisplatin ile tedavi edilen vakaların böbreklerinde artmaktadır (137, 138). Bu serbest radikaller lipid komponentlerini peroksidasyonla hasara uğratmakta ve proteinleri denatüre ederek enzimatik fonksiyonlarını inhibe etmektedir. Aynı zamanda mitokondri disfonksiyonuna da neden olmaktadır (136). Antioksidanlar sisplatin tarafından inhibe edilmekte ve böbrekteki SOD, GSHPx ve CAT anlamlı olarak azalmaktadır (30, 139).

Sisplatinin oluşturduğu nefrotoksisitede hipoksi ve mitokondriyal hasar etkilidir. Sisplatinin indüklediği nefrotoksisite, iskemik ve toksik hasara daha duyarlı olması nedeni ile en fazla proksimal tübülün S3 segmentinde olmaktadır (140). Hipoksi indüklenebilir Faktör-1 (HIF-1), hipoksinin S3 segmentinde aktive ettiği bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1, hipoksiye cevap olarak anjiyogenez, eritropoez ve glikolitik adaptasyonu sağlamaktadır. Dominant HIF-1 negatif hayvanlar sisplatine bağlı apopitoza giden hücre hasarına daha duyarlı hale gelmektedirler. Bu durum mitokondriyal sitokrom C (Cyt C) salınımı, mitokondriyal potansiyelin düşmesi ve kaspaz 9 aktivitesinin artması ile gerçekleşmektedir (141).

Apopitoz, normal ve patolojik süreçlerde tanımlanan önemli bir hücre ölüm şeklidir. Kaspaz 1, kaspaz 8 ve kaspaz 9 kaspaz 3' aktivite eden nc kaspazlardır. Kaspaz 1 eksik farelerde, sisplatine bağlı apopitoz ve ATN daha az görülmektedir (142).

Sisplatinin indüklediği renal hasar oluşumunda inflamasyonun önemli bir rolü vardır. Sisplatin, zaman bağımlı bir etki ile inhibitör of  $\kappa$ B (I $\kappa$ B) yıkımını ve nükleer

faktör-κB (NF-κB) bağlanma aktivitesini artırmaktadır. Bu olaylar renal TNF-alfa aktivitesini artırmaktadır. TNF-alfa renal hasar oluşumunda merkezi bir role sahiptir. Apoptozu indüklemekte, ROM'nin oluşumuna neden olmakta, kemokin ve sitokinler arasındaki yolları koordineli bir şekilde aktive etmektedir (143).

Sisplatin, etkilenen tübüllerin etrafında makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ile fibrozisi de indüklemektedir (144).

Makrofajlar, transkribe edici büyüme faktörü-beta 1 (TGF-β1) ve TNF-alfa üretimini artırarak renal interstisyel fibrozis oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır.

### **2.3.7.2. Sisplatin Hasarının Patofizyolojik Etkileri**

Serbest sisplatin glomerülde filtre edilir, yaklaşık %80'i ilk 24 saat içinde vücuttan atılır. GFR doza bağımlı olarak düşebileceği gibi tek doz uygulamasından sonra da azalabilir (20). Sisplatin infüzyonundan sonra yaklaşık 3 saat içinde renal kan akımı azalabilmekte ve buna bağlı olarak GFR azalmaktadır (145). Tipik olarak renal yetmezlik sisplatin dozundan birkaç gün sonra başlar, üre ve kreatinin artışı ile ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %25'inde tedaviden sonraki 1-2 hafta içerisinde geri dönüşümlü azotemi oluşabilmektedir (146). Az bir kısmında ise renal fonksiyonlarda progresif bir düşme olmaktadır. Geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği yüksek doz ve çok sayıda uygulamayı takiben gelişir (147).

Sisplatin nefrotoksitesine bağlı proksimal tübül disfonksiyonu, kendini renal hemodinamik değişikliklerle gösterir. Sisplatin uygulanmasından yaklaşık 48-72 saat sonra proksimal ve distal tübüllerin reabsorpsiyonu bozulur ve damar direnci artar (146).

Sisplatin nefrotoksitesinde, Aquaporin 1 ve 2, Na-K-ATPaz, Na, K, 2Cl kotransport ile tip III Na-H değişim kanalları azalır. Sisplatin tedavisinde tübüler reabsorpsiyon bozulur ve üriner konsantre etme yeteneği azalır (146, 148). Üre ve kreatinin yükselmeden önce, idrar transport kanallarının azalmasına bağlı olarak Na ve su transportundaki değişiklikler oluşur (7, 146). Proksimal tübüllerden Na

reabsorbsiyonu, distal tübüllerden ise Na ve su reabsorbsiyonu azalır. Bu durum, su ve Na kaybına neden olur (7).

Sisplatin uygulanmasını takiben iki farklı fazda poliüri oluşur. İlk faz, sisplatin uygulanmasını takiben ilk 24 ila 48 saat arasında GFR artışı olmadan idrar osmolalitesinde düşüklük ile seyrederek. Bu faz muhtemelen prostaglandin aracılı olup, vazopressin ve aspirin ile önlenir. Erken faz poliüri kendiliğinden geri döndürülebilir. İkinci faz ise 72 ve 96 saat arasında, GFR'de azalma ile seyrederek. Medüller üre siklus defekti ile ilişkilidir. Medüller tonisitede azalma ve proksimal tübül, henlenin ince çıkan kolundaki NaCl transport kanallarında bozulma ile birliktedir. Bu faz vazopressin ya da aspirine yanıt vermez, herhangi bir ilaçla engellenemez (32). Birçok hastada Na, K, Mg ve Ca kaybı olur (146, 149, 150).

Böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi genellikle 2-4 haftayı bulur (17, 151). Tedavi uygulamasından sadece günler sonra, sisplatin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde GFR'de azalma görülür (18). Geri dönüşümsüz böbrek hasarı yüksek dozlarda ve tekrarlanan kürlerde olur. İleri yaş, renal radyasyon ve alkol alımı toksisiteyi artıran faktörlerdir (152).

### **2.3.7.3. Sisplatin Nefrotoksitesine Bağlı Patolojik Değişiklikler**

Sisplatin nefrotoksitesi ön planda tübülointerstisyel lezyonlara neden olmaktadır. Hayvan modellerinde, proksimal tübüllerde özellikle S3 segmentinde hasar oluşturmaktadır. Distal nefronlarda, mitokondriyal şişme ve nükleer solukluk meydana gelir. Glomerüllerde ise belli bir morfolojik değişiklik olmaz.

İnsanlarda sisplatine bağlı nefrotoksite sonucu oluşan patolojik sonuçlar ile ilgili fazla çalışma yoktur, sadece birkaç çalışma ile sınırlıdır (32, 145, 153). Bu çalışmalarda hasar ya distal tübül ile toplayıcı kanalda ya da proksimal tübül ile distal tübülde olmuştur (32, 145).

Biyopsiler 3 ile 60. günler arasında alındığında, doz uygulanmasını takiben proksimal ve distal tübüllerdeki epitel hücrelerinde segmental dejenerasyon, nekroz, ve deskuamasyon oluşmaktadır. ABY oluşan hastalarda ön plandaki lezyon, proksimal convoluta tübüllerde oluşan akut nekrozdur. Nekrozun şiddeti doz,



konsantrasyon ve zaman bağımlıdır. Bu çalışmalarda interstisyel nefrit tespit edilmemiştir (32, 153).

Kronik nefrotoksisite oluşan hastalar fokal ATN'ye sahiptir. Kistik dilate tübüllerde yassı epitel hücreleri, atipik nükleus ve atipik mitotik şekillere sahip olup, hyalen döküntüler gözlenir. Uzun süreli sisplatin tedavisi ve oluşturduğu hasar kistik dilatasyon ve interstisyel fibrozise neden olabilir (145).

#### **2.3.7.4. Sisplatin İlişkili Nefrotoksisiteyi Önleme Stratejileri**

Sisplatin nörotoksisite, ototoksisite, bulantı/kusma ve nefrotoksisiteyi içeren birçok yan etkiye neden olmaktadır. Bu yan etkileri azaltmak amacıyla çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. Tüm çabalara rağmen sisplatinin başta nefrotoksisite olmak üzere yan etkileri, kanser tedavisinde sisplatin kullanımını ve etkinliğini kısıtlayan temel faktördür (18).

Salin hidrasyonu ve mannitol uygulanması sisplatin ilişkili nefrotoksisiteyi belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu strateji standart tedavi olarak kabul edilmiştir (145). Ancak salin ve furosemid, salin ve mannitol uygulanmasına göre daha etkin bulunmuştur (151).

Hidrasyon, salin ve diüretiklerin uygulanması gibi önleyici girişimlere rağmen tek doz sisplatin tedavisini takiben yaklaşık %25-35 hastada nefrotoksisite bulguları gelişmektedir (154).

#### **2.3.7.5. Reaktif Oksijen Bileşikleri ve Antioksidan Savunma Sistemleri**

Normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda zarar verme potansiyeline sahiptir (155). Hiperoksi, inflamasyon, iskemi, radyasyon, kemoterapi gibi hücrel metabolik bozukluk yaratan durumlarda ROM üretimi artar. Normal metabolizma sırasında oluştukları için her zaman biyolojik bozukluk olarak kabul edilmemelidirler. Oksidatif Stres, ROM yapımında artış ve/veya antioksidan sistem yetersizliği ile karakterize bir durumdur (156). Reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüne göre, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır ve çoğunu serbest radikaller oluşturur (157). Serbest radikaller,

dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla, çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, organik ve inorganik moleküllerle kolaylıkla reaksiyona girebilen, stabil olmayan, kısa ömürlü bileşiklerdir (155, 156). Bu çiftlenmemiş elektron, serbest radikallere büyük bir reaktivlik kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, immün sistemde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğu bilinmektedir (155).

ROM'nin hücrelerde oluşturduğu hasarı tespit etmek için çeşitli oksidatif stres işaretleyicileri kullanılmaktadır (158).

ROM'nin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Bu sistemler birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir, çünkü farklı hücrelerde ve farklı serbest radikaller üzerinde rol oynamaktadır (155).

Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelerdir (159). Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidanlar içinde yer alan SOD, GSHPx ve CAT gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücresel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırarak bir hücresel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedir (155). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (160).

#### **2.3.7.5.1. Total Antioksidan Seviye**

Patolojik durumlar esnasında oluşabilecek oksidatif hasarın boyutu sadece serbest radikal üretimine değil aynı zamanda antioksidan savunma kapasitesine de

bağlıdır. Bu nedenle iki testin birlikte ölçülmesi, oksidatif dengenin durumunun anlaşılması açısından son derece önemlidir. Antioksidanlar, ROM oluşumunu engelleyerek oksidatif reaksiyonları yavaşlatır ve durdururlar. Plazmada antioksidanlar birbiri ile etkileşim içindedirler ve genellikle sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu nedenle, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki yaparak total antioksidan seviyeyi oluştururlar. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerinin artışı ile dengelenebilmektedir (161).

Total antioksidan ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren total antioksidan seviye (TAS) ölçümü yaygınlaşmıştır (162).

**Tablo 11.** Endojen Antioksidanlar (163).

Katalaz ve Peroksidaz	Hidrojen Peroksit'i su ve oksijene dönüştürürler
Süperoksid Dismutaz	Süperoksid anyonunun, Hidrojen Peroksit ve Oksijen'e dönüşümünü katalize eder
Glutatyon ve Glutatyon Peroksidaz	Glutatyonun indirgenmiş formunu oksitlenmiş hale dönüştürür

### 2.3.7.6. İnflamasyon ve Fibrojeniz

ABH, güçlü bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (164). TNF-alfa, sisplatin nefrotoksisitesinde merkezi bir rol oynar ve böbrek hasarını şiddetlendiren inflamatuvar yanıtı stimüle eder (165). TNF-alfa, ROM üretimini tetiklerken, ROM tarafından da indüklenir. Apoptozu artırır, böbrekte birçok kemokin ve sitokin aktivasyonunu koordine eder. TGF-beta, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1),

intersellüler adezyon molekülü (ICAM), hemoksijenaz-1, TNFR1 ve TNFR2 gibi sitokinler de böbrekte artmış olarak bulunmaktadır (152).

TNF-alfa'yı inhibe eden farmakolojik ajanlar ve antikorlar, sisplatin nefrotoksisitesi sırasında diğer sitokinlerin indüksiyonunu belirgin şekilde süprese etmektedir. TNF-alfa'nın inhibisyonu sisplatin nefrotoksisitesinin iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir (143).

Sisplatin, etkilenmiş tübüller etrafında makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun da gözlemlendiği fibrozise neden olmaktadır. Uzun süre sisplatin alan hastalarda tübüllerde kist oluşumu ve interstiyel fibrozis görülebilmektedir (152).

#### **2.3.7.7. Nefropatinin Klinik Yansımaları**

Sisplatin nefrotoksisitesinin en önemli komponenti, bazen ilerleyici olabilen böbrek yetmezliğidir. Diğer klinik yansımaları ise hipomagnezemi, tuz kaybı, Fanconi Benzeri Sendrom ve anemidir.

##### **2.3.7.7.1. Böbrek Yetmezliği**

Böbrek yetmezliğinin insidansı, ilacın uygulanma dozu ve sıklığı, nefropati tanımlanırken kullanılan kriterlere bağlı olarak değişmektedir. İlk yapılan farmakolojik çalışmalarda 1.95 mg/kg veya daha yüksek dozlarda uygulandığında %50 oranında nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir (102).

Nefropatinin insidans ve şiddeti tekrarlayan uygulamalarda artmakta ve sonuçta geri dönüşümsüz olabilmektedir. Sonuç olarak, ilerleyici böbrek yetersizliği geliştiğinde sisplatin tedavisinin kesilmesi gerekmektedir. Bu nedenle güçlü bir antitümör etkinliği olmasına rağmen ciddi toksisitesi nedeni ile yüksek doz gerektiren hemotopoetik kök hücre transplantasyonu öncesinde kemik iliği ablasyonu için kullanılmaz. Bu amaçla sisplatin yerine daha az toksik olan carboplatin kullanılır.

##### **2.3.7.7.2. Hipomagnezemi**

Sisplatin kemoterapisi alan hastaların yarısından fazlasında hipomagnezemi bildirilmiştir. 300 mg/m<sup>2</sup>'yi aşan kümülatif dozlarda bu oran %90'ı bulmaktadır.

Sisplatin ve Mg, dış medulladaki distal tübüllerde aynı Na ve su kanallarını etkilerler. Sisplatin henlenin çıkan kolunda da Mg transportunu değiştirir ve idrarla Mg kaybına neden olur. Mg kronik eksikliği de sisplatin nefrotoksisitesini arttırabilir.

Sisplatin tedavisi sırasında anoreksi ve diyare gibi ciddi gastrointestinal yan etkiler oluşabilir, bunun sonucunda Mg kaybı derinleşebilir ve nefrotoksisite artabilir. Bu yüzden Mg desteği sisplatin toksisitesini azaltabilmektedir (148, 150, 152, 166).

#### **2.3.7.7.3. Fanconi Benzeri Sendrom**

Fanconi Benzeri Sendrom, sisplatin nefrotoksisitesinde nadir görülen bir klinik durumdur ve genellikle vakalar ve küçük seriler halinde rapor edilmiştir (167). İdrarda glukoz ve aminoasitler (alanin, valin, lösin, metionin gibi) ile beraber trikarboksilik asit siklus metabolitleri (laktat ve pirüvat) bulunur. Tübüler hasarın göstergesi olan idrarda glukoz bulunması aynı zamanda sisplatine bağlı olarak gelişen, glukoz uyarısına anormal insülin ve glukagon cevabının olduğu glukoz intoleransına da bağlı olabilir (168).

#### **2.3.7.7.4. Anemi**

Eritropoetin, peritübüler interstisyel hücreler tarafından üretilmektedir. Anemi, sisplatinin kemikiliği baskılayıcı etkilerinin bir sonucu olmakla birlikte, insan ve hayvan çalışmalarında, oluşan böbrek hasarının eritropoetin eksikliğine yol açtığı ve bu şekilde aneminin derinleşmesine yol açtığı bildirilmiştir (169).

#### **2.3.7.7.5. Trombotik Mikroanjiopati**

Sisplatin bleomisin ile birlikte uygulandığında böbrek yetmezliğinin bir formu olan HÜS veya TTP gibi trombotik mikroanjiopatiye yol açabilir (170).

#### **2.3.7.7.6. Tuz Kaybı**

Sisplatin nefrotoksisitesinde nadir görülen bir klinik durum olup genellikle vakalar veya küçük seriler halinde rapor edilmiştir (167).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTALAR

Sisplatin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan malignite hastalarının tanı ve tedavi sırasındaki hemogram ve biyokimya parametreleri ile nefropati görülmesi üzerinde etkili olabilecek olası öngördürücü faktörler ve nefropati görülme sıklığını retrospektif olarak araştırmak için Ocak 2014-Aralık 2014 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine ve/veya servisine başvuran, başvuru anında yaşı 18 ve üzerinde olan 997 hastanın, sisplatin bazlı rejim verilmesi planlanan 158'i çalışmaya dahil edildi. Hastaların olgu numarası, dosya numarası, boy, kilo, tanı yaşı, cinsiyet, tanı, tanı tarihi, sisplatin bazlı ilk kemoterapi başlangıç tarihi, tedavi protokolü, sisplatin başlangıç dozu, sisplatin total dozu, ABY olup olmadığı, ABY evresi, ABY tarihi, tedavi başlangıcından ABY'ye kadar geçen süre, ABY nedeni ile tedavi değişikliği olup olmadığı, varsa tedavi değişiklik tarihi, tedavi başlangıcından tedavi değişikliğine kadar geçen süre, yeni tedavi protokolü, komorbiditeler, kullandığı ilaçlar, AST, ALT, ALP, Total Protein, Albumin, Globulin, LDH, Üre, Kreatinin, Ürik Asit, Na, K, Ca, PO<sub>4</sub>, Mg, MPV, Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLR), Trombosit-Lenfosit Oranı (PLR), İdrar pH, proteinüri, hematüri, MDRD, CKD-EPI, Cockcroft, Kilo, BMI, BSA, geriye dönüşümsüz nefropati olup olmadığı, 01.08.2015 tarihine kadar survi, varsa ölüm tarihleri kaydedildi.

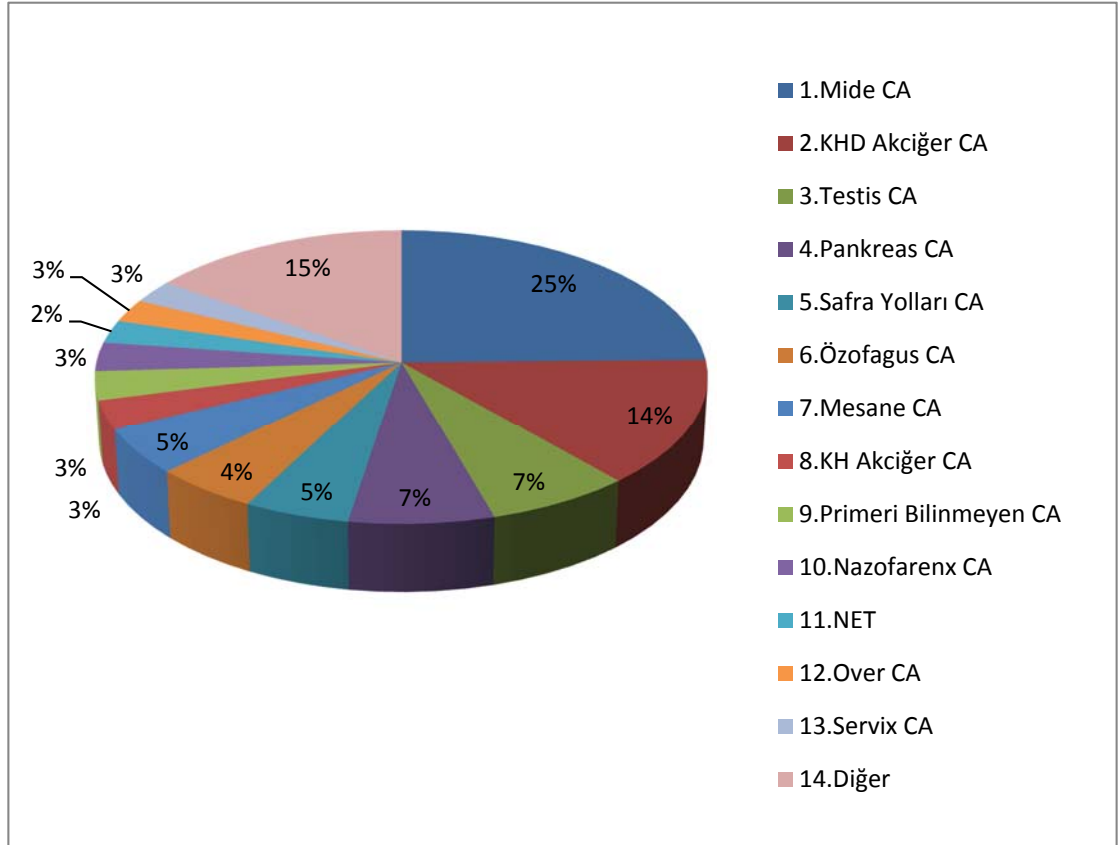
#### 3.2. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chichago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayım-sayı, yüzde (%) olarak özetlenirken devamlı değişkenler de ortalama, ortanca, standart sapma, çeyrekler arası aralık, minimum, maksimum olarak özetlendi. Nümerik değerler için 2 yönlü T testi, zaman içinde değişen veriler için eşleştirilmiş T testi, kategorik değerler için Ki Kare testleri kullanıldı. Hasta sağkalımı Kaplan Meier yöntemi ile değerlendirildi. Bağımsız parametrelerin nefrotoksisite ve mortalite üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Cox orantılı-hazard regresyon modeli ve çok değişkenli regresyon analizi kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Hastaların 115'i (%72.8) erkek, 43'ü (%27.2) kadındı. 39 (%24.7) hasta mide CA, 22 (%13.9) hasta küçük hücreli dışı akciğer CA, 11 (%7) hasta testis CA, 11 (%7) hasta pankreas CA, 8 (%5.1) hasta safra yolları CA, 8 (%5.1) hasta özofagus CA, 8 (%5.1) hasta mesane CA, 5 (%3.2) hasta küçük hücreli akciğer CA, 5 (%3.2) hasta primeri bilinmeyen CA, 5 (%3.2) hasta nazofarenx CA, 4 (%2.5) hasta nöroendokrin tümör (NET), 4 (%2.5) hasta over CA, 4 (%2.5) hasta servix CA, 24 (%15.2) hasta diğer kanser tipleriydi.

**Grafik 1.** Hastaların Tanı Dağılımları



Hastalık evresi bilgisine ulaşılabilen 137 hastanın 6'sının (%4) evre 1, 7'sinin (%5) evre 2, 12'sinin (%9) evre 3, 112'sinin (%82) evre 4 olduğu saptandı.

**Tablo 12.** Hastaların Evre Dağılımları

Kanser Evresi	n	%
Evre 1	6	4
Evre 2	7	5
Evre 3	12	9
Evre 4	112	82
<b>Toplam</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

Evresi belli olan toplam 137 hastada; Evre 4 olma oranı kadınlarda %85.4, erkeklerde %80.2 idi. Evre 4 olmak ve Evre 4'ün altında olmak cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p>0.05$ ).

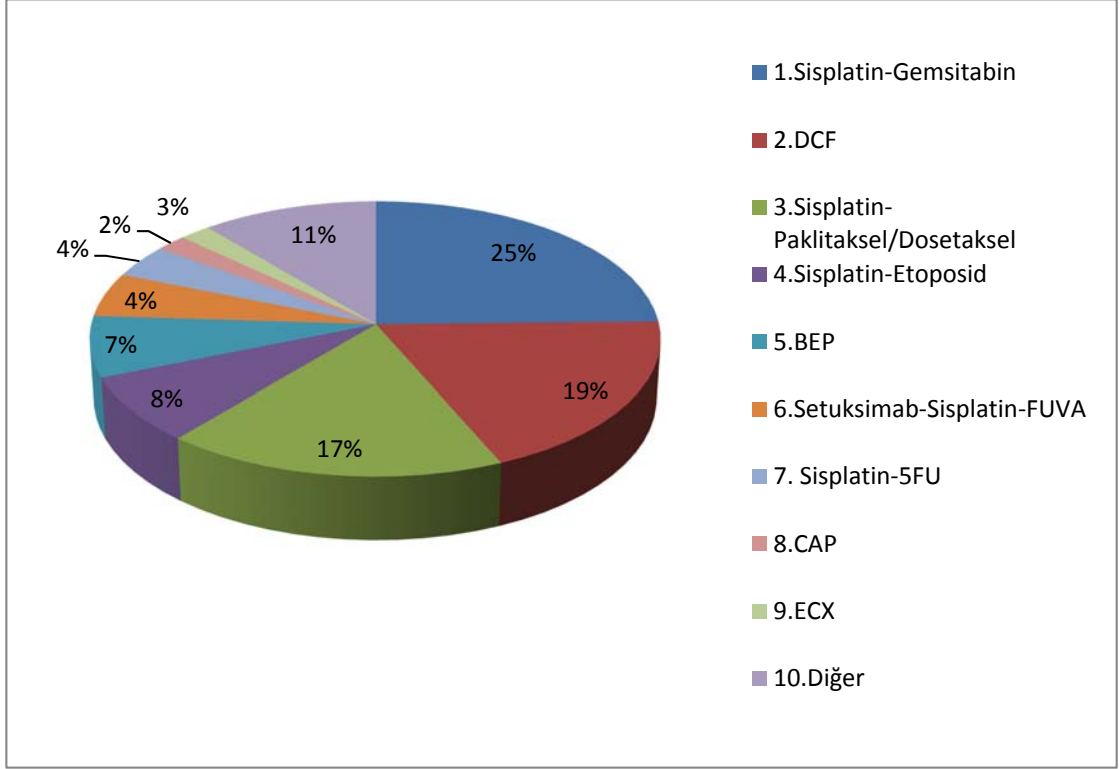
**Tablo 13.** Evre 4 Olmanın Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Kanser Evresi		Toplam
	Evre 1-2-3	Evre 4	
	n (%)	n (%)	n (%)
Erkek	19 (19.8)	77 (80.2)	96 (70.1)
Kadın	6 (14.6)	35 (85.4)	41 (29.9)

Tedavi protokolü bilgisine ulaşılan 154 hastada en çok kullanılan protokol 38 hastada (%25) sisplatin-gemsitabin kombinasyonu idi. Bunu 29 hasta (%19) ile DCF, 27 hasta (%17) ile sisplatin-paklitaksel/dosetaksel, 12 hasta (%8) ile sisplatin-etoposid, 11 hasta (%7) ile BEP protokolleri izlemekteydi.



**Grafik 2.** En Sık Kullanılan Sisplatin Bazlı Kemoterapi Protokolleri



Hastalara sisplatin başlangıç dozu olarak ortalama  $60.77 \pm 20.74$  mg/m<sup>2</sup> (min: 20, max: 100) başlandığı ve total doz olarak ortalama  $501.88 \pm 300.89$  mg verildiği saptandı.

Takipte ABH gelişen hastaların sisplatin başlangıç dozları ortalama  $60.56 \pm 21.51$  mg/m<sup>2</sup> iken, gelişmeyen hastaların  $60.90 \pm 20.39$  mg/m<sup>2</sup> idi ( $p > 0.05$ ). Takipte kronik KBH gelişen hastaların sisplatin başlangıç dozları ortalama  $60.63 \pm 23.73$  mg/m<sup>2</sup> iken, gelişmeyen hastaların  $60.79 \pm 20.36$  mg/m<sup>2</sup> idi ( $p > 0.05$ ).

Takipte ABH gelişen hastaların total sisplatin dozları ortalama  $531.60 \pm 320.97$  mg iken, gelişmeyen hastaların  $482.21 \pm 287.58$  mg idi ( $p > 0.05$ ). Takipte KBH gelişen hastaların total sisplatin dozları ortalama  $591.13 \pm 328.42$  mg iken, gelişmeyen hastaların  $487.15 \pm 295.34$  mg idi ( $p > 0.05$ ).

**Tablo14.** Başlangıç ve Total Sisplatin Dozları

<b>Sisplatin Dozları (mg)</b>	<b>Tüm Hastalar</b>	<b>ABH Gelişmeyenler</b>	<b>ABH Gelişenler</b>	<b>KBH Gelişenler</b>
<b>Başlangıç Sisplatin Dozu/m<sup>2</sup></b>	60.77±20.74	60.90±20.39	60.56±21.51	60.63±23.73
<b>Total Sisplatin Dozu</b>	501.88±300.89	482.21±287.58	531.60±320.97	591.13±328.42

(p>0.05)

Hastaların ortalama tanı yaşları 54.39±13.84 (min: 18; max: 79) yılı. Erkeklerin yaş ortalaması 55.43±13.89 (min: 18; max: 79) idi. Kadınların yaş ortalaması 52.23±13.06 (min: 18; max: 79) idi. Erkeklerle kadınların yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Retrospektif olarak taranan dosyalardan edinilen bilgilerde, 01.08.2015 tarihi itibarıyla, 90 hastanın (%57) ölmüş olduğu saptandı. Ölen hastaların tanı aldıktan sonraki ortalama yaşam süreleri 9.1± 8.68 ay olarak saptandı.

**Tablo 15.** Ölen Hastaların Ortalama Yaşam Süreleri

<b>TANI</b>	<b>ORTALAMA YAŞAM SÜRESİ (AY)</b>
Mide CA	8.65±7.82
KHD Akciğer CA	16.36±14.81
Testis CA	10.81±2.89
Pankreas CA	6.47±3.63
Safra Yolları CA	7.22±5.37
Özofagus CA	9.12±6.69
Mesane CA	4.97±5.37
KH Akciğer CA	6.03±3.66
Primeri Bilinmeyen CA	8.83±2.34
Nazofarenx CA	14.53
NET	01.08.2015 tarihine kadar ölen yok
Over CA	01.08.2015 tarihine kadar ölen yok
Servix CA	01.08.2015 tarihine kadar ölen yok
Diğer	5.96±5.89

Sisplatin bazlı kemoterapi uygulanan 158 hastanın 99'unun (%63) bazal hemogram ve biyokimya değerlerine ulaşıldı. 158 hastanın 55'inde takipte ABH gelişmediği, 44'ünde takipte ABH geliştiği, 15'inde ise ABH'nin KBH'ye dönüştüğü saptandı. Ortalama bazal kreatinin değerleri tüm hastalar (n: 99) için 0.81±0.21 mg/dl, ABH gelişmeyenlerde (n: 55) 0.80±0.21 mg/dl, ABH gelişen hastalarda (n: 44) 0.81±0.22 mg/dl, KBH gelişenlerde (n: 15) 0.79±0.18 mg/dl idi (p>0.05).

**Tablo 16.** Hastaların Bazal Hemogram Değerleri

Bazal Değerler	Tüm Hastalar	ABH Gelişmeyenler	ABH Gelişenler	KBH Gelişenler
WBC	9.13±4.29	9.22±4.36	9.31±4.82	7.95±2.09
NEUT%	66.75±11.82	67.13±11.19	68.21±13.10	60.15±13.67
LYM%	22.09±10.56	22.09±10.39	21.23±11.64	24.03±10.54
MON% <b>b</b>	8.69±3.11	8.43±2.80	8.65±2.54	11.03±5.54
EOS% <b>b</b>	2.11±2.16	2.00±1.62	1.59±1.01	4.15±5.38
BAZ% <b>b,c</b>	0.37±0.28	0.35±0.23	0.32±0.19	0.65±0.56
NEUT	6.40±4.05	6.50±4.05	6.74±4.70	4.81±1.99
LYM	1.74±0.68	1.75±0.70	1.63±0.55	1.83±0.85
MON	0.77±0.42	0.76±0.43	0.76±0.30	0.89±0.53
EOS <b>b</b>	0.19±0.22	0.18±0.18	0.15±0.14	0.36±0.51
BAZ <b>b</b>	0.03±0.03	0.03±0.02	0.03±0.03	0.06±0.06
ERİTRO	4.53±0.65	4.46±0.57	4.76±0.81	4.61±0.83
HMG	12.28±1.95	12.19±1.88	12.22±2.11	13.16±2.25
HCT	37.14±5.18	36.95±4.97	37.32±5.50	38.38±6.63
MCV	81.55±10.51	81.91±11.34	79.18±8.43	83.78±6.34
MCH <b>c</b>	27.19±2.95	27.35±2.86	25.89±3.21	28.71±2.30
MCHC <b>b,c</b>	32.97±1.25	32.91±1.22	32.65±1.07	34.26±1.29
RDW	14.86±2.06	14.69±1.98	15.69±2.22	14.41±2.23
PLT	309.49±135.73	309.19±140.00	338.44±131.56	247.00±91.25
MPV	10.39±0.99	10.49±0.97	10.04±0.98	10.38±1.10
PCT <b>c</b>	0.32±0.19	0.32±0.12	0.34±0.10	0.25±0.09
PDW	19.42±1.85	24.50±17.82	14.8	13.9
NLR <b>b,c</b>	4.33±5.61	4.23±4.58	4.45±6.74	7.10±10.85
PLR	193.67±157.70	191.60±133.01	196.25±185.61	256.40±299.45

P<0.05; a: ABH Gelişmeyen vs ABH Gelişen b: ABH Gelişmeyen vs KBH Gelişen c: ABH Gelişen vs KBH Gelişen

**Tablo 17.** Hastaların Bazal Biyokimya Değerleri

Bazal Değerler	Tüm Hastalar	ABH Gelişmeyenler	ABH Gelişenler	KBH Gelişenler
AST	37.61±39.78	40.62±46.11	33.80±30.04	30.36±19.19
ALT	36.43±40.03	39.81±42.35	32.36±37.11	24.47±19.65
ALP	173.40±194.75	164.38±158.21	184.05±232.15	145.60±131.30
T. Protein	6.96±0.61	6.97±0.63	6.94±0.58	6.90±0.64
Albumin	3.97±0.54	3.97±0.59	3.97±0.50	3.91±0.48
LDH	288.98±151.51	290.10±146.76	287.68±159.13	319.89±147.78
Üre	31.87±12.97	30.93±12.94	33.07±13.05	37.71±12.24
Kreatinin	0.81±0.21	0.80±0.21	0.81±0.22	0.79±0.18
Ürik Asit	4.75±1.68	4.73±1.74	4.78±1.61	4.75±1.23
Na	138.24±3.31	137.74±3.50	138.86±2.98	138.93±2.89
K	4.48±0.44	4.44±0.48	4.53±0.38	4.46±0.33
Ca	9.37±0.75	9.35±0.90	9.39±0.50	9.22±0.35
PO <sub>4</sub>	3.54±0.50	3.54±0.49	3.54±0.52	3.38±0.48
Mg	2.05±0.22	2.05±0.25	2.04±0.14	2.05±0.18

ABH geliştiği belirlenen 45 hastanın 39'unda (%89) evre 1, 3'ünde (%7) evre 2, 2'sinde (%4) evre 3 ABH geliştiği saptandı. Meydana gelen ABH'nin sisplatin bazlı kemoterapi rejiminin başlanmasından ortalama 117.53±108.57 gün sonra dokümanite edildiği saptandı. Bu hastaların 6'sında (%14) tedavi değişikliğine gidildiği saptandı. Tedavi değişikliklerinin kemoterapi başlangıcından ortalama 155.70±64.51 gün sonra gerçekleştiği görüldü.

Tedavi başlangıcından ABH gelişimine kadar geçen süre KBH gelişen hastalarda ortalama 158.06±102.81 gün iken, diğerlerinde 95.17±106.79 gün olarak saptandı (p:0.06).

**Tablo 18.** Hastaların Takipteki Kreatinin Değerleri

Böbrek Hasarı	Kreatinin Değerleri			
	Bazal	1. KT Sonrası (a,b)	2. KT Sonrası	ABH Geliştiğinde
Normal	0.80±0.21	0.77±0.22	0.75±0.18	-
ABH	0.82±0.23	0.94±0.24	0.85±0.21	1.26±0.49
KBH	0.79±0.18	0.92±0.23	0.84±0.21	1.44±0.46

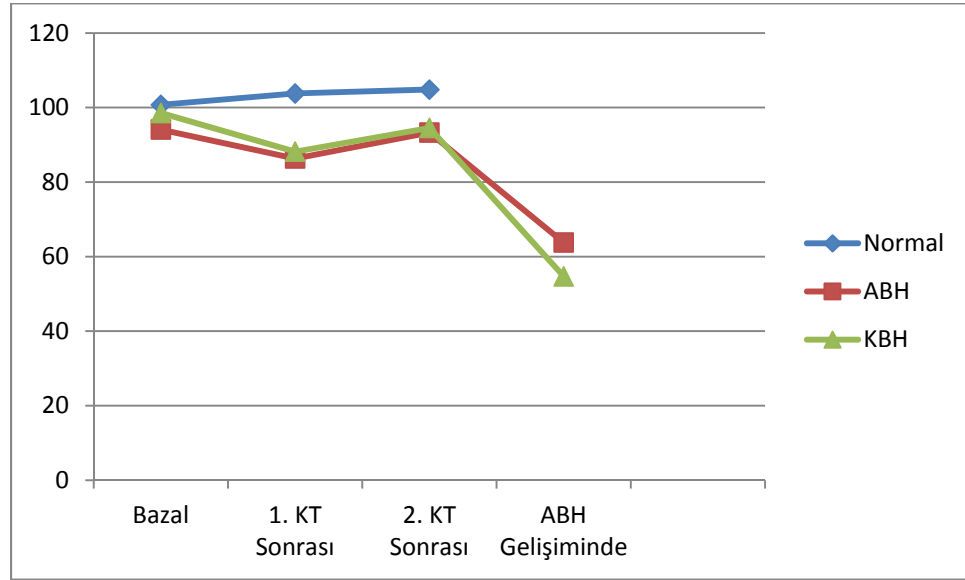
P<0.05; a: ABH Gelişmeyen vs ABH Gelişen b: ABH Gelişmeyen vs KBH Gelişen c: ABH Gelişen vs KBH Gelişen

**Tablo 19.** Hastaların Takipteki GFR (CKD-EPI) Değerleri

Böbrek Hasarı	GFR Değerleri			
	Bazal	1. KT Sonrası (a,b)	2. KT Sonrası (a)	ABH Geliştiğinde
Normal	100.72±20.72	103.79±22.14	104.82±19.33	-
ABH	94.09±16.26	86.32±19.75	93.27±18.39	63.77±16.53
KBH	98.54±23.64	88.17±25.29	94.52±24.85	54.69±14.00

P<0.05; a: ABH Gelişmeyen vs ABH Gelişen b: ABH Gelişmeyen vs KBH Gelişen c: ABH Gelişen vs KBH Gelişen

**Grafik 3.** Hastaların Takipteki GFR (CKD-EPI) Değerleri



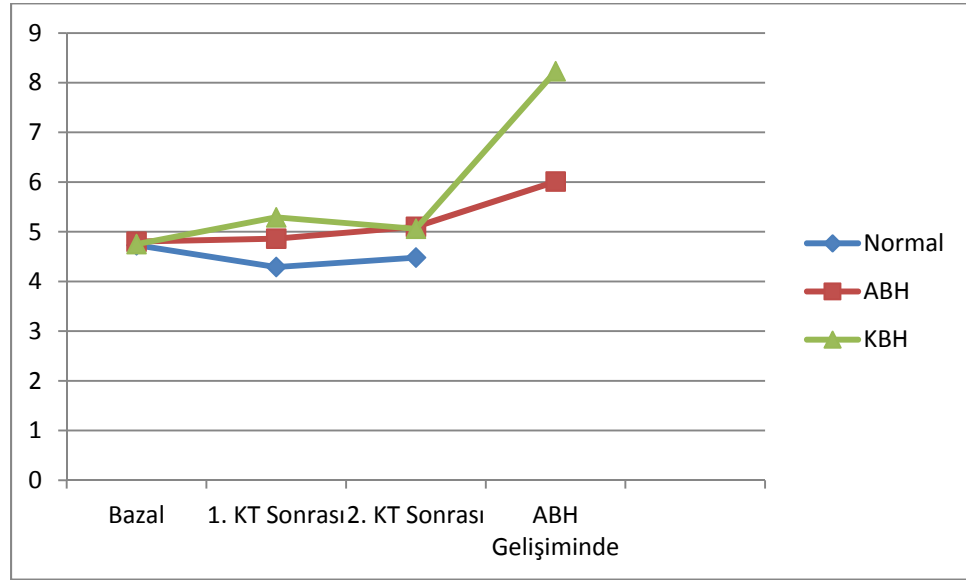
Hastaların bazal ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 1. kemoterapi sonrasında bakılan ürik asit değerleri ABH gelişmeyen hastalarda  $4.29 \pm 1.60$  mg/dl, KBH gelişen hastalarda  $5.29 \pm 1.46$  mg/dl olarak ölçüldü ( $p < 0.05$ ). Ayrıca ABH geliştiğinde bakılan ürik asit değerleri takipte KBH gelişmeyen hastalarda  $6.01 \pm 2.15$  mg/dl iken, KBH gelişen hastalarda  $8.23 \pm 2.08$  mg/dl olarak ölçüldü ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 20.** Hastaların Takipteki Ürik Asit Değerleri

Böbrek Hasarı	Ürik Asit Değerleri			
	Bazal	1. KT Sonrası (b)	2. KT Sonrası	ABH Geliştiğinde (c)
Normal	$4.73 \pm 1.74$	$4.29 \pm 1.60$	$4.48 \pm 1.67$	-
ABH	$4.80 \pm 1.79$	$4.86 \pm 1.04$	$5.10 \pm 1.13$	$6.01 \pm 2.15$
KBH	$4.75 \pm 1.23$	$5.29 \pm 1.46$	$5.06 \pm 1.22$	$8.23 \pm 2.08$

$P < 0.05$ ; a: ABH Gelişmeyen vs ABH Gelişen b: ABH Gelişmeyen vs KBH Gelişen c: ABH Gelişen vs KBH Gelişen

**Grafik 4.** Hastaların Takipteki Ürik Asit Değerleri



99 hastanın bazal Nötrofil/Lenfosit Oranları'na (NLR) bakıldı. Ortalama bazal NLR değerleri tüm hastalar (n: 99) için  $4.33 \pm 5.61$ , ABH gelişmeyenlerde (n: 55)  $4.23 \pm 4.58$ , ABH gelişen hastalarda (n: 44)  $4.45 \pm 6.74$ , KBH gelişen hastalarda (n: 15)  $7.10 \pm 10.85$  saptandı. ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). KBH gelişen hastalarda bazal NLR değerleri, diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

99 hastanın bazal Trombosit/Lenfosit Oranları'na (PLR) bakıldı. Ortalama bazal PLR değerleri tüm hastalar (n: 99) için  $193.67 \pm 157.70$ , ABH gelişmeyenlerde (n: 55)  $191.60 \pm 133.01$ , ABH gelişen hastalarda (n: 44)  $196.25 \pm 185.61$  saptandı. ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Sisplatine bağlı KBH gelişen hastalarda (n: 15)  $256.40 \pm 299.45$  saptandı. KBH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

KBH gelişen hastalarda ilk kemoterapi sonrası bakılan total protein ortalama  $7.86 \pm 4.37$  g/dl iken, gelişmeyenlerde  $6.50 \pm 0.59$  g/dl idi ( $p < 0.05$ ). Yine KBH gelişen



hastalarda ilk kemoterapi sonrası bakılan NLR ortalama  $4.26\pm3.59$  iken, gelişmeyenlerde  $2.50\pm1.91$  idi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 21.** KBH Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların 1. Kemoterapi Sonrasında Bakılan Total Protein ve NLR Değerleri

	<b>KBH Gelişmeyenler</b>	<b>KBH Gelişenler</b>	<b>p</b>
<b>T. Protein</b>	$6.50\pm0.59$	$7.86\pm4.37$	0.017
<b>NLR</b>	$2.50\pm1.91$	$4.26\pm3.59$	0.008

40 hastanın bazal  $PO_4$  değerlerine ulaşıldı. Ortalama bazal  $PO_4$  değerleri tüm hastalar (n: 40) için  $3.54\pm0.50$  mg/dl, ABH gelişmeyenlerde (n: 16)  $3.54\pm0.52$  mg/dl, ABH gelişen hastalarda (n: 24)  $3.54\pm0.49$  mg/dl saptandı. ABH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bazal  $PO_4$  değerlerine ulaşılabilen ve KBH gelişenlerde (n: 7)  $3.38\pm0.48$  mg/dl saptandı. KBH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Takipte ABH gelişen hastalarda 2. kür sonrasında bakılan  $PO_4$  değerleri ortalama  $3.22\pm0.50$  mg/dl iken, ABH gelişmeyen hastalarda ortalama  $3.88\pm0.58$  mg/dl, KBH gelişen hastalarda ortalama  $3.17\pm0.68$  mg/dl olarak saptandı ( $p<0.05$ ). Aynı şekilde KBH gelişen hastalarda 2. kür sonrasında bakılan  $PO_4$  değerleri ortalama  $3.17\pm0.68$  mg/dl iken, gelişmeyen hastalarda ortalama  $3.70\pm0.56$  mg/dl olarak saptandı ( $p:0.08$ ).

**Tablo 22.** Hastaların Takipteki PO<sub>4</sub> Değerleri

Böbrek Hasarı	PO <sub>4</sub> Değerleri			
	Bazal	1. KT Sonrası	2. KT Sonrası (a,b)	ABH Geliştiğinde
Normal	3.54±0.52	3.72±0.49	3.88±0.58	-
ABH	3.54±0.49	3.47±0.61	3.22±0.50	3.64±0.34
KBH	3.38±0.48	3.56±0.60	3.17±0.68	3.43±0.55

**P<0.05; a:** ABH Gelişmeyen vs ABH Gelişen **b:** ABH Gelişmeyen vs KBH Gelişen **c:** ABH Gelişen vs KBH Gelişen

Takipte KBH gelişen hastalarda, ABH meydana geldiğinde bakılan Mg düzeyleri ortalama 1.42±0.19 mg/dl iken, gelişmeyen hastalarda ortalama 1.87±0.20 mg/dl olarak saptandı (p<0.05).

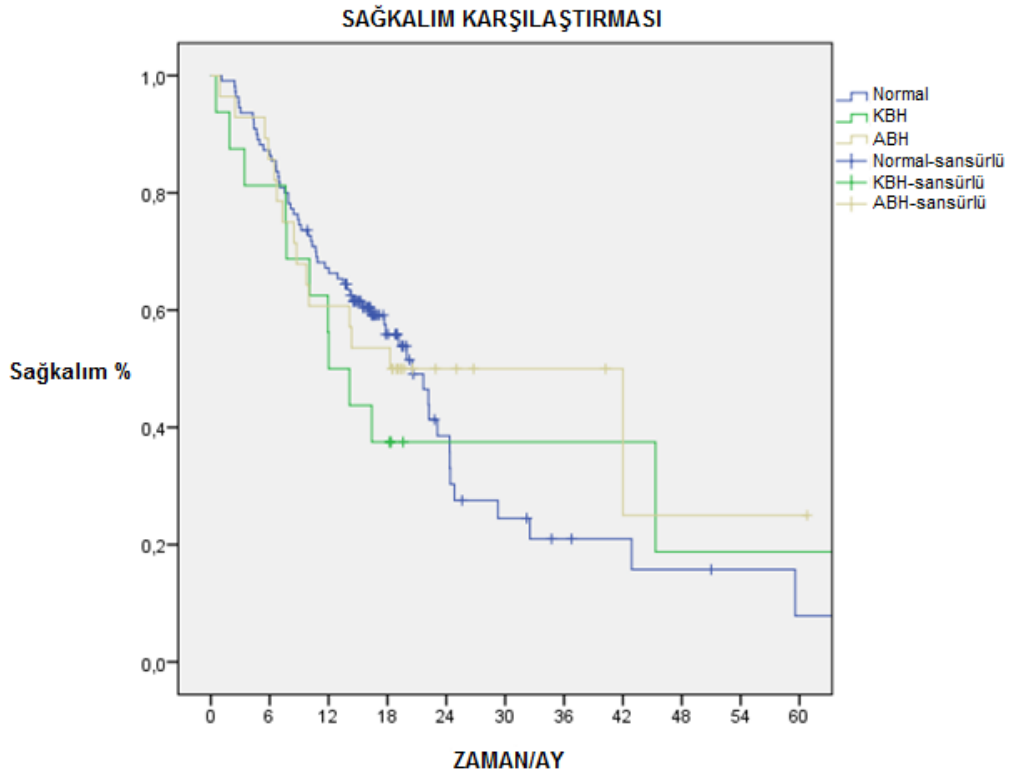
Takipte ABH gelişen hastaların tanı aldıklarındaki yaşları ortalama 58.85±15.74 yıl iken, ABH gelişmeyen hastaların yaşları ortalama 53.08±14.59 yıl olarak saptandı (p<0.05). Benzer şekilde ölüm yaşları ise ABH gelişen hastalarda ortalama 60.74±15.60 yıl iken, ABH gelişmeyen hastalarda ortalama 54.69±14.45 yıl olarak saptandı (p<0.05).

**Tablo 23.** ABH Gelişen ve Gelişmeyen Hastalarda Tanı ve Ölüm Yaşları

	ABH Gelişmeyenler	ABH Gelişenler	p
Tanı Yaşı	53.08±14.59	58.85±15.74	0.032
Ölüm Yaşı	54.69±14.45	60.74±15.60	0.022

Ancak takipte ABH ve KBH gelişen hastalar ile gelişmeyen hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı.

**Grafik 5.** Takipte Normal, ABH ve KBH Olan Hastaların Sağkalım Karşılaştırması



99 hastanın bazal hemogram değerlerine ulaşıldı. Ortalama bazal hemoglobin değerleri ABH gelişmeyenlerde (n: 55)  $12.19 \pm 1.88$  g/dl, ABH gelişen hastalarda (n: 44)  $12.22 \pm 2.11$  g/dl, KBH gelişen hastalarda (n: 15)  $13.16 \pm 2.25$  g/dl saptandı. Tedavi başlangıcından 4 ay sonra bakılan hemoglobin değerleri ABH gelişmeyenlerde  $11.26 \pm 1.85$  g/dl, ABH gelişen hastalarda  $10.51 \pm 1.45$  g/dl, KBH gelişen hastalarda  $10.08 \pm 1.38$  g/dl saptandı. ABH ve KBH gelişenlerde, gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 24.** Hastaların Takipteki Hemogloblin Değerleri

Hemogloblin Değeri	ABH Gelişmeyenler	ABH Gelişenler	KBH Gelişenler
Bazal	12.19±1.88	12.22±2.11	13.16±2.25
4. Ay (a,b)	11.26±1.85	10.51±1.45	10.08±1.38

P<0.05; a: ABH Gelişmeyen vs ABH Gelişen b: ABH Gelişmeyen vs KBH Gelişen c: ABH Gelişen vs KBH Gelişen

## 5. TARTIŞMA

Kanser, günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biridir. Sık görülmesi ve yüksek mortaliteye sahip olması, kanseri bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (68).

Kemoterapi ajanları yaşam kalitesi ve sağkalım üzerinde olumlu etkileri olan ilaçlardır.

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum II) güçlü bir antineoplastik ajandır ve başlıca baş-boyun, akciğer, testis, over ve meme gibi birçok solid organ kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (14, 171). Antineoplastik ajan olarak güçlü etkinliği yanında farklı dezavantajları da vardır. Bunlar nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite, bulantı ve kusma şeklinde sıralanabilir (100). Sisplatinin doz kısıtlayıcı esas yan etkisi nefrotoksisitedir (20). Sisplatinin neden olduğu nefrotoksisite doz bağımlıdır. Bu durum doz artışını ve dolayısıyla ilaç etkinliğini kısıtlamaktadır (22). Sisplatine bağlı nefrotoksisite kümülatiftir ve tek doz 50-100 mg/m<sup>2</sup> ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %28-36'sında nefrotoksisite gelişmektedir (172). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ABH ve KBH gelişen hastaların kümülatif sisplatin dozunun, nefrotoksisite gelişmeyen hastalara oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine literatürle benzer şekilde ilk kürden sonra bakılan kreatinin değerleri, bazal kreatinin değerlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yine ilk kür sonrası bakılan üre, kreatinin ve ürik asit değerleri ABH ve KBH gelişen hastalarda, gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. İkinci kür sonrasında bakılan PO<sub>4</sub>

değerleri ABH gelişen hastalarda, gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.

Sisplatin nefrotoksisitesinin hücresel mekanizması halen tam olarak bilinmemekle birlikte in vivo mekanizması oldukça karmaşıktır (18). Son yıllarda patofizyolojisinde daha çok oksidatif stres üzerinde durulmaktadır (173). Sisplatin böbrek dokusunda oksidatif strese, apoptoza, inflamasyona neden olur ve fibrinojen oluşumunu artırır (136, 142-144, 165, 174). Yüksek miktarda sisplatin proksimal tübüllerde nekroza neden olur. Sisplatin nefrotoksisitesi en fazla proksimal tübülün S3 segmentinde olmaktadır. Çünkü böbreğin bu kısmı iskemik ve toksik hasara daha duyarlıdır (140).

ABH, serum kreatinin seviyesinde hafif bir artıştan, anüri ve renal replasman tedavisine kadar değişebilen, çeşitli klinik manifestasyonlara sahip kompleks bir sendromdur (175). Böbrek yetmezliği kademeli olarak gelişmekte ve sıklıkla sisplatin uygulamasından 3-5 gün sonra meydana gelmektedir (20). Çalışmamızda ilk sisplatin bazlı kemoterapi uygulamasından ortalama 117 gün sonra böbrek yetmezliği tespit edilebilmiştir. Bu farkın kliniğimizde ABH'nin erken biyobelirteçlerinin kullanılmamasından ve rutin kan tetkiklerinin kemoterapi sonrasında bakılmayıp bir sonraki kemoterapiden önce bakılmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sisplatin infüzyonundan sonra 3 saat içinde böbrek kan akımı azalabilmekte ve GFR kan akımının azalmasından sonra düşmektedir (145). Yaklaşık %25 hastada tedaviden 1-2 hafta sonra geri dönüşümlü azotemi oluşmaktadır (146). Daha az bir kısmında ise böbrek fonksiyonlarında progresif bir düşme olmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık %28'inde azotemi geliştiği, %19'unun geri dönüşümlü olduğu, %9'unun ise progrese olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle azotemi gelişen hastaların yaklaşık %35'inde durum geri dönüşümsüz hal almıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha geç azotemi gelişen hastaların daha sık kronikleştiği saptanmıştır. Aynı zamanda tanı yaşları daha yüksek olan hastalarda daha çok ABH gözlenmiştir. Geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği genellikle yüksek doz ve çok sayıda uygulamayı takiben gelişmektedir (147). Literatürle benzer şekilde geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğinin görüldüğü

hastalarda kümülatif dozun daha yüksek olduğu saptanmıştır. Böbrek yetmezliği rutin hidrasyon ve mannitol kullanımına rağmen olabilmektedir.

Sisplatin uygulanan her hastada böbrek fonksiyonları ve elektrolitler yakından takip edilmelidir. Mg hücre içi bir katyondur. Sisplatinin kemikler ve iskelet kaslarına olan etkisi, tedavi sırasında total vücut Mg dengesinin büyük bir belirleyicisi haline gelmektedir (176). Sisplatin, total Mg dengesi üzerine belirgin bir şekilde negatif etki göstermekte (148, 166) ve sisplatin kemoterapisi alan hastaların yarısından fazlasında hipomagnezemi meydana gelmektedir (152). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde özellikle KBH gelişen hastaların Mg düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Lajer H. ve arkadaşları(148, 166) sisplatin uygulanan hastalarda ayrıca K depleksiyonu da saptamışlardır. Çalışmamızda böbrek hasarı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında K düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sisplatin uygulanan farelerde, özellikle proksimal tübülün etkilenmesi ile proteinüri görülebilmektedir (177). Üç kür yüksek doz sisplatin tedavisi (5 gün boyunca 40 mg/m<sup>2</sup>/gün) uygulanan 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, her tedavi küründe proteinüri, albüminüri ve aminoasidüri gözlenmiştir (178). Çalışmamızda sisplatin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hastaların yeterli sayıda idrar örneğine ulaşamadığı için bu konuda bir yorum yapılamamıştır. Ancak çalışmamızda kronik nefropati gelişen hastaların ilk kemoterapi sonrasında bakılan serum total protein seviyeleri, kronik nefropati gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Sisplatinin kemik iliği baskılayıcı etkilerinin bir sonucu anemidir. Oluşan böbrek hasarı eritropoetin eksikliğine yol açarak aneminin derinleşmesine neden olur (169). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ABH ve KBH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre tedavinin 4. ayında istatistiksel olarak anlamlı şekilde hemoglobin ve hematokrit değerleri daha düşük saptanmıştır.

ABH'nin erken belirlenmesi, uygun müdahale ile progresyonun önlenmesine fırsat verir. Çalışmalar terapötik müdahale penceresinin dar olduğunu göstermektedir

(175). Chertow ve arkadaşlarının (49) yaptığı çalışmada serum kreatinin düzeyinde  $>0.3$  mg/dl artışın mortalite ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca böbrek hasarının saptanma zamanı ile mortalite arasında da direkt bir korelasyon saptanmıştır (175). Çalışmamızda literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ABH gelişen hastalarda, gelişmeyenlere oranla sağ kalım süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır.

Serum kreatinin konsantrasyonu, ancak GFR'de yaklaşık %50 kadar bir düşme sonrasında artış göstermektedir (175). Ayrıca kreatinin üretimi, vücuttaki kas kitlesinden ve diyetten etkilenmekte, glomerülden filtre edilmekte ve renal tübüllerden de sekrete edilmektedir. Bu sebepler serum kreatinin ölçümünün aslında GFR'nin belirlenmesinde iyi bir belirteç olmadığını göstermektedir (179).

Bu nedenle ABH'yi erken dönemde gösterecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışılmaya başlanmıştır (180). Bunların başlıcaları; Cys C, NGAL ve KIM-1'dir. Kliniğimizde bu biyolojik biyobelirteçler aktif olarak kullanılmamaktadır.

Klinik pratikte sisplatin nefrotoksisitesinden korunma amacıyla, öncelikle hidrasyon/diürez yoluyla aşırı sisplatin maruziyeti azaltılmakta, kreatinin klirensi yakından izlenmekte ve renal fonksiyonlar bozulmaya başladığı anda sisplatin dozu azaltılmaktadır (181, 182). Fakat tek kür sisplatin bazlı kemoterapi uygulanan hastalarda geleneksel yöntemlerin nefrotoksisiteyi belirgin azaltmada yetersiz kaldığı gösterilmiştir (183). Benzer şekilde kliniğimizde de hidrasyon ve diürez yoluyla nefrotoksisiteden korunmaya çalışılmaktadır.

Sisplatin nefrotoksisitesini engellemek için yapılan ilk girişim mannitol ile diürezdir. Mannitol bu etkisini ozmotik diürezi tetikleyerek, sisplatinin eliminasyon hızını artırarak ve idrarda sisplatin konsantrasyonunu azaltarak gösterir. Mannitol diürezinin koruyucu etkinliğini araştıran ve 1977 yılında yayınlanan ilk çalışmada köpeklerde sisplatinin böbreklerde oluşturduğu hasarı azalttığı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar insan çalışmalarında da saptanmıştır (184-186). Ancak salin, salin+furosemid ve salin+mannitol alan hastalarda yapılan bir çalışmada salin ve salin+furosemid uygulamasının her ikisinin de sisplatin nefrotoksisitesine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Hatta mannitolün sisplatin nefrotoksisitesine

katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (151). Benzer şekilde yüksek dozlarda furosemid uygulamasının da sisplatin nefrotoksitesini artırabileceği belirtilmiştir (187). Ancak kanıtlanmış çok merkezli bir veri olmadığı için sisplatin uygulanması planlanan hastalarda hidrasyon ve başta mannitol olmak üzere diüretik tedavisi merkezimizde de rutin olarak uygulanmaktadır. Bu da bilim insanlarını nefroprotektif etkinliği olan başka ajanları araştırmaya yöneltmiştir.

NLR, son zamanlarda popülerlik kazanan, ölçülmesi kolay, pratik bir yöntemdir. Çeşitli hastalıkların tanı ve prognoz tayini için değerli bilgiler sağlar. NLR inflamasyonun bir göstergesi olarak birçok kardiyak ve kardiyak olmayan hastalıklarda kullanılmaktadır (188). Ancak bizim literatür araştırmamızda NLR'nin nefrotoksisite için bir öngördürücü olabileceği ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda bazal NLR düzeylerine bakıldığında; KBH gelişen hastaların NLR düzeylerinin, gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı.

PLR'nin son zamanlarda daha çok malignite tanısı alan hastalarda kullanılan, tromboz ve inflamasyon arasındaki dengeyi gösteren bir biyolojik belirteç olduğu gösterilmiştir (189, 190). Artmış PLR düzeylerinin, kardiyovasküler hastalığı olanlarda olumsuz sonuçlarla ilişkili olup olmadığına dair bilinenler azdır (191, 192). Literatür araştırmamızda PLR'nin nefrotoksisite için bir öngördürücü olabileceği ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadık.

Çalışmamızda bazal PLR düzeylerine bakıldığında değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Sisplatine bağlı nefrotoksitenin önlenmesi oldukça önemlidir. Bu sayede böbrek yetmezliği ilişkili morbidite ve mortalite azalacak, hastaların hastanede yatış süreleri kılacak ve tedavi maliyeti düşecektir. Ayrıca sisplatine karşı böbrekleri koruyan bir ajanın rutin kullanıma girmesi, etkili bir antineoplastik ajan olan sisplatinin, tekrarlayan kürlerde doz azaltılmadan ve daha yüksek dozda kullanılabilmesine olanak sağlayabilecektir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile sisplatin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hastaların %28'inde ABH geliştiğini, ABH gelişen hastaların da %34'ünde hasarın kronikleştiğini saptadık. İstatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamasa da ABH ve KBH gelişen hastaların kümülatif sisplatin dozlarının daha yüksek olduğu görüldü. Takipte KBH gelişen hastaların bazal NLR değerlerinin gelişmeyenlere oranla anlamlı şekilde yüksek saptanması, sisplatine bağlı kronik nefropati açısından öngördürücü bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Yine ilk kemoterapi sonrasında bakılan total protein, NLR ve ürik asit değerleri KBH gelişen hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. 2. kür sonrasında bakılan PO<sub>4</sub> değerleri ise ABH ve KBH gelişen hastalarda anlamlı şekilde daha düşük saptandı. ABH ve KBH gelişen hastalarda bakılan Mg düzeyleri gelişmeyenlere göre anlamlı şekilde düşük saptandı. Takipte daha geç ABH gelişen hastaların daha çok kronikleşmeye eğilimli oldukları saptandı.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak; hastaların %63 gibi bir oranının bazal laboratuvar verilerine ulaşılabilmesi, böbrek hasarının erken biyobelirteçlerinin aktif kullanılmaması nedeni ile nefropatinin geç tespit edilmesi sayılabilir.

Sisplatin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hastaların, nefropati açısından daha yakın takip edilmesi, takipte nefropati için öngördürücü olabilecek NLR, total protein, ürik asit, PO<sub>4</sub> gibi parametrelerin yakından izlenmesi, ve tedavi sırasında özellikle Mg depleasyonu açısından dikkatli olunması nefropati ve komplikasyonlarından korunmak için yardımcı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans B, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095-128.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
4. [http://kanser.gov.tr/Dosya/ca\\_istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_istatistikleri](http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri)
5. Seven M, Akyüz A, Sever N, Dinçer Ş. Kanser Tanısı Alan Hastaların Yaşadığı Fiziksel ve Psikolojik Semptomların Belirlenmesi. *TAF Prev Med Bull* 2013; 12: 219-24.
6. Gilman A. The initial clinical trial of Nitrogen Mustard. *Amer J Surgery* 1963; 105: 574.
7. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2001; 24: 19–38.
8. Weichert-Jacobsen KJ, Bannowski A, Küppers F, Loch T, Stöckle M. Direct amifostine effect on renal tubule cells in rats. *Cancer Res* 1999; 59: 3451–3.
9. Karakoç G. Fizioloji Histoloji Embriyoloji Review. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2006.
10. Boogaard PJ, Nagelkerke JF, Mulder GJ. Renal proximal tubular cells in suspension or in primary culture as in vitro models to study nephrotoxicity. *Chem Biol Interact* 1990; 76: 281–91.
11. Fillastre JP, Godin M. Drug-induced nephropathies. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press 1998; 2645-57.
12. Ikarashi Y, Kakihara Y, Imai C. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatr Int* 2004; 46: 570–5.

13. Antunes LM, Darin JD, Bianchi ND. Effects of the antioxidants curcumin or selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res* 2001; 43: 145-50.
14. Langerak AD, Dreisbach LP. *Chemotherapy Regimens and Cancer Care*. Landes Bioscience; Georgetown, Texas: 2001.
15. Dillioglugil MO, Maral KH, Gulkac MD, Ozon KA, Ozdogan HK, Acar O, Dillioglugil O. Protective effects of increasing vitamin E and a doses on cisplatin-induced oxidative damage to kidney tissue in rats. *Urol Int* 2005; 75: 340–4.
16. Loehrer PJ, Einhorn LH. Drugs five years later. Cisplatin. *Ann Intern Med*. 1984 May; 100 (5): 704-13.
17. Taguchi T, Nazneen A, Abid M, Razzaque MS. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol* 2005; 148: 107–21.
18. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008; 73: 994-1007.
19. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat. Rev. Drug Discov* 2005; 4: 301-20.
20. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003; 23: 460-4.
21. O’Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical Status of Cisplatin, Carboplatin and Other Platinum-Based Antitumor Drugs. In: Lippert B, editor. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. Wiley-VCH; Zurich 1999; 29-70.
22. Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther* 2003; 1: 47-61.
23. Saleh S, el-Demerdash E. Protective effects of L-Arginine against cisplatin-induced renal oxidative stress and toxicity: Role of nitric oxide. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 91-7.
24. Klaassen DC. *Casarett and Doull’s Toxicology* (5th ed). The Mc Graw Hill Companies, United States 1996.
25. Jordan P, Carmo-Fonseca M. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell. Mol. Life Sci* 2000; 57: 1229-35.

26. Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int* 1999; 56: 1295-8.
27. Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs necrosis. *Am J Physiol* 1996; 270: 700-8.
28. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity induced oxidant stress in humans. *Int J Obes* 2006; 30: 400-18.
29. Kawai Y, Nakao T, Kunimura N, et al. Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to Cisplatin-related renal cell injury. *J Pharmacol Sci* 2006; 100: 65-72.
30. Badary OA, Abdel-Maksoud S, Ahmed WA, et al. Naringenin attenuates cisplatin nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2005; 76: 2125-35.
31. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Kohler H. Insight into potential cellular mechanism of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2478-80.
32. Meyer KB, Medias NE. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 201-13.
33. Packer L, Landvik S. Vitamin E in biological systems. In: I. Emerit, L. Packer and C. Auclair (eds). *Antioxidants in therapy and preventive medicine*. New York: Plenum Press 1990; 93-104.
34. De Jongh FE, Van Veen RN, Veltman SJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 1199-206.
35. Hansen SW, Groth S, Daugaard G, Rossing N, Roth M. Longterm effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1728-31.
36. Treskes M, Boven E, Holwerda U, et al. Time dependence of the Selective Modulation of Cisplatin-induced Nephrotoxicity by WR2721 in the Mouse. *Cancer Research* 1992; 52: 2257-60.
37. Jung K, Jung M. Cystatin C: A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 1995; 70: 370-1.

38. Kyhse-Anderson J, Schmidt C, nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem 1994; 40: 1921-6.
39. Osswald H. Adenosine and renal function. Regulatory Function of Adenosine. Springer US 1983: 399-415.
40. Dere F. Anatomi ders kitabı (1. Baskı). Okullar Pazarı Kitabevi, Adana 1989.
41. Odar İV. Anatomi ders kitabı (7. Baskı). Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti, Ankara 1986.
42. Jungueria LC, Carneiro J. Çeviri Editörü: Yener Aytekin, Seyhun Solakoğlu (10. Baskı). Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2003.
43. Sadler TW. Çeviri Editörü: Prof. Dr. A. Can Başaklar. Langman Medical Embriyoloji (9. Baskı). Palme Yayıncılık, Ankara 2005.
44. Yakan B, Özdamar S, Kutlubay R. Histoloji Embriyoloji Ders Notları. T.C. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Kayseri 2004-2005.
45. Kayalı H. Özel Histoloji (1. Baskı). İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul 1984.
46. Ross MH, Pawlina W. Histology A Text And Atlas (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (USA) 2011.
47. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text / Atlas Of Histology (2nd ed). W.B. Saunders Company, Philadelphia (USA) 1988.
48. Mukaddes Eşrefoğlu. Özel Histoloji. Medipres Yayıncılık, Malatya 2009.
49. Chertow, GM, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. Journal of the American Society of Nephrology 2005; 16 (11): 3365-70.
50. Hoste EA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. Critical care 2006; 10 (3): 73.
51. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 1996; 24 (2): 192-8.

52. Wang HE, et al. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *American journal of nephrology* 2012; 35 (4): 349-55.
53. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı* (4. Baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul-Türkiye 2007; 259.
54. Doherty C. Epidemiology of acute renal failure: In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press 2005; 1435-43.
55. Ekborn A, Lindberg A, Laurell G, et al. Ototoxicity, nephrotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin and its monohydrated complex in the guinea pig. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 36-42.
56. Bellomo R, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care* 2004; 8 (4): 204-12.
57. Metnitz PG, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Critical care medicine* 2002; 30 (9): 2051-8.
58. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *Jama* 2005; 294 (7): 813-8.
59. Ostermann M, Chang R. Correlation between the AKI classification and outcome. *Critical Care* 2008; 12 (6): 144.
60. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice* 2012; 120 (4): 179-84.
61. Eknoyan G, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international Supplements* 2012; 2: 1-138.
62. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review, *Clin Kidney J* 2013; 6 (1): 8-14.
63. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31.

64. Nee PA, et al. Critical care in the emergency department: acute kidney injury. *Emergency Medicine Journal* 2015; 204722.
65. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (8): 1426-33.
66. Nefroloji, T. and D.v.T.D. 15 (1): 5–12.
67. Nefroloji, K.A.A.b.y.n.g.b.T. and D.v.T.D. 15 (1): 5–12.
68. Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR. Çeviri: Sindel Ş. *Nefroloji ve Hipertansiyon Tanı ve Tedavi, Güneş Kitabevleri* 2010; 94.
69. Taş FS, et al. Akut ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Mortalite Nedenleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2011; 16 (3): 120-4.
70. Abosaif NY, et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46 (6): 1038-48.
71. Bagshaw SM. Novel biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury. 2008.
72. Schrier RW, et al. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114 (1): 5.
73. Dreyer G. Acute renal failure: Estimated glomerular filtration rate should be entered on drug charts. *BMJ: British Medical Journal* 2006; 333 (7574): 917.
74. Barash DP, Bruce FC, Stoelding RK. Çeviri: Elar Z. *Klinik Anestezi El Kitabı* (3. Baskı). Logos Yayıncılık, İstanbul-Türkiye 1989; 129-34.
75. Floege J, J.J.F.J. PaERoA and K.I.C.K. 797-71. 2010.
76. Miller RD. *Anesthesia. Second Edition*, Churchill Livingstone 1986; 3-8, 581-745, 1199-249.
77. Esener ZK. *Klinik Anestezi (Genişletilmiş 3. Baskı)*. Logos Yayıncılık, İstanbul-Türkiye 2004; 2-3, 75-94, 375-80, 388-92.
78. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995; 82 (3): 689-99.

79. Schmitt R, et al. Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; 52 (2): 262-71.
80. Vaidga VS, Waikar SS, Ferguson MA et al. Urinary biomarkers for sensitive and spesific detection of acute kidney injury in humans. *Clin Transl Sci* 2008; 1: 200-8.
81. Liu KD, Glidden DV. Clinical trials for acute kidney injury: design challenges and possible solutions. *Current drug targets* 2009; 10 (12): 1190-5.
82. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum sistatin C as an endogenous marker of renal function in paients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1855-62.
83. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Sistatin C: an inproved estimator of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2002; 48 (5): 699-707.
84. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evalution and predictive power of serum sistatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004; 62 (5): 344-50.
85. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum Sistatin C a superior marker of rapidliy reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005; 64 (1): 41-6.
86. Mishara J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefs MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-8.
87. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 141-50.
88. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
89. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M et al. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons. *Kidney Int* 2009; 75: 285-94.



90. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36 (4): 159-65.
91. Parikh C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney international* 2006; 70 (1): 199-203.
92. Handerson AR, Moss DW. Ed. Diler Aslan, Klinik Biyokimyada Temel İlkeler. Palmiye Yayıncılık, Ankara 2005; 352-89.
93. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V. Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum therapeutic index in an animal model, *Cancer* 1977; 39: 1357-61.
94. Links M, Lewis C. Chemoprotectants: A review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy, *Drugs* 1999; 57: 293-308.
95. Curran WF. New chemotherapeutic agents: update of major chemoradiation trials in solid tumors. *Oncology* 63 Suppl 2002; 2: 29-38.
96. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherchia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965; 205: 698-9.
97. Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. *Nature* 1969; 222: 385-6.
98. Kelland L. The resurgence of platinum based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 573-84.
99. Cooley M, Davis LE, Stefano M, Abraham J. Cisplatin: a clinical review. Part 1- Current uses of cisplatin and administration guidelines. *Cancer Nurs* 1994; 17: 283-93.
100. Giaccone G. Clinical perspectives on platinum resistance. *Drugs* 2000; 59: 9-17, 37-8.
101. Page R, Matus RE, Leifer CE, Loar A. Cisplatin, a new antineoplastic drug in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1985; 186: 288-90.
102. DeConti R, Toftness B, Lange R, Creasey W. Clinical and pharmacological studies with cis-Diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1973; 33: 1310-5.
103. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br J Cancer* 1993; 67: 1171-6.

104. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 14298-302.
105. Pabla N, Murphy RF, Liu K, Dong Z. The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: 505-11.
106. Lin X, Okuda T, Holzer A, Holzer A, Howell SB. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 1154-9.
107. Cohen SM, Lippard SJ. Cisplatin: from DNA damage to cancer chemotherapy. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001; 67: 93-130.
108. Ludwig T, Riethmuller C, Gekle M et al. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. *Kidney Int* 2004; 66: 196-202.
109. Akaboshi M. Binding characteristics of (-)-(R)-2-aminomethylpyrrolidine (1, 1-cyclobutanedicarboxylato)-2-platinum (II) to DNA, RNA and protein molecules in HeLa cells and its lethal effect: comparison with cis- and transdiamminedichloroplatinums (II). *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 106-11.
110. Gonzalez VM, Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Is cisplatin-induced cell death always produced by apoptosis? *Mol Pharmacol* 2001; 59: 657-63.
111. Jamieson ER, Lippard SJ. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chem Rev* 1999; 99: 2467-98.
112. Pil PM, Lippard SJ. Specific binding of chromosomal protein HMG1 to DNA damaged by the anticancer drug cisplatin. *Science* 1992; 256: 234-7.
113. Yang DZ. Structural studies of interactions between anticancer platinum drugs and DNA. *Prog Biophys Mol Biol* 1997; 66: 88-111.
114. Zamble DB, Lippard SJ. Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy. *Trends Biochem Sci* 1995; 20: 435-9.
115. Zamble DB. Repair of cisplatin-DNA adducts by the mammalian excision nuclease. *Biochemistry* 1996; 35: 10004-13.

116. Fishel R. The selection for mismatch repair defects in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: revising the mutator hypothesis. *Cancer Res* 2001; 61: 7369-74.
117. Sedletska Y, Fourrier L, Malinge JM. Modulation of MutS ATP-dependent functional activities by DNA containing a cisplatin compound lesion (base damage and mismatch). *J Mol Biol* 2007; 369: 27-40.
118. Corda Y. Transcription by eucaryotic and procaryotic RNA polymerases of DNA modified at a d (GG) or a d (AG) site by the antitumor drug cisdiamminedichloroplatinum (II). *Biochemistry* 1991; 30: 222-30.
119. Treiber DK. Cisplatin-DNA adducts are molecular decoys for the ribosomal RNA transcription factor hUBF (human upstream binding factor). *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5672-6.
120. Gong JG. The tyrosine kinase c-Abl regulates p73 in apoptotic response to cisplatininduced DNA damage. *Nature* 1999; 399: 806-9.
121. Kharbanda S. Activation of the c-Abl tyrosine kinase in the stress response to DNAdamaging agents. *Nature* 1995; 376: 785-8.
122. Strasser A. DNA damage can induce apoptosis in proliferating lymphoid cells via p53-independent mechanisms inhibitable by Bcl-2. *Cell* 1994; 79: 329-39.
123. Ishibashi T, Lippard SJ. Telomere loss in cells treated with cisplatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4219-23.
124. Fuertes MA, Alonso C, Perez JM. Biochemical modulation of Cisplatin mechanisms of action: enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chem Rev* 2003; 103: 645-62.
125. Eguchi Y, Shimizu S, Tsujimoto Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis. *Cancer Res* 1997; 57: 1835-40.
126. Zhou R, Vander Heiden MG, Rudin CM. Genotoxic exposure is associated with alterations in glucose uptake and metabolism. *Cancer Res* 2002; 62: 3515-20.
127. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lopus MG, Hanigan MH. Metabolism of Cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1-10.

128. dos Santos NAG, Rodrigues MAC, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an uptake. *Archives of toxicology* 2012; 86 (8): 1233-50.
129. Kroning R, Lichtenstein AK, Nagami GT. Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 43-9.
130. Qian W, Nishikawa M, Haque AM, Hirose M, Mashimo M, Sato E, Inoue M. Mitochondrial density determines the cellular sensitivity to cisplatin-induced cell death. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005; 289: 1466-75.
131. Gullans SR, Mandel LJ. Coupling of energy transport in proximal and distal nephron. In *The Kidney: Physiology and Pathophysiology* (3rd ed). Seldin DW, Giebisch G, Eds.; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA 2000; Volume 1: 445-82.
132. La N, Murphy RF, Liu K, Dong Z. The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: 505-11.
133. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstädt H, Koepsell H, Piechota HJ, et al. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol* 2005; 167: 1477-84.
134. Hanigan MH, Gallagher BC, Townsend DM, Gabarra V. Gamma-glutamyl transpeptidase accelerates tumor growth and increases the resistance of tumors to cisplatin in vivo. *Carcinogenesis* 1999; 20: 553-9.
135. Santos NA, Catao CS, Marrtins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol* 2007; 81: 495-504.
136. Yilmaz HR, Iraz M, Sogut S, Ozyurt H, Yildirim Z, Akyol O, Gergerlioglu S. The effects of erdosteine on the activities of some metabolic enzymes during cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2004; 50: 287-90.

137. Davis CA, Nick HS, Agarwal A. Manganese superoxide dismutase attenuates Cisplatin-induced renal injury: importance of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2683-90.
138. Shino Y, Itoh Y, Kubota T, Yano T, Sendo T, Oishi R. Role of poly (ADP-ribose) polymerase in cisplatin-induced injury in LLC-PK1 cells. *Free Radic Biol Med* 2003; 35: 966-77.
139. Durak I, Ozbek H, Karaayvaz M, Oztürk HS. Cisplatin induces acute renal failure by impairing antioxidant system in guinea pigs: effects of antioxidant supplementation on the cisplatin nephrotoxicity. *Drug Chem Toxicol* 2002; 25: 1-8.
140. Winston JA, Safirstein R. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1985; 249: 490-6.
141. Tanaka T, Kojima I, Ohse T, Inagi R, Miyata T, Ingelfinger JR, et al. Hypoxiainducible factor modulates tubular cell survival in cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 1123-33.
142. Faubel S, Ljubanovic D, Reznikov L, Somerset H, Dinarello CA, Edelstein CL. Caspase-1-deficient mice are protected against cisplatin-induced apoptosis and acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2004; 66: 2202-13.
143. Ramesh, G. Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002; 110: 835-42.
144. Yamate J. Participation of different macrophage populations and myofibroblastic cells in chronically developed renal interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal injury in rats. *Vet Pathol* 2002; 39: 322-33.
145. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 147-58.
146. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25: 1-9.
147. Kollmannsberger C, Kuzcyk M, Mayer F, Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. Late toxicity following curative treatment of testicular cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 17: 275-81.

148. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frøkiaer J, Ostergaard LF, Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 535-42.
149. Goren MP. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 186-9.
150. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 47-58.
151. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RI, et al. Saline, mannitol and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 13-8.
152. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: A review. *Am. J. Med. Sci.* 2007; 334: 115-24.
153. Vickers AE, Rose K, Fisher R, Saulnier M, Sahota P, Bentley P. Kidney slices of human and rat to characterize cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 577-90.
154. Fouad AA, Morsy MA, Gomaa W. Protective effect of carnosine against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008; 25: 292-7.
155. Diplock A. *Healthy Lifestyles Nutrition and Physical Activity: antioxidant nutrients*. Belgium: ILSI Europe concise monograph series 1998.
156. Freeman Ba, Crapo JD. Biology of disease, Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412–26.
157. Nawar WW, Fennema OR. Lipids. Fennema OR (ed). *Food Chemistry*. New York: Marcel Dekker 1996; 225-319.
158. Zhou H, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Fujigaki Y, Yamamoto T, et al. Urinary marker for oxidative stress in kidneys in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 616-23.
159. Elliot JG. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech* 1999; 53: 46-8.
160. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen

- radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 3122-8.
161. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, et al. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol* 2001; 54: 356–61.
162. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38 (12): 1103-11.
163. Larson RA. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry* 1988; 27: 969-78.
164. Ramesh G, Reeves WB. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor –alpha. *Kidney Int* 2004; 65: 490-9.
165. Tsuruya K, Ninomiya T, Tokumoto M, Hirakawa M, Matsutani K, Taniguchi M, Fukuda K, Kanai H, Kishihara K, Hirakata H, Iiada M. Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in cisplatin-induced renal tubular cell death. *Kidney Int* 2003; 63: 72-83.
166. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frøkiaer J, Ostergaard LF, Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 535-42.
167. Cao L, Joshi P, Sumoza D. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 344- 6.
168. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 208-36.
169. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650-9.
170. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 41-4.
171. Rosenberg B. Fundamental studies with cisplatin. *Cancer* 1985; 55: 2303-16.

172. Lebowitz D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an uptake. *European Journal of Cancer* 1998; 34: 1522-34.
173. Liochev SI, Fridovich I. The role of O<sup>-</sup> in the production of HO<sup>•</sup>: in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 29–33.
174. Kaushal GP, Kaushal V, Hong X, Shah SV. Role and regulation of activation of caspases in cisplatin-induced injury to renal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 2001; 60: 1726-36.
175. Malyszko J. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Different Clinical Settings: A Time to Change the Paradigm. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 368-83.
176. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987; 33 (11): 1965-70.
177. Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Model M, Dikman S. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 356-7.
178. Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leysac PP. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1988; 44 (2): 164-72.
179. Murty MSN, Sharma UK, Pandey VB, Kankare SB. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. *Indian journal of nephrology*, 2013; 23.3: 180.
180. Altekin E, Kenesarı Y. Potansiyel tanısal bir belirteç olarak nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013; 11.1: 37-41.
181. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 903-9.
182. Losonczy G, Mathe C, Muller V, Szondy K, Moldvay J. Incidence, risk factors and prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with lung cancer. *Magy Onkol* 2010; 54: 289-96.
183. Benoehr P, Krueth P, Bokemeyer C, Grenz A, Osswald H, Hartmann JT. Nephroprotection by theophylline in patients with cisplatin chemotherapy: a



- randomized, single-blinded, placebo controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 452-8.
184. Frick GA, Ballentine R, Driever CW, Kramer WG. Renal excretion kinetics of high dose cis-dichlorodiammineplatinum (II) administered with hydration and mannitol diuresis. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 13-6.
185. Gonzales-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS. The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 1977; 39: 1362-71.
186. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977; 39: 1372-81.
187. Lehane D, Winston A, Gray R, Daskal Y. The effect of diuretic pre-treatment on clinical, morphological and ultrastructural cis-platinum induced nephrotoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1393-9.
188. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, Widmann WD. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short-and long-term mortality in breast cancer patients *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 217–24.
189. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1422-8.
190. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 211-6.
191. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 326-34.
192. Acar G, Kalkan ME, Avci A, Alizade E, Tabakci MM, Toprak C, et al. The Relation of Platelet-Lymphocyte Ratio and Coronary Collateral Circulation in

Patients With Stable Angina Pectoris and Chronic Total Occlusion. Clin Appl  
Thromb Hemost 2013.