



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSPLATİNE BAĞLI BÖBREK HASARININ ERKEN
TESPİT VE TEOFİLİN KULLANIMININ KORUYUCU
ETKİNLİĞİ

Dr. Lütfiye Derya KARADEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ 2015



**T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSPLATİNE BAĞLI BÖBREK HASARININ ERKEN
TEŞHİS VE TEDAVİSİNİN KULLANIMININ KORUYUCU
ETKİLERİ**

Dr. Lütfiye Derya KARADEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri koordinasyon birimi tarafından TTU-2014-5103 kod ile desteklenmiştir

KAYSERİ 2015

TE EKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez hazırlamam her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle değerli katkıları, esirgemeyen baba ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bülent TOKGÖZ olmak üzere, tüm asistanlık eğitimim ve tez hazırlamam süresince değerli bilgilerini aktaran ve manevi desteğini hiç esirgemeyen Nefroloji Bilim Dalı üyesi Yard. Doç. Dr. Smail Koçyi için; ödevi bir laboratuvar deneyimi yaptırılan Biyokimya Bilim Dalı üyesi Doç. Dr. Cevat Yazıcıya ve görevli Günütkö; Medikal Onkoloji Bilim Dalı üyesi Prof. Dr. Metin Özkan'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Veri toplama aşamasında yardımlarından dolayı, Medikal Onkoloji Ayaktan Tedavi Ünitesi ve Kan Alma Ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Statistik çalışmalarında yardımlarını, özveriyle çalışması ve arkadaşları için Gözde Ertürk'e teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca sabır ve ilgiyle yanımda olan anneme, babama kardeşime, iyi ve kötü günlerimde beni hiç yalnız bırakmayan dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Lütfiye Derya KARADEMİR

Ekim 2015, KAYSERİ

Ç NDEK LER

TE EKKÜR.....	i
Ç NDEK LER.....	ii
TABLolar L STES	iv
EK LLER L STES	v
KISALTMALAR L STES	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. G R ve AMAÇ.....	1
2. GENEL B LG LER.....	3
2.1. Sisplatin.....	3
2.1.1.Sisplatinin Moleküler Yap,s,	3
2.1.2. Sisplatinin Farmakokinetik Özellikleri	4
2.1.3. Sisplatinin hücreyel al,m,	4
2.1.4. Sisplatin Toksisitesi	5
2.1.5. Sisplatin nefrotoksisitesi.....	5
2.1.5.1. Sisplatin nefrotoksisitesi patogenezi.....	6
2.1.5.2. Oksidatif stres.....	8
2.1.5.3. Total antioksidan seviye.....	9
2.1.5.4. nflamasyon.....	10
2.1.5.5. Fibroenez.....	10
2.1.5.6. Hipomagnezemi.....	10
2.1.5.7. Fanconi benzeri sendromu	11
2.1.5.8. Anemi.....	11
2.1.6. Sisplatin ili kili nefrotoksisiteyi önleme stratejileri.....	11
2.1.7. Nefrotoksisite de erlendirilmesinde biyobelirteçler	12
2.1.7.1. Sistatin C	12

2.1.7.2. Nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin (NGAL)	13
2.2.1. Teofilinin farmakokinetik özellikleri	14
3. MATERYAL VE METOD	16
4. BULGULAR	21
4.1. Demografik özellikler	21
4.2. Kreatinin	22
4.3. Glomerül filtrasyon h,z, (GFR).....	22
4.4. Nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin (NGAL).....	22
4.5. Sistatin C	23
4.6. Elektrolitler	24
4.7. Hemoglobin.....	24
4.8. Fraksiyone sodyum ekskresyonu (FENa)	26
4.9. Fraksiyone magnezyum ekskresyonu (FEMg).....	26
4.10. Proteinüri.....	26
4.11. Serum teofilin düzeyi.....	27
5. TARTI MA.....	29
KAYNAKLAR.....	36
ERC YES ÜN VERS TES	49
TEZ ONAY SAYFASI.....	49

TABLOR L STES

Tablo 1.	Sisplatinin farmakokinetik özellikleri (www.cancerca.com).....	5
Tablo 2.	Demografik Verilerin Kar ,la t,r,lmas,.....	21
Tablo 3.	Grup I- Grup II, laç Günlerinin GFR, NGAL, Sistatin C De i kenlerine Göre Kar ,la t,r,lmas,.....	23
Tablo 4.	Grup I- Grup II, laç Günlerinin NA, K, Mg, Hgb De i kenlerine Göre Kar ,la t,r,lmas,.....	25
Tablo 5.	Grup I- Grup II, laç Günlerinin FENa, FEMg, Mikroproetin/kreatinin De i kenlerine Göre Kar ,la t,r,lmas,.....	27
Tablo 6.	Delta De i kenlerinin NGAL De i kenine Göre Korelasyon Kar ,la t,rma Sonuçlar,	28

EK LLER L STES

ekil 1.	Cis-Diamminedichloroplatinum	4
ekil 2.	Sisplatin nefrotoksisitesindeki patofizyolojik olaylara genel bak,	6
ekil 3.	Teofilin.....	14
ekil 4.	Çal, ma plan,.....	20
ekil 5.	NGAL ile GFR, Kreatinin, Mg ve FEMgönin korelasyon figürü ...	28

KISALTMALAR LİSTESİ

BUN	: Kan üre nitrojeni
CAT	: Katalaz
CTR1	: Bakır taşıyıcı, y, c, s, 1 <i>copper transporter 1</i>
FEMg	: Fraksiyonel magnezyum ekskresyonu <i>The fractional excretion of magnesium</i>
FENa	: Fraksiyonel sodyum ekskresyonu <i>The fractional excretion of sodium</i>
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı,
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon transferaz
Hgb	: Hemoglobin
K	: Potasyum
kDa	: Kilodalton
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Magnezyum
MgSO ₄	: Magnezyum sülfat
Na	: Sodyum
NaCl	: Sodyum klorür
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NGAL	: Nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin <i>neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
OCT	: Organik katyon taşıyıcı, y, c, s, <i>organic cation transporter</i>
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
Rpm	: Dakikadaki devir sayısı, <i>revolution per minute</i>
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan Seviyesi

TNF : Tümör nekrozis faktör

TOS : Total oksidan Seviye

ÖZET

Sisplatin birçok solid tümör tedavisinde kullanılan güçlü bir antineoplastik ajandır. En iyi bilinen doz şeması, yan etkisi nefrotoksistiktir. Sisplatin ile ilgili akut böbrek hasarı patogeneğinde oksidatif stres, inflamasyon ve hücre siklus defektleri sorumlu tutulmaktadır. Teofilin metilksantin türevi bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkinliği olan bir ilaçtır. Adenozinin kompetitif antagonistidir.

Bu çalışmada sisplatinle bağlı akut böbrek hasarı idrar nötrofil jelatinaz ile ilgili lipokalın (NGAL) ve serum sistatin C gibi erken biyobelirteçlerle tespit edilmesi ve teofilinin olası koruyucu etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya ilk defa sisplatin uygulanması planlanan 60 hasta dahil edildi. Hastalar grup I (n=30) (standart tedavi kolu) ve grup II (n=30) (teofilin kolu) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta da sisplatin uygulandıktan sonra glomerül filtrasyon hızı (GFR) zaman içerisinde anlamlı düşüş göstermektedir (p=0.006). Kreatininde ise GFR'deki düşüşe rağmen gruplar arasında ve zaman içerisinde anlamlı fark gözlenmemektedir. Sisplatin uygulandıktan 2. saatinde, serum sistatin C'de GFR'deki düşüşe rağmen belirgin düşüş saptanmaktadır (p<0.001). İdrar NGAL'in sisplatin uygulandıktan 2. saatinde belirgin yüksek olduğu gözlenmektedir (p<0.001), gruplar arasında ise anlamlı fark gözlenmemektedir. Ancak grup*zaman etkisi birlikte değerlendirildiğinde teofilin almayan grupta idrar NGAL daha yüksek saptanmaktadır (p=0.025). İdrarda proteinüri düzeyi, sisplatin uygulandıktan 5. gününde her iki grupta da anlamlı artış göstermektedir (p<0.001). Teofilin almayan grupta proteinürideki artışın daha belirgin olduğu görülmektedir (p=0.019). Elektrolitler incelendiğinde ise her iki grupta da anlamlı hiponatremi, hipopotasemi ve hipomagnezemi görülmemektedir.

Elde edilen bu sonuçlar, idrar NGAL düzeyinin akut böbrek hasarı erken dönemde saptamada kreatinin ve sistatin C'ye göre üstün bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Teofilin, böbrekleri tamamen korumamakla birlikte kontrol grubuna göre daha az nefrotoksite gelişimi görülmektedir. Sisplatin tedavisi planlanan hastalara daha uzun süreli teofilin tedavisinin verilmesi ile böbrek koruyucu etkisinin artırılabilir düşünülmektedir. Ayrıca, zamanda kemoterapi protokolü içerisinde

uygulanan hidrasyon ve diüretik tedavisi yanında magnezyum ve potasyum desteğinin verilmesi ile sisleptine bağı, elektrolit dengesizlikleri görülmemektedir.

Anahtar kelimeler: sisleptin, nefrotoksisite, sistatin C, NGAL, teofilin

ABSTRACT

Cisplatin is a potent antineoplastic agent used in treatment of many solid tumors. The well-known dose limiting side effect of cisplatin is nephrotoxicity. Oxidative stress, inflammation and cell cycle changes are accused to be responsible for the pathogenesis of cisplatin associated nephrotoxicity. Theophylline is a bronchodilator derivatives methylxanthine and is a drug which has antiinflammatory activity. It is a competitive antagonist of adenosine.

In this study, early detection of acute kidney injury with biomarkers such as neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C and investigation the potential nephroprotective effects of theophylline are aimed.

In this study, 60 patients who are planned administration of cisplatin for the first time were included to the study. Patients are divided into two groups as group I (n=30) (standard treatment arm) and group II (n=30) (theophylline arm). In both groups after administration of cisplatin, glomerular filtration rate (GFR) has shown a significant decrease within time ($p=0.006$). In creatinine, in spite of the decline in GFR, no significant difference was observed between groups and within time. After 2 hours of cisplatin administration, in spite of the decline in GFR, a significant decline is detected in serum cystatin C ($p<0.001$). Urine NGAL was significantly high after 2 hours of cisplatin administration ($p<0.001$), no significant difference was observed between groups. But when the time*group effects are considered together, higher NGAL was detected in the group not receiving theophylline ($p=0.025$). After 5 days of cisplatin administration urine protein levels were significantly higher in both groups ($p<0.001$). In the group not receiving theophylline, a considerable increase in proteinuria was detected ($p=0.19$). When electrolytes are analyzed significant hyponatremia, hypokalemia and hypomagnesemia were not detected.

These results showed that urine NGAL level is a superior biomarker compared to creatinine and cystatin C in the detection of early acute kidney injury. Theophylline was not found to bring a complete protection for the kidneys but less nephrotoxicity has been developed when compared to the group not receiving theophylline. Via long term administration of theophylline treatment for patients in cisplatin therapy, it is thought to

increase nephroprotective activity of theophylline. Furthermore hydration and diuresis treatment with replacement of magnesium and potassium in the chemotherapy protocol prevents cisplatin associated electrolyte imbalance.

Key words: cisplatin, nephrotoxicity, cystatin C, NGAL, theophylline

1. G R ve AMAÇ

Siplatin bazl, kombinasyon kemoterapi rejimleri birçok malignitede ilk s,ra tedavi olarak kullan,lmaktad,r (1). Sisplatin bazl, kemoterapi özofagus kanseri, lokalize servikal tümörlerde ve ba -boyun kanserlerinde radyoterapi ile birlikte kullan,lmaktad,r (2).

Sisplatin kemoterapisinin etkisini s,n,rlayan ba l,ca sebepler, tümör hücre direnci ve nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve bulant,-kusma gibi ciddi yan etkilerdir (3,4). Bu faktörler içerisinde nefrotoksisite, sisplatin tedavisinin önündeki en önemli s,n,rlay,c,d,r (5). Sisplatinin terapötik etkileri doz art, ,yla belirgin olarak artmaktad,r. Ancak yüksek doz sisplatin terapisi kümülatif nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle k,s,tlanmaktad,r (6). Buna ra men sisplatin hala ço u platin bazl, terapi rejimlerinde tercih edilen bir ilaç,t,r ve çok kullan,lan kemoterapi ajanlar,ndan biri olmay, sürdürmektedir (7).

Sisplatin nefrotoksisitesinin in vivo mekanizmalar, oldukça kar, ,kt,r, oksidatif stres, apoptoz, inflamasyon ve fibrojenezi içerir. Sisplatinin yüksek konsantrasyonu proksimal tübül hücrelerinde nekroza yol açabilirken, dü ük konsantrasyonu apoptozu tetikler (8,9).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler aras,ndaki dengenin oksidan sistemler lehine bozulmas, sonucu lipid peroksidasyonu ve di er etkileri ile hücre hasar,na yol açmas, ekinde tan,mılanabilir (10). Oksidatif stres hasar, sisplatin ili kili akut böbrek hasar, patogenezinde aktif olarak yer al,r. Reaktif oksijen metabolitleri (ROM)

do rudan lipidler, proteinler ve DNA gibi hücresele bileşimler üzerine etki eder ve yetersizlik, ma neden olur (11). Aynı zamanda antioksidan mekanizmalar sispaltin tarafından inhibe edilir ve süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz, n (CAT) böbrek aktiviteleri önemli ölçüde azalır (12).

Akut böbrek hasarı, glomerül filtrasyon hızında (GFR) hızla, bir düzlemler ile karakterizedir. GFR, serum kreatinin konsantrasyonu ve hesaplanan kreatinin klirensi ile yakından izlenebilir (13). Ancak GFR'deki erken düzlem kreatinin tarafından gösterilememektedir. Dolayısıyla böbrek hasarı, erken dönemde saptayabilen biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum sistatin C, sistatin proteaz inhibitörlerinden bir proteindir. GFR tahmininde serum kreatininin yerini alması, mümkün özelliklere sahiptir (14,15). Akut böbrek hasarı, n umut veren biyobelirteçlerinden biri de nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin (NGAL)'dir.

Akut böbrek hasarı, önlemek amacıyla çeşitli önleyici yaklaşımlar geliştirilmiştir. Hidrasyon durumunda çeşitli ilaç tedavileri araştırılmaktadır. Bu çalışmada da, ilk defa sispaltin bazlı kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda, teofilinin böbrek koruyucu etkisi araştırılmaktadır. Teofilin, ksantin ailesinin üyesi olup böbrek damar yatağında vazodilatör etkinliği bulunmaktadır. Adenozin reseptör blokajı yaparak etki etmektedir. Artmış metabolik yük, renal iskemi sonrasında veya ilaçla bağlı böbrek hasarı, sonrasında adeozinin doku konsantrasyonu artmaktadır, olumsuz renal vazokonstriksiyon sonucunda GFR düşmektedir (16).

Bu çalışmada amaçlarımız ilk defa sispaltin uygulanan hastalarda serum sistatin C ve idrar NGAL seviyelerini değerlendirerek akut böbrek hasarı, erken dönemde saptamak ve teofilinin olası böbrek koruyucu etkisini araştırmaktır. Sispaltine bağlı akut böbrek hasarı, n önlenmesi oldukça önemlidir. Bu sayede akut böbrek yetmezliğinin kendine özgü komplikasyonları da önlenmiş olacak ve morbidite azalacak, hastaların hastanede yatış süreleri kısalmaya ve tedavi maliyeti düşürülecektir. Aynı zamanda nefrotoksisitenin önlenmesiyle sispaltin gibi güçlü bir ilaç, daha yüksek dozlarda kullanılabilir ve antitümör etkisinden daha fazla faydalanılabilir.

2. GENEL B LG LER

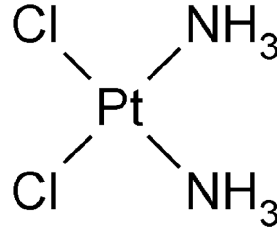
2.1. Sisplatin

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum (II), CDDP) ba -boyun, akci er, testis, over ve meme gibi birçok solid organ kanserinin tedavisinde kullan,lan antineoplastik bir ajand,r (1). Sisplatin bazl, kemoterapi özofagus kanseri, lokalize servikal tümörlerde ve ba -boyun kanserlerinde radyoterapi ile birlikte kullan,lmaktad,r (2).

Sisplatinin hücre bölünmesini inhibe etti i ilk kez 1965 y,l,nda ans eseri ortaya ç,kar,lm, t,r. Amonyum klorür içeren odac,k içine b,rak,lan platinum elektrodlar sayesinde Escherichia Coli'nin hücre bölünmesinin durdu u, ancak uzaman,n devam etti i gözlenmi tir. Bu etkinin, elektrodlar aras,nda elektrik ak,m, ilerlerken, platin elektrodlar,ndan ortaya ç,kan elektroliz ürünlerinin varl, , neticesinde olu tu u anla ,lm, t,r. Elektroliz ürünlerinin analiziyle ilk olarak ammonium chloroplatinate elde edilmi , bu ajan,n nötral ürünü olan -sis izomerilerine dönü mesiyle sis-diaminodikloroplatinum II elde edilmi tir (17). Sisplatinin hayvan modellerinde anti-tümör etkinli i 1969'da bulunmu tur (18). İlk kez 1971'de kanser hastalar,nda uygulanmaya ba lanan ilaç 1978'de Amerika G,da ve laç kurumundan onay alm, t,r (19).

2.1.1.Sisplatinin Moleküler Yap,s,

Sisplatin divalan, inorganik, suda çözünen platinum içeren bir komplekstir. Moleküler yap,s,, sis yap,land,rman,n içinde, merkezde iki klor iyonu ile çevrili platin atomu ve iki amonyak grubundan olu maktad,r (20) (ekil 1).



ekil 1. Cis-Diamminedichloroplatinum

Sisplatin sitotoksik etkilerini, nükleer DNA'ya bağlanıp transkripsiyon ve DNA replikasyonunu bozarak ve çeşitli sinyal iletim yollarını aktive ederek sağlar, düzenlenmektedir. Sisplatin hücre mitokondrisine zarar verir, hücre siklusunu duraklatır, ATPaz aktivitesini engeller, hücresel transport sistemlerini de inhibir ve sonuç olarak apoptoz, inflamasyon, nekroz ve hücre ölümüne neden olmaktadır (19).

2.1.2. Sisplatinin Farmakokinetik Özellikleri

Sisplatinin %90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır (21). Sisplatin diğer farmakokinetik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

2.1.3. Sisplatinin hücresel alımı,

Yüksek dozlarda pasif difüzyonla gerçekleşmektedir (22). Son zamanlarda aktif transport sistemi önem kazanmıştır ve tümör direnciyle ilişkili bulunmuştur. Sisplatin nefrotoksite ile ilişkili olan kolaylaştırılmış transport sistemi, organik katyon taşıyıcısı, OCT2 ve son zamanlarda bakılan taşıyıcısı, CTR1 aracılığıyla gerçekleşmektedir (23,24). Sisplatin hücre içine bakılan taşıyıcısı, CTR1 ile taşınır (23,25). Diğer intrasellüler klorid iyonları gibi, olarak, platinden klorid iyonları ayrılır. Pozitif yüklü platin iyonu DNA, RNA ve proteinlerdeki hücresel nükleofillere bağlanır (26). Diğer yandan, renal sistemde organik katyon taşıyıcıları, (OCT) renal tübül hücrelerinde birkaç katyon bileşiminin bazolateralinden apikale taşınmasını sağlar (27).

Tablo 1. Sisplatinin farmakokinetik özellikleri (www.cancercare.com)

Oral emilim	<ul style="list-style-type: none">• Hızlı
Dağılım	<ul style="list-style-type: none">• Böbrek, karaciğer ve prostatta en yüksek seviyelere ulaşır.• Anne sütüne geçer, amniyotik ve plevral mayi gibi üçüncü boğaluk sıvılarına geçer.• Plazmaya, geçer.• Kan beyin bariyerini kolaylıkla geçemez.
Metabolizma	<ul style="list-style-type: none">• Enzimatik olmayan yollarla aktif ve inaktif metabolitlere dönüşür.
Atılım	<ul style="list-style-type: none">• Öncelikle idrar (%90)• Renal sekresyon ve atılımıdır.• Platin 6 aya kadar dokularda bulunur.• İntestinal atılım önemsizdir.• Yarılma ömrü: Sisplatin:20-30 dk Serbest kompleksler: ×5 gün

2.1.4. Sisplatin Toksikitesi

Sisplatin, etkin bir kemoterapötik ajandır ancak bulantı, kusma, nefrotoksikite, nörotoksikite, ototoksikite ve daha seyrek olarak da oküler toksikite gözlenebilir (4). Doz toksisite, esas yan etkisi nefrotoksikitedir (5). Sisplatinin terapötik etkileri doz arttıkça belirgin olarak artmaktadır. Ancak yüksek doz sisplatin terapisi kümülatif nefrotoksikite ve nörotoksikite nedeniyle kötüleşmektedir (6). Buna rağmen sisplatin hala çoğu platin bazlı rejimlerde tercih edilen bir ilaçtır ve en çok kullanılan kemoterapi ajanlarından biri olmayı sürdürmektedir.

2.1.5. Sisplatin nefrotoksikitesi

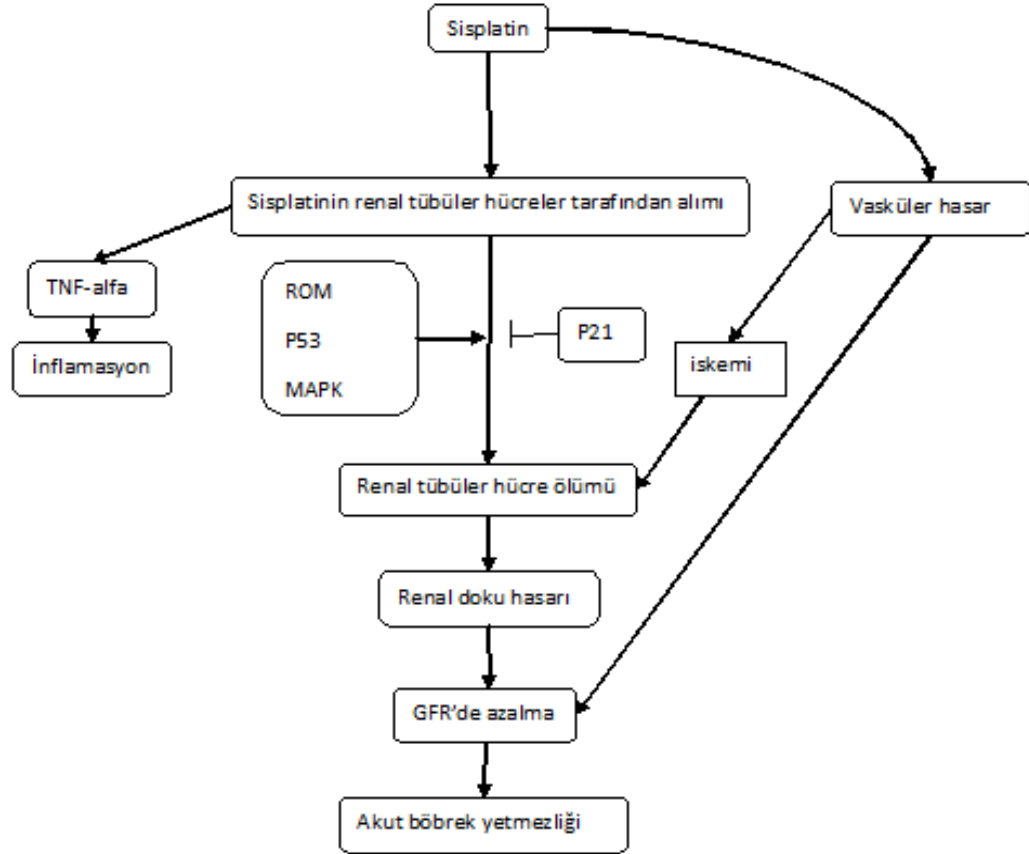
Sisplatinin doz toksisite, esas yan etkisi nefrotoksikitedir (5). Sisplatin ile ilgili nefrotoksikite doz bağımlıdır ve bu da doz arttıkça, dolayısıyla da ilaç etkinliğini kötüleşmektedir (7).

Sisplatin nefrotoksikitesinin en önemli bileşeni, bazen ilerleyici olabilen böbrek yetmezliğidir. Diğer klinik bulgular, ise hipomagnezemi, tuz kaybı, Fanconi benzeri sendrom ve anemidir (28).

2.1.5.1. Sisplatin nefrotoksisitesi patogenezi

Sisplatin, böbrek tübüler hücrelerde birçok sinyal yola n, aktive ederek hücre hasar,na ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Doku hasar,na, daha da art,ran güçlü bir inflamatuvar yan,t olu turur. Aynı zamanda böbrekteki damarsal yapı,larda hasar olu turarak böbre in iskemik hasar,na neden olur ve GFR'nin azalması,na katkı,da bulunur. Sonuç olarak böbrek i levini kaybetmeye ba lar ve akut böbrek yetmezli i geli ir (4) (ekil 2).

Böbrek, sisplatinin di er organlardan daha fazla biriktirir ve at,lm, için esas yoldur. Sisplatin konsantrasyonu proksimal tübüllerde serumdan 5 kat daha fazladır (28). Sisplatinin böbrek dokusundaki bu orans,z birikimi sisplatin ili kili nefrotoksisiteye katkı,da bulunmaktadır (5). Böbrekte de proksimal tübülün S3 segmentinde en yüksek konsantrasyonda birikir, bunu distal toplay,c, tübül ve proksimal tübülün S1 segmenti izler (29). Hücrelerin sisplatine olan duyarlı,l, , mitokondri yo unlu u ile korele gibi görünmektedir (30). Bu gözlem sisplatin toksisitesine özellikle proksimal tübülün duyarlı,l, ,n, aç,klayabilir. Bu segment, böbrekte en fazla mitokondri yo unlu una sahip olan bölgelerden biridir (31).



ekil 2. Sisplatin nefrotoksisitesindeki patofizyolojik olaylara genel bak,

Sisplatin böbrek hücrelerine pasif ve/veya kolayla t,r,lm, mekanizmalarla girer. Sisplatine maruz kalan tübüler hücreler, hücre ölümünü sağlayan (MAPK, p53, ROM) veya sistoprotektif (p21) sinyal yollarını aktive eder. Bu arada sisplatin tübüler hücrelerde, güçlü bir inflamatuvar yanıt, tetikleyen TNF-alfa üretimini indükler ve tübüler hücre hasar, ve ölümü meydana gelir. Sisplatin aynı zamanda renal vasküler hasar meydana getirir, iskemik tübüler hücre ölümüne ve GFR'de azalmaya neden olur. Bütün bu patolojik olaylar akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır.

Sisplatin glutatyon ile konjuge edilir ve gama glutamil transpeptidaz ve sistein S-konjugat beta-liyaz tarafından, yollarla etkin bir nefrotoksin olan reaktif tiol molekülüne dönüşür (32).

Sisplatin, hidrolitik reaksiyonlarda monohidrat kompleksleri oluşturur. Monohidrat kompleks, böbrek hücrelerine sisplatinin kendisinden daha çok zarar verir ancak böbreğe özgül değildir. Düşük intrasellüler klor konsantrasyonu, bu kompleksin oluşumuna katkıda bulunur (33).

Serbest sisplatin glomerülde filtre edilir, %80'ini ilk 24 saat içinde vücuttan atılır. GFR doza bağlı olarak düşebileceği gibi tek doz uygulamasından sonra da azalabilir (5). Sisplatin infüzyonundan 3 saat içinde böbrek kan akımı azalır ve böbrek kan akımının azalmasıyla birlikte GFR düşer (34,35). Tipik olarak renal yetmezlik sisplatin dozundan birkaç gün sonra başlar, artmış serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) konsantrasyonu ile ortaya çıkar.

Sisplatin uygulaması sonrasında, tübüler reabsorpsiyonda bozulma ve idrar konsantrasyonunda azalma meydana gelmektedir. Proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonu, distal tübülde de sodyum ve su reabsorpsiyonu artar, bu da su ve sodyum atılımını artırır. Poliüri genellikle sisplatin uygulaması ile birlikte görülmektedir ve iki farklı fazda görülmektedir. Birinci faz, ilaç uygulanmasından 24-48 saat sonra gerçekleşir. İdrar osmolalitesi azalır ancak GFR'de de değişiklik gözlenmez. Bu fazın prostaglandin aracılığıyla olduğu düşünülmektedir ve bu fazda poliüri kendiliğinden düzelir. İkinci faz ise ilaç uygulamasından 72-96 saat sonra gerçekleşir ve GFR'de azalma ile karakterizedir. Bu fazda medüller tonisitede azalma ve proksimal tübül ve Henle kulpunun çukur kolunda NaCl transportunda bozulma görülmektedir. Bu faz herhangi bir ilaçla engellenemez. Birçok hasta idrarla sodyum, potasyum, magnezyum

ve kalsiyum kaybeder (35). Böbrek fonksiyonları iyilemesi genellikle 2-4 haftayı bulur (36,37). Tedavi uygulamasından sadece günler sonra, cisplatin ile tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde GFR'de azalma görülür (4). Geri dönüşümsüz böbrek hasarı, yüksek dozlarda ve tekrarlanan kürlerde olur. İleri yaşı, renal radyasyon ve alkol alımı, toksisiteyi artıran faktörlerdir (35).

Cisplatin iki tip hücre ölümünü indükler: apoptoz ve nekroz. Yüksek konsantrasyonu proksimal tübül hücrelerinde nekrozu artırırken, düşük konsantrasyonu apoptozu artırmaktadır (4). 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 defektleri ile ilişkilidir (7). Mitokondriyal disfonksiyonun cisplatin ilişkili böbrek hasarında anahtar olay olduğu düşünülmektedir (38).

Cisplatin nefrotoksitesinin in vivo mekanizması oldukça karmaşık, oksidatif stres, inflamasyon ve fibrojenезi içerir (4). Bu farklı yollar arasında önemli etkileşimler meydana gelmektedir. Bu yolların ve aralarındaki etkileşimlerin nefrotoksisiteye ne derecede katkıda bulunduğu halen tam olarak saptanamamıştır (39).

2.1.5.2. Oksidatif stres

Serbest radikaller, dairesel yörüngesinde elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile kolaylıkla reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif, kısa ömürlü bileşiklerdir. Sıklıkla, bir insanda normal metabolizmasında reaktif oksijen metabolitleri (ROM) oluşmaktadır. Bu nedenle ROM varlığı, her zaman biyolojik bozukluk olarak kabul edilmemelidir. Oksidatif stres, ROM yapımında artış ve/veya antioksidan sistem yetersizliği ile karakterize bir durumdur. Hiperoksi, inflamasyon, iskemik radyasyon, kemoterapi gibi hücresel metabolik bozukluk yaratan durumlarda ROM üretimi artar. Antioksidan sistem yetersizliğinde ortamdan uzaklaştırılmayan ROM ile doku hasarı meydana gelmektedir. Hafif oksidatif stres durumunda antioksidan sistemler aktiflenmektedir ancak şiddetli oksidatif stres durumunda hücre hasarı ve ölümü gerçekleşmektedir. En önemli serbest radikaller oksijen kökenli olanlardır. ROM aerobik metabolizma esnasında üretilir ve hücredeki tüm moleküller (özellikle lipidler) ile reaksiyona girmektedir. Lipid peroksidasyonu, poliansatüre lipidlerin ROM tarafından oksidatif bozulma reaksiyonudur. Lipid

peroksidasyonu ile meydana gelen hücresel hasar geri dönüşümsüzdür (40). Aynı zamanda üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehit (MDA) üretimi ile sonuçlanmaktadır. Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, mutajenik, genotoksik ve karsinojenik bir bileşiktir (41).

Oksidatif stres hasar, cisplatin ile ilgili akut böbrek hasar, patogeneğinde aktif olarak yer alır. ROM direk lipidler, proteinler ve DNA gibi hücresel bileşikleri üzerine etki eder ve yıkıma neden olur (11). Süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikal, cisplatinle tedavi edilmiş böbreklerde artmış olarak bulunmaktadır (42).

ROM'un kısa yarı ömürlü yüksek reaktiviteye sahip olması, in vivo ortamda ölçümlerini zorlaştırmaktadır. Ancak ROM ürünlerinin organik moleküllerde indüklediği modifikasyonlar saatlerden haftalara kadar daha uzun süre bulunur, bu da onların oksidatif stresin pratik belirteçleri yapmaktadır (43). Son zamanlarda lipid peroksidasyon seviyeleri total oksidan seviye (TOS) belirlenerek izlenmektedir (44).

2.1.5.3. 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 anlaşılmasına, açısından son derece önemlidir. ROM oluşumunu engelleyerek oksidatif reaksiyonları yavaşlatır ve durdururlar. Plazmada antioksidanlar birbiri ile etkileşimindedirler ve genellikle sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu nedenle, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki yaparak total antioksidan seviyeyi oluşturur. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerinin artmasıyla dengelenebilmektedir (45).

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 yaygın olarak kullanılmaktadır (44).

2.1.5.4. nflamasyon

Akut böbrek hasar,, güçlü bir inflamatur yan,t ile ili kilidir (46). TNF-alfa, sisplatin nefrotoksisinde merkezi bir rol oynar, böbrek hasar,n, iddetlendiren inflamatur yan,t, stimüle eder (47). TNF-alfa, ROM üretimini tetiklerken, ROM taraf,ndan da indüklenir. Apoptozu art,r,r, böbrekte birçok kemokin ve sitokin aktivasyonunu koordine eder. Transkribe edici büyüme faktörü beta (TGF-beta), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM), hemoksijenaz-1,TNFR1 ve TNFR2 gibi sitokinler de böbrekte artm, olarak bulunmaktad,r (35).

TNF-alfaøy, inhibe eden farmakolojik ajanlar ve antikorlar, sisplatin nefrotoksisitesi s,ras,nda di er sitokinlerin indüksiyonunu belirgin ekilde süprese etmektedir. TNF-alfaø,n inhibisyonu sisplatin nefrotoksisitesinin iyile mesi ile ili kilendirilmi tir (48).

2.1.5.5. Fibrojeniz

Sisplatin, etkilenmi tübüller etraf,nda makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun da gözlendi i fibrozise neden olmaktadır. Yamate ve arkadaş lar,n,n (49) s,çanlar üzerine yapt, , bir çal, mada, bir hafta boyunca her gün 2mg/kg sisplatin uygulanmas, sonrasında kortikomedüller bile kede fibrotik lezyonlar,n olu tu u ve 5 haftada maksimuma ula t, , gözlenmi tir. Sisplatin uygulamas, kesildikten 19 hafta boyunca yapılan gözlemlerde ise fibrotik dokularda azalma ve böbrek tübüllerinde rejenerasyon saptanm, t,r. Uzun süre sisplatin alan hastalarda tübüllerde kist olu umu ve interstiyel fibrozis görülebilmektedir (35).

2.1.5.6. Hipomagnezemi

Sisplatine ba l, böbrek hasar,nda spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Sisplatin verilen hastalarda hidrasyona dikkat edilmelidir, yak,n elektrolit takibi yap,lmal,d,r. Hipomagnezemi sisplatin kemoterapisi alan hastalar,n yar,s,ndan fazlas,nda olu tu u bildirilmi tir (35). 300 mg/m²øyi a an kümülatif dozlarda bu oran %90ø bulmaktadır (50). Sisplatin ve magnezyum, d, medulladaki distal tübüllerde ayn, sodyum ve su kanallar,n, etkilerler. Sisplatin henlenin ç,kan kolunda da magnezyum transportunu de i tirir ve magnezyum kayb,na neden olur. Magnezyum eksikli i de sisplatin nefrotoksisitesini artt,rabilir (35).

Sisplatin tedavisi sırasında anoreksi ve diyare gibi ciddi gastrointestinal yan etkiler oluşabilir, bunun sonucunda magnezyum kaybı, derinleşebilir ve nefrotoksisite artabilir. Bu yüzden magnezyum desteği sisplatin toksisitesini azaltabilir (35).

2.1.5.7. Fanconi benzeri sendromu

Sisplatin nefrotoksisitesinde nadir görülen bir klinik durumdur ve genellikle vakalar ve küçük seriler halinde rapor edilmiştir (51). Bu durumda idrarda glukoz ve aminoasitler (alanin, valin, lösin, metionin gibi) ile beraber trikarboksilik asit siklus metabolitleri (laktat ve pirüvat) bulunur. Tübül hasarı göstergesi olan idrarda glukoz bulunması, aynı zamanda sisplatinle birlikte olarak gelişen, glukoz uyarısındaki anormal insülin ve glukagon cevabının olduğu glukoz intoleransı da olabilir (52).

2.1.5.8. Anemi

Eritropoetin, peritübül interstisyel hücreler tarafından üretilmektedir. Anemi, sisplatinin kemik iliği baskılayıcı etkilerinin bir sonucu olmakla birlikte, insan ve hayvan çalışmaları, malign böbrek hasarındaki eritropoetin eksikliğine yol açtığı ve bu şekilde aneminin derinleşmesine yol açtığı bildirilmiştir (53).

2.1.6. Sisplatin ile ilgili nefrotoksisiteyi önleme stratejileri

Sisplatin nörotoksisite, ototoksisite, bulantı ve kusma ve nefrotoksisiteyi içeren yan etkilere neden olmaktadır. Yine bu yan etkileri azaltmak amacıyla çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. Bütün bu çabalara rağmen sisplatinin başta nefrotoksisite olmak üzere yan etkileri, kanser tedavisinde sisplatin kullanımı ve etkinliğini etkileyen temel faktördür (4).

Salin ile güçlü hidrasyon ve sisplatin uygulamasından önce, esnasında ve sonrasında mannitol uygulanması, sisplatin ile ilgili nefrotoksisiteyi belirgin şekilde azaltmaktadır. Bu strateji standart tedavi olarak kabul edilmiştir (34). Ancak salin ve furosemid, salin ve mannitol uygulanmasına göre daha etkin bulunmuştur (36).

Tuzun koruyucu etkisi tam olarak bilinmemektedir (54). Tuz, yüksek konsantrasyonda klor iyonu sağlayarak platin molekülünden klor iyonlarını ayırması, böylece sisplatinin reaktif formunu azaltır (55).

Sisplatin nefrotoksitesini geli en hastalarda di er nefrotoksik ajanlar,n dikkatle kullan,lmaz, önem ta ,maktad,r. Sisplatin nefrotoksitesini engellemek amac,yla yap,lan profilaktik önlemler üzerinde çal, ,l,rken, bu önlemlerin ilac,n antitümöral etkinli ini kaybettirmemesi göz önünde bulundurulmal,d,r (35).

Hidrasyon, salin ve diüretiklerin uygulanmas, gibi önleyici giri imlere ra men tek doz sisplatin tedavisini takiben yakla ,k %25-35 hastada nefrotoksitesite bulgular, geli mektedir (56).

2.1.7. Nefrotoksitesite de erlendirilmesinde biyobelirteçler

Akut böbrek fonksiyon bozuklu u durumunun son a mas, akut böbrek yetmezli idir. Yetmezlik tan,mlanmas, kreatinin yüksekli inden anüri ve replasman tedavisine kadar uzanan geni bir tan,mlamad,r. Yetmezlik kavram, hasarlanman,n erken dönemlerini ifade edememektedir. Bu nedenle günümüzde akut böbrek hasar, terimi kullan,ma girmi tir (57,58).

Akut böbrek hasar,, geli mi medikal bak,ma ra men yüksek morbidite ve mortalite ile ili kilidir (59). GFRødeki dü ü , serum kreatinin yükselmesinden çok daha önce ba lamaktad,r ve yetmezlik tan,s,nda en yayg,n kullan,lan belirteç olan kreatinin düzeylerinde yükseklik saptand, ,nda böbrek fonksiyonlar,nda yakla ,k %50 kadar azalma meydana gelmektedir (60).

Böbrekte olu an h,zl, fonksiyon kayb,n,n saptanma zaman, ile mortalite geli mi aras,nda önemli derecede korelasyon saptanmas, ve mevcut biyokimyasal parametrelerin erken tan, ve derecelendirmedeki baz, yetersizlikleri nedeniyle son y,llarda yeni biyobelirteçlere olan ihtiyaç artm, t,r (61). Bu konuda umut veren sistatin C ve NGAL, bu çal, mada ara t,rd, ,m,z iki erken biyobelirteçtir.

2.1.7.1. Sistatin C

Akut böbrek hasar,, GFRøde h,zl, bir dü ü ile karakterizedir. GFR serum kreatinin konsantrasyonu ve hesaplanan kreatinin klirensi ile takip edilmektedir (13). Ancak kreatinin üretimi vücut kas kitlesine ve diyet faktörlerine göre belirgin ekilde de i mektedir. Kreatinin glomerülden filtre edilir ve ayn, zamanda renal tübüllerden sekrete edilir. Bu tübüler sekresyon, total kreatininin böbreklerden at,lm,n,n yakla ,k

%20'ine katkıda bulunmakta ve bu GFR'dü erken artabilir. Tüm bu faktörler serum kreatininin, GFR'nin doğru tayin edilmesinde neden iyi bir parametre olmadığı, açıklanabilir (62).

Serum sistatin C, glikolize olmayan, 13.3 kDa ağırlığında sistatin proteaz inhibitörü olan bir proteindir (14). Araştırmalar, tüm çekirdekli hücrelerde üretilmektedir ve üretim hızı, inflamatuvar durumlardan etkilenmemektedir, bundan dolayı, akut faz proteini olarak kullanılmaktadır (63). Glomerül filtrasyonundan sonra tamamen proksimal renal tübülde katabolize edilir ve kana geri dönmez, kreatinin gibi proksimal tübüllerden sekrete edilmez (64). Üretimi sabit hızdadır (63). Aynı zamanda serum kreatinin gibi cinsiyet, yaş, renk, protein alımı ve kas kitlesinden etkilenmez (65).

GFR'dümeye başladığında kreatinin için kör alan 40-70 ml/dk/1.73 m²'dir. GFR'deki erken düme kreatinin tarafından gösterilememektedir. Kreatinin ölçümü yalnızca negatif sonuç verirken, sistatin C ise doğru pozitif sonuç vermektedir. Sistatin C'nin kör alanı yoktur, böbrek fonksiyon durumu ile ilgili daha gerçek zamanlı bilgi sağlamaktadır. Serum sistatin C baz alınarak akut böbrek hasarının erken tanınması için olumlu sonuçlar için zamanında müdahale yapılması, vermektedir (66). GFR tahmininde serum kreatinin yerini alması, mümkün özelliklere sahiptir (14).

2.1.7.2. Nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin (NGAL)

Akut böbrek hasarının erken tanınması, destekleyici önlemlerin erken başlatılması ve yeni tedavi stratejilerinin denenmesini kolaylaştırabilir (67).

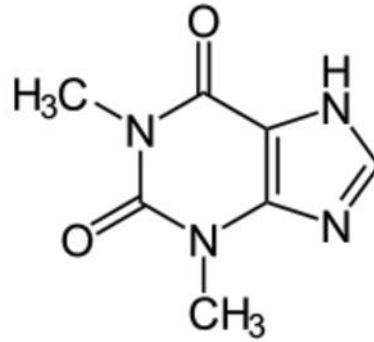
Akut renal hasarın umut veren biyobelirteçlerinden biri de NGAL'dir. Lipokalin süperailisinin üyesi olan bir proteindir. 178 amino asit içeren bir polipeptid zincirine sahiptir ve 25 kDa ağırlığındadır. NGAL, stres altındaki hücrelerden sentezlenir. Enfeksiyon, inflamasyon (aktivite nötrofillerin sekonder granüllerinden sentezlenir), iskemi, neoplastik transformasyon NGAL yapımının artması, bu durumlardır (68). Uterus, prostat, tükrük bezleri, akciğerler, trakea, mide, kolon ve böbrek gibi insan dokularında çeşitli derecelerde NGAL gen ekspresyonu saptanmıştır (69).

Böbrek hasarından sonraki rejeneratif süreçte böbrek tübül hücrelerinde ekspresyonu artmaktadır. Düşük molekül ağırlığı ve degradasyona dirençli yapısı nedeniyle kolayca

idrarında saptanabilmektedir. Çe itli böbrek hastalıklarında idrar NGAL, glomerüllerdeki, proksimal ve distal tübüllerdeki hasar, yansıtabilecek bir biyobelirteçtir. NGAL, aynı zamanda diğer epitelyal hücrelerde, nötrofillerde ve makrofajlarda ekspresy edilmektedir (70).

2.2. TEOFİLİN

1,3-dimetilksantin olarak bilinmektedir (ekil 3)



ekil 3. Teofilin

2.2.1. Teofilinin farmakokinetik özellikleri

Teofilinin oral biyoyararlanımı, %96'dır. %56 oranında plazma proteinlerine bağlanmaktadır. Yarılanma ömrü 8.1 saattir. Karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. %18 oranında idrar atılımı mevcuttur. Yetkinlerde ortalama plazma klirensi 0,69 ml/kg/dk'dır (71).

Teofilin, dar bir terapötik aralığa sahiptir. Terapötik ve toksik etkileri, plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir. Hedef konsantrasyonu 10 mg/L, toksik konsantrasyonu >20 mg/L'dir (71).

2.2.2. Teofilinin olası nefroprotektif mekanizması,

Sisplatin böbrek vasküler endotelyumunda süregelen vazokonstriksiyona ve böbrek vasküler direncine neden olmaktadır (72). Mikrovasküler hasar azalmı, böbrek kan akımında azalmı, GFR'ye ve tübül hücre hipoksisine neden olmaktadır (73). Sisplatin arteriollerin vazoaaktif ürünlere cevabında etkisizdir, bu da böbrek kan akımında anormal otoregülasyona ve artmış vasküler tonusa neden olmaktadır (74,75). Adenozin sisplatinin neden olduğu renal hemodinamik değişikliklerle ilişkilidir (76). şok sonrası,

(77) veya ilaca ba l, böbrek hasar, sonras,nda (78) doku adenozin konsantrasyonlar,n,n yükseldi i birçok deneysel ara t,rmada gösterilmi tir.

Adenozin, ATP'nin hidrolizi sonucu olu an bir adenin nükleoziddir. Adenozin böbrek, beyin ve kalpteki vasküler yatakta hemodinamik de i iklikliklere neden olmaktadır. Adenozin reseptörlerinin dört subtipi tan,m lanm, t,r: A1, A2a, A2b ve A3. Kalpte ve ço u vasküler yatakta adenozin, A2a reseptör aktivasyonu ile vazodilatasyona neden olmaktadır. Böbrekte afferent arteriollerde A1 reseptör ile adenozin vazokonstriksiyona dolay,s,yla da GFR'de ve böbrek kan ak,m,nda azalmaya neden olmaktadır (79). Böbrekte A1 reseptörleri afferent arteriolde, glomerülde, proksimal tübülde ve toplay,c, kanallarda lokalizedir. A2a reseptörleri ise efferent arteriollerde lokalizedir. A2a reseptör varl, ,na ra men net etki vazokonstriksiyondur (80). Adenozinin böbrek damarlar,nda vazokonstriksiyon yap,c, etkisi ilk olarak ratlarda ve köpeklerde yap,lan çal, malarda gözlenmi tir ve adenozinin afferent arteriolar vazokonstriksiyona ve GFR dü üüne neden oldu u saptanm, t,r (81,82,83).

Adenozin, böbrekteki hemodinaminin düzenlenmesi d, ,nda tübül i levleri ve hormon sal,n,m,nda rolü olan bir moleküldür (83). Böbre in enerji kullan,m,n, s,n,rland,rnak amac,yla afferent arteriol tonüsünün ve glomerül perfüzyonunun negatif feedback mekanizmayla düzenlenmesine tübüloglomerüler feedback ad, verilir ve tübül içi s,v,- solüt yükünce belirlenir (84,85). Adenozinin tübüloglomerüler feedback cevab,nda ba l,ca mediatörlerden biri oldu uyla ilgili çok say,da deneysel kan,t vard,r (83,86,87).

Adenozinin kompetitif bir antagonisti olan teofilinin, sisplatine ba l, akut böbrek yetmezli i olu um safhas,nda böbrek fonksiyonunu iyile tirdi i gösterilmi tir (81,76).

3. MATERYAL VE METOD

Hastalar: Prospektif desenli bu çal, maya 2011-2014 y,llar, aras,nda Erciyes Üniversitesi T,p Fakültesi Medikal Onkoloji bölümüne ba vuran ve çe itli maligniteler nedeniyle sisplatin bazl, kemoterapi planlanan hastalar kabul edildi. Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu taraf,ndan onaylanan çal, ma, etik kurallara uygun olarak ve hastalardan onam al,narak yap,ld,.

Çal, maya toplam 64 hasta dahil edildi. 2 hasta çal, ma s,ras,nda exitus oldu, 2 hasta da kendi istekleriyle çal, madan ayr,ld,. 30-78 ya lar, aras,nda, 18ø kad,n ve 42øsi erkek olmak üzere toplam 60 hasta çal, mada yer ald,. Hastalar,n ya lar,, cinsiyetleri, maligniteleri, e lik eden hastal,klar,, daha önce kemoterapi, sisplatin ve teofilin kullan,m öyküleri sorguland,. Boy ve kilo ölçümleri yap,larak vücut yüzey alanlar, hesapland,. D, lama kriterleri ;

- 18 ya ,ndan küçük hastalar
- Kontrolsüz HT varl, ,
- Ate > 38 °C ölçülmesi
- Aktif enfeksiyon varl, ,
- Sisplatin öncesi GFR <60 ml/dk
- Daha önce sisplatin bazl, kemoterapi uygulanma öyküsü olanlar
- Pelvik radyoterapi öyküsü olanlar
- Teofilin kullan,m öyküsü olanlar

Hastalar grup I (n=30) ve grup II (n=30) olmak üzere iki tedavi koluna randomize edildi.

Kemoterapi protokolü: Hastalara güçlü hidrasyon, mannitol ve diüretik tedavi ile birlikte içerisinde en az 50 mg/m² sisplatin içeren 21 günlük kemoterapi rejimleri planlandı.

Çal, ma plan, (ekil 4):

Grup I (n=30):

Önce 1000 ml %0,09'dük NaCl +20 mEq KCl + 2 gr MgSO₄

Sonra 1000 ml %0,09'dük NaCl +150 ml %20 Mannitol +10 mEq Furosemid

Grup II (n=30):

Önce 1000 ml %0,09'dük NaCl +20 mEq KCl + 2 gr MgSO₄

Sisplatin uygulamas,ndan yar,m saat önce Teofilin 100 mg intravenöz

Sonra 1000 ml %0,09'dük NaCl +150 ml %20 Mannitol +10 mEq Furosemid

Her iki grup hastaya sisplatine ba l, bulant, ve kusmay, engellemek amac,yla sisplatin almadan önce appetitant (Emend®) kapsül oral ve deksametazon (Dekort®) 16 mg intravenöz verildi. Sisplatin uygulanmas,n, takiben 48 saat, toplam üç doz olacak ekilde apreptant tedavisine devam edildi. zlemlerinde sebat eden bulant, yak,nmas, olan hastalara metoklopramid (Metpamid®) tablet tedavisi verildi. Kusmaya ba l, volüm kayb, engellendi, hemodinamilerinin dura an seyretmesine dikkat edildi.

Grup II'deki hastalara -5. günden itibaren yava sal,n,ml, teofilin içeren tabletler oral yoldan günde toplam 400 mg dozda ba land, ve hastalar teofilin kullanmaya +5. güne kadar devam etti. Kemoterapi, intravenöz teofilin 200 mg ba land,ktan sonraki 30. dakikada ba lat,ld,. Sisplatin infüzyon süresi iki grupta da 2 saat olarak sabit tutuldu. ntravenöz mayi infüzyonlar, sisplatin uygulamas,ndan 2 saat önce ba lay,p 2 saat sonras,n, kapsayacak ekilde intravenöz yolla uygulandı.

Labaratuvar analizi: Tüm labaratuvar analizleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Labaratuvarında yapıldı.

-5. Gün: Grup I ve Grup II'de bazal tetkikler, serum kreatinin, sistatin C ve idrar NGAL çalındı.

+2.saatte: Grup I'de serum kreatinin, sistatin C ve idrar NGAL çalındı.

Grup II'de serum kreatinin, sistatin C, idrar NGAL ve serum teofilin düzeyi çalındı.

+5.gün: Grup I ve II'de bazal tetkikler, serum kreatinin, sistatin C ve idrar NGAL çalındı.

+20.gün: Grup I ve II'de bazal tetkikler serum kreatinin çalındı.

Kan Örnekleri: Hastalardan sisplatin uygulamasından -5. günde, uygulamanın 2. saatinde, +5. günde ve 2. kür uygulamasından bir gün önce +20. günde venöz kan örnekleri alındı. Hastaların tam kan sayımları, Advia 2120 (Siemens®) marka cihazla optic laser scatter (mikro saçılma) yöntemi ile çalındı. Biyokimyasal analizler için alınan kan örnekleri 10000 rpm'de 5 dk santrifuj edildikten sonra ekilli elemanlar tüp ile birlikte atıldı. Üstteki serum örneklerinde aynı gün kreatinin, Na, K, Mg çalındı. Biyokimyasal analizler Cobas 8000 701/702 (Roche®) otoanalizatörlerde uygun kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle çalındı. Geriye kalan serum örnekleri 1,5 ml'lik ependorflara konularak çalınma gününe kadar -80 °C buzdolabında muhafaza edildi.

İdrar Örnekleri: Hastalardan sisplatin uygulamasının -5. günde, uygulamanın 2. saatinde, +5. günde ve +20. günde spot idrar örnekleri alındı. Aynı gün idrarda Na, Mg, mikroprotein ve kreatinin çalındı. İdrardaki biyokimyasal analizler Cobas 8000 701/702 (Roche®) marka otoanalizatörlerde uygun kitler kullanılarak spektrofotometrik yöntemle çalındı. Elde edilen sonuçlar ile FENa, FEMg ve proteinüri hesaplandı. Geriye kalan idrar örnekleri 1,5 ml'lik ependorflara konularak çalınma gününe kadar -80 °C buzdolabında muhafaza edildi. Aynı zamanda sisplatin uygulamasının -5. günde, +5. günde ve +20. günde (2. kür öncesi) toplanan 24 saatlik idrarda kreatinin çalınarak kreatinin klirensi ile GFR hesaplandı.

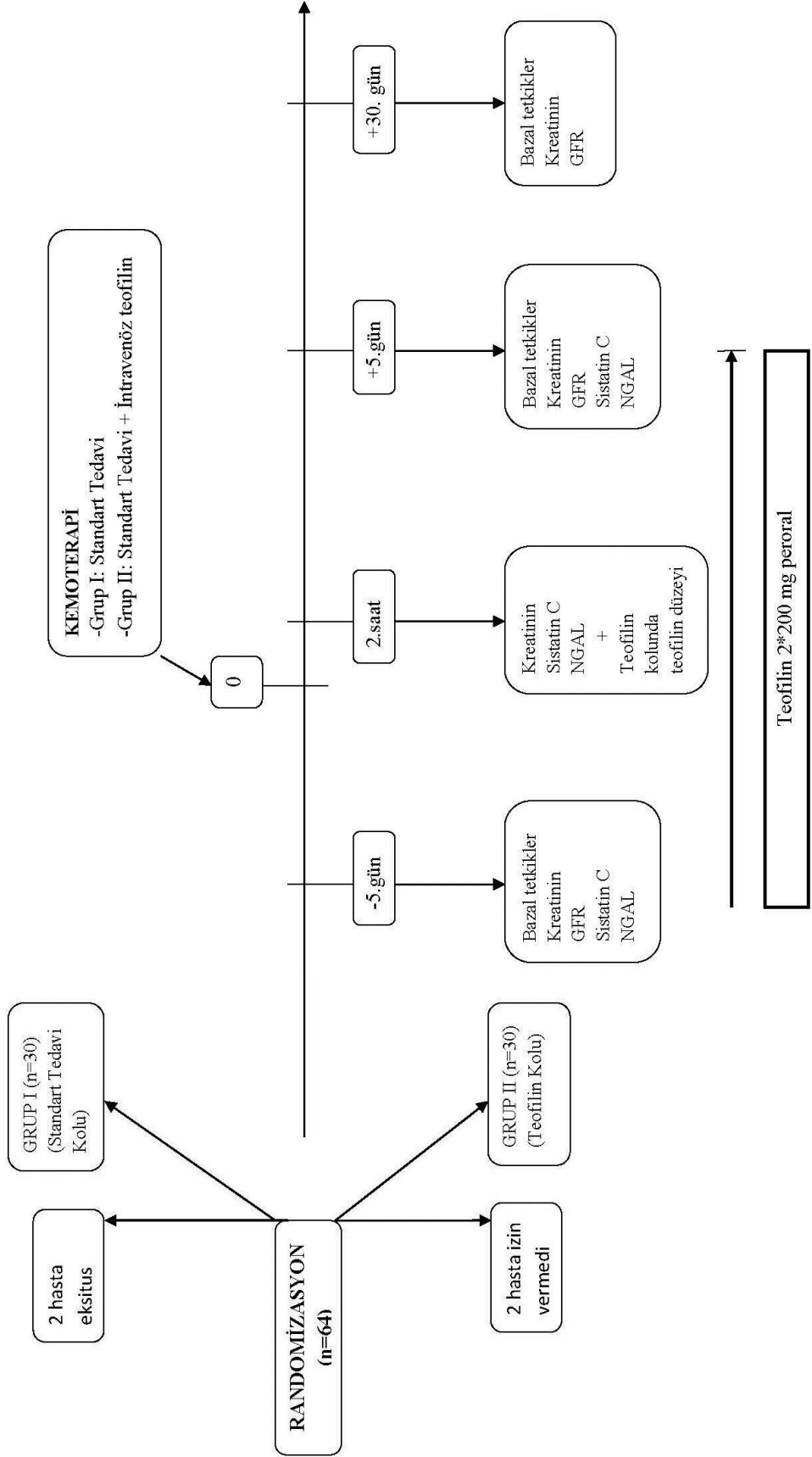
Serumda teofilin ölçümü: Sisplatin uygulamasının 2. saatinde grup II'den elde edilen ve -80 °C buzdolabında saklanan serum örnekleri çözdürüldü. Örnekler kalibrasyonlar yapıldıktan sonra Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya

Labaratuar,ında bulunan Indiko plus marka otoanalizatörlerde uygun kitler kullan,larak enzimatik yöntemle çal, ld,.

drarda NGAL ölçümü: Sisplatin uygulamas,n,n -5. günde, 2. saatinde ve +5. günde grup I ve grup IIøden elde edilen ve -80 °C buzdolab,nda saklanan spot idrar örnekleri çözdürüldü. drar NGAL, 201-12-1720 katalog numaral, Lipokalin-2/NGAL Eliza kitleri (Sunredbio Products) kullan,larak ölçüldü

Serumda sistatin C ölçümü: Sisplatin uygulamas,n,n -5. günde, 2. saatinde +5. günde grup I ve grup IIøden elde edilen ve -80 °C buzdolab,nda saklanan serum örnekleri çözdürüldü. Örnekler Erciyes Üniversitesi T,p Fakültesi Merkez Biyokimya Labaratuar,ında bulunan Cobas 6000 C501 (Roche®) marka otoanalizatörlerde, kalibrasyonlar yap,ld,ktan sonra uygun kitler kullan,larak spektrofotometrik yöntemle çal, ld,.

statistiki analizler: Bu çal, madaki veriler IBM SPSS 22 program, kullan,larak analiz edilmi tir. Çal, mada tan,malay,c, istatistikler olarak ortalama, standart sapma, medyan ve verinin minimum-maksimum de erleri verilmi tir. Veri setindeki de i kenlerin da ,l,m, incelenirken Shapiro Wilks test istatisti inden yararlan,lm, t,r. Anlaml,l,k düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmi tir. Normal da ,l,ma uyan de i kenlerin kar ,la t,r,lmalar,nda iki ba ,ms,z grup kar ,la t,rma test istatisti i olarak Ba ,ms,z Örneklem t testi (Independent Sample t Tests) kullan,lm, t,r. Normal da ,l,mayan verilerin analizinde Mann Whitnay U test istatisti i kullan,lm, t,r. De i kenlerin birbiri ile olan ili kilerini istatistiki olarak incelemek için Pearson Korelasyon analizi yap,lm, t,r. Demografik verilerin kar ,la t,rma sonuçlar,n, sunarken Ki Kare test istatisti inin Exact test yönteminden yararlan,lm, t,r. Çal, mada tekrarlı, verilerin hem grup içi hem de gruplar aras, kar ,la t,r,malar, yorumlan,rken General Linear Mix Effect Models (GLM) kullan,lm, t,r. Grup etkisi, zaman etkisi ve grup*zaman etkisi verilerek veriler yorumlanm, t,r. Grup içi ve gruplar aras, kar ,la t,r,mada anlaml, bir farklı,k oldu unda hangi grup ve hangi zaman içinde de i imin oldu unu gözlemleyebilmek için Post Hock test istatisti i kullan,lm, t,r. Benferonni düzeltmesi yap,larak sonuçlar de erlendirilmi tir. Çal, madaki sonuçlar daha detaylı, anla ,labilmesi için korelasyon grafikleri de verilerek sonuçlar de erlendirilmi tir.



ekil 4. Çal, ma plan,

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler

Tablo 2'de demografik verilerin karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Cinsiyetlere göre grup I ve grup II arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0.611$). Benzer şekilde yaş, kilo, vücut yüzey alanına göre de gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı anlaşılmaktadır ($p=0.693$), ($p=0.240$), ($p=0.256$)'dır.

Tablo 2. Demografik Verilerin Karşılaştırılması

C NS YET	GRUP		P
	Grup I (n=30)%	Grup II (n=30)%	
Kad,n (n/%)	9(30)	9(30)	0.611
Erkek (n/%)	21(70)	21(70)	
YA (y,l)	58.07±10.97	59.10±9.10	0.693
K LO (kg)	69.33±11.30	72.63±10.16	0.240
VYA (kg/ m ²)	1.77±0.15	1.81±0.15	0.256

VYA: Vücut Yüzey Alanı,

4.2. Kreatinin

Tablo 3'te grup I ve grup II'de ilaç günlerinin, incelenen de i kenlere göre kar ,la t,rma sonuçlar, verilmi tir. Kar ,la t,rmada grup etkisi, zaman etkisi ve grup*zaman etkisi ara t,r,lm, t,r. Kreatinin de i kenindeki ortalama de i imin gruplar aras,nda farkl, olmad, , görülmü tür ($p=0.965$). Zamana göre kreatinindeki ortalama de i im incelendi inde de i imin anlaml, oldu u görülmektedir ($p=0.011$). Grup*zaman etkisi beraber incelendi inde kreatinindeki de i imin anlaml, olmad, , görülmektedir ($p=0.189$). Her iki grupta da +20. gün, +5. gün ve -5. gün de erleri ayn, iken -5. gün ile 2. saat aras,nda kreatinin ortalamalar,na göre istatistiksel olarak anlaml, bir dü ü oldu u görülmektedir.

4.3. Glomerül filtrasyon hızı, (GFR)

Tablo 3'te GFR de i kenindeki de i imin gruplar aras,nda farkl, olmad, , görülmü tür ($p=0.149$). Zamana göre GFR'deki de i im incelendi inde ortalama de i imin anlaml, oldu u ve zaman içerisinde her iki grupta da GFR'de dü ü oldu u görülmektedir ($p=0.006$). Grup*zaman etkisi beraber incelendi inde GFR'deki de i imin anlaml, olmad, , görülmektedir ($p=0.676$). GFR de i kenine göre grup I'de -5. gün ile +5. gün aras,nda anlaml, bir dü ü oldu u görülürken +20. gün ile -5. gün ve +5. gün ortalamalar,na farkl, olmad, , tespit edilmi tir.

4.4. Nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin (NGAL)

Tablo 3'te NGAL de i kenine göre gruplar aras,nda istatistiksel olarak farkl,lık olmad, , anla ,lmaktad,r ($p=0.721$). Zamana göre incelendi inde ise NGAL de i kenin her iki grupta ortalama de i imi istatistiksel olarak anlaml, görülmektedir ve NGAL'de art, göstermektedir ($p<0.001$). NGAL de i kenin grup I'de -5. gün ile +5. gün ve 2. saat de erinin NGAL ortalama de erleri birbirinden farkl, oldu u görülmektedir. Grup II'de ise -5. gün ile +5. günler ortalama de erler benzerlik gösterirken 2. saat ile -5. gün ve +5. gün ortalamalara göre farkl,lık göstermektedir. Her iki grupta da 2. saatte NGAL de erlerinde anlaml, bir art, görülmektedir. Bu art, , tek ba ,na gruplar aras,nda de erlendirildi inde istatistiksel olarak farkl,lık göstermezken, grup*zaman etkisine göre de i imin istatistiksel olarak anlaml, oldu u görülmektedir ($p=0.025$). NGAL +2.saatte grup I'de, grup II'den daha fazla artmaktadır.

4.5. Sistatin C

Tablo 3'te sistatin C de i kenine göre gruplar aras,nda farklı,ık olmad, , anlamlandı,ırmaktadır ($p=0.077$). Zamana göre incelendi inde sistatin C de i kenin ortalama de i imi anlamlı, görülmektedir ($p<0.001$). Grup*zaman etkisine göre de i im anlamlı, olmad, , görülmektedir ($p=0.174$). Sistatin C de i kenin grup I'de -5. gün, +5. gün ve 2. saat ortalamaları, birbirinden farklı, oldu u görülmektedir. Grup II'de ise -5. gün ile +5. günler ortalama de i im benzerlik gösterirken 2. saat ile -5. gün ve +5. gün ortalamalarına göre farklı,ık oldu u görülmektedir. Sistatin C, her iki grupta da 2. saatte istatistiki olarak anlamlı, ve benzer bir dü ü göstermektedir.

Tablo 3. Grup I- Grup II, laç Günlerinin GFR, NGAL, Sistatin C De i kenlerine Göre Karşı,ı,ılması,

De i ken	LAÇ GÜNLER						
	-5.gün	2.saat	+5.gün	+20.gün	p	p*	p**
Plazma Kreatinin Düzeyi (mg/dl) Grup I	0.83±0.29 ^a	0.76±0.23 ^b	0.87±0.22 ^a	0.85±0.31 ^a	0.965	0.011	0.189
Grup II	0.86±0.22 ^a	0.80±0.23 ^b	0.83±0.20 ^{ab}	0.81±0.20 ^{ab}			
GFR (ml/dk) Grup I	97.51±22.85 ^a		84.38±26.38 ^b	91.38±32.69 ^{ab}	0.149	0.006	0.676
Grup II	103.76±29.87		97.56±37.94	99.33±33.28			
drar NGAL (ng/ml) Grup I	292.61±63.99 ^a	425.41±65.12 ^b	371.97±75.44 ^c		0.721	<0.001	0.025
Grup II	323.72±52.75 ^a	428.10±57.33 ^b	348.29±51.11 ^a				
Serum Sistatin C Düzeyi (mg/L) Grup I	0.99±0.18 ^a	0.82±0.15 ^b	1.09±0.22 ^c		0.077	<0.001	0.174
Grup II	0.95±0.18 ^a	0.75±0.11 ^b	0.97±0.22 ^a				

Aynı, harfler benzerli i gösterirken farklı, harfler grup, zaman ve grup*zamana göre farklı,ık, göstermektedir.

Veriler parametrik dağı,lı,ma uygun oldu u için ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

GFR: Glomerül Filtrasyon Hızı,,

NGAL: Nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin

4.6. Elektrolitler

Tablo 4'te grup I ve grup II'de ilaç günlerinin incelenen de i kenlere göre kar ,la t,rma sonuçlar, verilmi tir. Kar ,la t,rmada grup etkisi, zaman etkisi ve grup*zaman etkisi ara t,r,lm, t,r.

Na de i kenine göre gruplar aras, de i im anlaml, de il iken ($p=0.569$) zamana göre Na'daki ortalama de i im anlaml,d,r ($p<0.001$). Grup*zaman etkisi Na de i kenine göre incelendi inde anlaml, bir farklılık olmad , görülmektedir ($p=0.491$). Grup I'de Na ortalamas, zamana göre -5. gün ile +20. günde benzer görülürken, +5. günün Na ortalamas,n,n -5. gün ve +20. günden farklı oldu u ve istatistiksel olarak anlaml, dü ük oldu u tespit edilmi tir. Grup II'de de benzer ekilde Na ortalamas,n,n zamana göre -5. gün ile +20. günde benzer oldu u ve +5. günün Na ortalamas,n,n -5. gün ve +20. gün Na ortalamalar,n,n farklı oldu u ve istatistiksel olarak anlaml, dü ük oldu u tespit edilmi tir. Her iki grupta da +5. günde Na de erlerinde anlaml, dü ü görülmekle birlikte, bu dü ü iki grup aras,nda istatistiksel olarak benzerdir.

K de i keninin ortalama kar ,la t,r,lm, yap,ld, ,nda gruplara göre anlaml, olmad , görülmü tür ($p=0.713$). K de i kenini zamana göre incelendi inde ise istatistiksel olarak anlaml, oldu u görülmü tür ($p=0.029$). Benzer ekilde grup*zaman etkisine göre incelendi inde de istatistiksel olarak anlaml, oldu u görülmü tür ($p=0.034$). Grup II'de K ortalamalar, -5. gün ile +5. günde benzer gözlenirken, +20. gün ortalamas, ile -5. gün ve +5. gün ortalamalar,n,n birbirinden farklı oldu u gözlemlenmi tir. Grup II'de +20. günde K ortalamas,nda istatistiksel olarak anlaml, artma gözlenmi tir.

Mg de i kenine göre gruplar aras, de i imin anlaml, olmad , görülmektedir ($p=0.464$) ve zamana göre de de i im anlaml, de ildir ($p=0.146$). Benzer ekilde grup*zaman etkisi Mg de i kenine göre incelendi inde de anlaml, bir farklılık olmad , görülmektedir ($p=0.628$).

4.7. Hemoglobin

Tablo 4'te Hgb de i keninin gruplara göre istatistiksel olarak anlaml, olmad , görülmektedir ($p=0.799$). Zamana göre incelendi inde ise istatistiksel olarak anlaml, oldu u görülmektedir ($p<0.001$). Grup*zaman etkisi Hgb de i kenine göre

incelendi inde de i iminin anlamlı, olmadıkça, görülmüştür ($p=0.080$). Grup I'de Hgb ortalamaları, -5. gün ile +5. günde benzer olduğu gözlenirken, +20. gün ortalamaları, -5. gün ve +5. gün ortalamalarından farklı olduğu tespit edilmiştir. Her iki grupta da 20. günde Hgb ortalamalarında benzer şekilde düzeltilmektedir.

Tablo 4. Grup I- Grup II, laç Günlerinin NA, K, Mg, Hgb Değişkenlerine Göre Karşılaştırılması,

DEĞİŞKEN	LAÇ GÜNLERİ					
	-5.gün	+5.gün	+20.gün	p	p*	p**
NA (mmol/L)						
Grup I	138.53±3.78 ^a	135.73±3.47 ^b	138.30±4.64 ^a	0.569	<0.001	0.491
Grup II	137.77±3.96 ^a	134.90±3.67 ^b	138.63±3.11 ^a			
K (mmol/L)						
Grup I	4.50±0.58	4.52±0.56	4.52±0.61	0.713	0.029	0.034
Grup II	4.40±0.42 ^a	4.35±0.54 ^a	4.69±0.48 ^b			
Mg (mmol/L)						
Grup I	0.88±0.12	0.86±0.11	0.85±0.11	0.464	0.146	0.628
Grup II	0.90±0.08	0.88±0.13	0.85±0.11			
HGB (gr/ dl)						
Grup I	12.54±1.24 ^a	12.82±1.57 ^a	11.96±1.46 ^b	0.799	<0.001	0.080
Grup II	12.57±1.65	12.66±1.70	12.38±1.58			

Aynı harfler benzerlik gösterirken farklı harfler grup, zaman ve grup*zamana göre farklılık göstermektedir.

Veriler parametrik dağılıma uygun olduğu için ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

Na: Sodyum

K: Potasyum

Mg: Magnezyum

Hgb: Hemoglobin

4.8. Fraksiyone sodyum ekskresyonu (FENa)

Tablo 5'te grup I ve grup II'de ilaç günlerinin incelenen de i kenlere göre kar ,la t,rma sonuçlar, verilmi tir. Kar ,la t,rmada grup etkisi, zaman etkisi ve grup*zaman etkisi ara t,r,lm, t,r. FENa de i kenindeki de i imin gruplar aras,nda farkl, olmad, , görülmü tür ($p=0.486$). Benzer ekilde zamana göre de ortalama de i imin anlaml, olmad, , görülmektedir ($p=0.069$). Grup*zaman etkisi beraber incelendi inde FENa'daki de i imin anlaml, olmad, , görülmektedir ($p=0.163$)

4.9. Fraksiyone magnezyum ekskresyonu (FEMg)

Tablo 5'te FEMg de i kenine göre gruplar aras, de i imin istatistiksel olarak anlaml, olmad, , görülmektedir ($p=0.640$). Benzer ekilde ortalama de i im zamana göre de istatistiksel olarak anlaml, de ildir ($p=0.388$). Grup*zaman etkisi FEMg de i kenine göre incelendi inde anlaml, bir farkl,l,k olmad, , görülmektedir ($p=0.648$).

4.10. Proteinüri

Tablo 5'da mikroprotein/kreatinin de i kenine göre gruplar aras,nda farkl,l,k oldu u anla ,lmaktad,r ($p=0.019$). Benzer ekilde zamana göre incelendi inde de mikroprotein/kreatinin de i kenin ortalama de i imi anlaml, görülmektedir ($p<0.001$). Grup*zaman etkisine göre de i imin ise anlaml, olmad, , görülmektedir ($p=0.153$). Grup I'de -5. gün ile +20. gün mikroprotein/kreatinin ortalama de erleri benzerlik gösterirken, +5. gün ile +20. gün ve -5.gün ortalama de erleri birbirinden farkl, özellik göstermektedir. Grup II'de de benzer ekilde -5. gün ile +20. gün ortalama de i imi benzer özellik gösterirken, +5. gün ile -5. gün ve +20. gün ortalamalar,n,n birbirinden farkl, özellik gösterdi i görülmektedir. +5. günde her iki grupta da proteinüri miktar,nda istatistiksel olarak anlaml, art, gözlenmi tir. Grup I'de grup II'ye göre +2. saatte proteinürinin istatistiksel olarak daha fazla artt, , görülmektedir.

Tablo 5. Grup I- Grup II, laç Günlerinin FENa, FEMg, Mikroproetin/kreatinin De i kenlerine Göre Kar ,la t,r,lmas,

DE KEN	LAÇ GÜNLER					
	-5.gün	+5.gün	+20.gün	p	p*	p**
FENA (%)	0.44±0.33	0.60±0.58	0.70±0.73	0.486	0.069	0.163
Grup I						
Grup II	0.49±0.34	0.45±0.37	0.58±0.47			
FEMG (%)	2.26±1.19	2.26±1.00	2.45±0.82	0.640	0.388	0.648
Grup I						
Grup II	2.15±1.30	2.63±2.41	2.52±1.23			
M KRO/KRE (gr/gün)	0.21±0.17 ^a	0.42±0.22 ^b	0.23±0.21 ^a	0.019	<0.001	0.153
Grup I						
Grup II	0.17±0.13 ^a	0.28±0.19 ^b	0.16±0.10 ^a			

Ayn, harfler benzerli i gösterirken farklı harfler grup, zaman ve grup*zamana göre farklı, göstermektedir.

Veriler parametrik dağılıma uygun olduğu için ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.

FENa: Fraksiyone sodyum ekskresyonu

FEMg: Fraksiyone magnezyum ekskresyonu

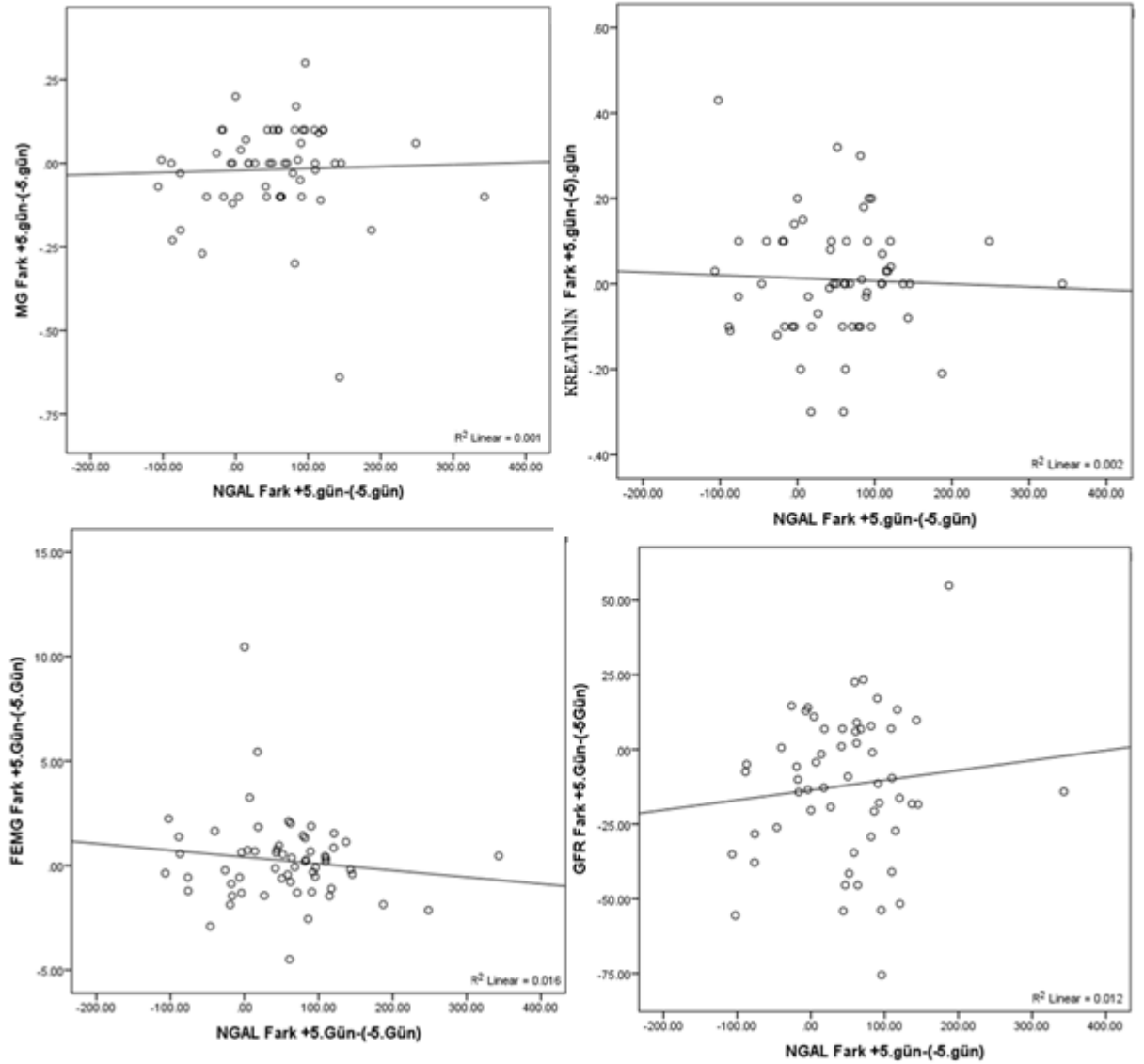
4.11. Serum teofilin düzeyi

Grup II'deki hastalar, cisplatin uygulamasından 2 saat sonraki serum teofilin düzeylerinin terapötik aralıkta (5-15 mg/L) olduğu gözlemlendi.

Tablo 6'da delta de i kenlerin NGAL de i kenlerine göre korelasyon kar ,la t,r,ma sonuçları verilmiştir. Kreatinin T₃-T₁ ile NGAL de i keni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p=0.759$) negatif yönde zayıf bir ilişki olduğu söylenir ($r=-0.040$). Mg T₃-T₁ ile NGAL de i keni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p=0.731$) pozitif yönde zayıf bir ilişki olduğu söylenir ($r=0.035$). Diğer de i kenlerinde NGAL de i kenleri ile anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlenmiştir.

Tablo 6. Delta Değişkenlerinin NGAL Değişkenine Göre Korelasyon Karşılaştırma Sonuçları,

Değişkenler	R	P
Kreatinin T ₃ -T ₁	-0.040	0.759
Mg T ₃ -T ₁	0.035	0.731
FEMG T ₃ -T ₁	-0.127	0.332
Sistatin C T ₃ -T ₁	-0.170	0.195
GFR T ₃ -T ₁	0.108	0.423



ekil 5. NGAL ile GFR, Kreatinin, Mg ve FEMG'nin korelasyon figürü

5. TARTI MA

Sisplatin birçok solid organ kanserinin tedavisinde kullanılan güçlü bir antineoplastik ajandır (1). Nefrotoksisite, sisplatinin doz kısıtlayıcı, esas yan etkisidir (5). Sisplatin ile ilgili nefrotoksisite doz bağımlıdır ve bu da doz arttıkça, dolayısıyla ilaç etkinliğini kısıtlamaktadır (7). Sisplatinle bağlı nefrotoksisite tersinir olmasına rağmen kümülatiftir ve tek doz 50-100 mg/m² ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %28-36'sinde nefrotoksisite gelişmektedir (88).

Sisplatin nefrotoksisitesinde altta yatan hücre sel mekanizma hala tam olarak bilinmemekle birlikte in vivo mekanizması oldukça karmaşıktır (4). Son yıllarda patofizyolojisinde daha çok oksidatif stres üzerinde durulmaktadır. Oksidatif stres, ROM yapımında artış ve/veya antioksidan sistem yetersizliği ile karakterize bir durumdur (40). Sisplatin nefrotoksisitesinde ROM'un önemi, 1998 yılında Baliga ve arkadaşları (89), 2000 yılında da Ueda ve arkadaşları (90) tarafından gösterilmiştir. Oksidatif stres, insanlarda konak savunma mekanizmaları, önemli bir parçası olarak normalde olmaktadır, fakat çoğu patolojik durumda aktif olmaktadır (43).

Akut böbrek hasarı, serum kreatinin seviyesinde hafif bir artış, tan anüri ve renal replasman tedavisine kadar değişen, çeşitli klinik manifestasyonlarla seyrebilen kompleks bir sendromdur (61). Böbrek yetmezliği kademeli olarak gelişmektedir ve genellikle sisplatin uygulamasından 3-5 gün sonra meydana gelmektedir (5). Bu nedenle bu çalışmada sisplatin uygulamasından 5 gün sonra ve tek doz sisplatinin uzun dönem etkisini saptayabilmek için de 20 gün sonra (bir sonraki kür öncesi) böbrek fonksiyonları değerlendirildi.

Sisplatin uygulanan hastalarda böbrek fonksiyonlar, ve elektrolitler yak,n takip edilmelidir. Mg neredeyse tamamen hücre içi katyonudur, sisplatinin kemikler ve iskelet kaslar,na olan etkisi ile Mg depolar, tedavi esnas,nda total vücut Mg dengesinin büyük bir belirleyicisi haline gelmektedir (91). Sisplatin total Mg dengesi üzerine belirgin ekilde negatif etki göstermektedir (92) ve hipomagnezemi sisplatin kemoterapisi alan hastalar,n yar,s,ndan fazlas,nda meydana gelmektedir (35). Çal, mam,zda her iki grupta da Mg de i iminin istatistiksel olarak anlaml, olmad, , görüldü ve benzer ekilde zaman içerisinde de istatistiksel olarak anlaml, hipomagnezemi geli medi. Elde etti imiz bulgu sisplatin tedavisi esnas,nda hidrasyona ek olarak uygulanan 2 gr MgSO₄ün hipomagnezemiye engellemedeki etkinli ini dü ündürmektedir. FEMg gruplara göre ve zamana göre istatistiksel olarak anlaml, farklı,k göstermemektedir.

Lajer H ve arkadaş lar, (92) sisplatin uygulanan hastalarda ayn, zamanda potasyum depleasyonu saptam, lard,r. Çal, mam,zda her iki grupta da hipopotasemi gözlenmezken, standart tedavi kolunda +20. günde potasyumda anlaml, yükselme saptanm, t,r. Elde etti imiz bulgu sisplatin tedavisi esnas,nda hidrasyona ek olarak uygulanan 20 mEq KCLün hipopotasemiye önlemedeki etkinli ini dü ündürmektedir.

Ayn, zamanda sisplatin uygulanan farelerde sisplatinin özellikle proksimal tübülü etkilemesi nedeniyle proteinüri görülebilmektedir (72). Üç kür yüksek doz sisplatin tedavisi (5 gün boyunca 40 mg/m²/gün) uygulanan 30 hasta üzerinde yap,lan bir çal, mada, her tedavi küründe proteinüri, albuminüri ve aminoasidüri gözlenmi tir (93). Benzer ekilde bizim çal, mam,zda da sisplatin uygulamas,n,n +5. gününde her iki grupta da anlaml, proteinüri gözlenmektedir. Teofilin almayan grupta ise proteinürinin daha fazla oldu u görülmektedir. Elde edilen bu sonuç teofilinin proteinürüye tamamen engellemedi i ancak daha az nefrotoksisite geli mesine ba l, olarak daha az proteinüri geli ti ini dü ündürmektedir. Benoehr ve arkadaş lar, (94) ise yapt,klar, çal, mada teofilinin proteinüri üzerinde herhangi etkisinin olmad, ,n, göstermi tir.

Anemi sisplatinin kemikili i bask,lay,c, etkilerinin bir sonucu olmakla birlikte, insan ve hayvan çal, malar,nda olu an böbrek hasar,n,n eritropoetin eksikli ine yol açt, , ve bu ekilde aneminin derinle mesine yol açt, , bildirilmi tir (53). Çal, mam,zda her iki

grupta da +20. günde istatistiksel olarak anlamlı, anemi görülmektedir. Ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Akut böbrek hasarı, erken belirlenmesi, uygun bir şekilde müdahale edilmesine ve progresyonun önlenmesine olanak sağlar; ancak hayvan modelleri ve insan çalışmaları, terapötik müdahale penceresinin dar olduğunu göstermiştir (61). Chertow ve arkadaşları, (95) serum kreatinin düzeyinde >0.3 mg/dl artış, mortalite ile bağlantılı bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde böbrek hasarı, saptanma zamanı ile mortalite arasında da direkt bir korelasyon vardır (61). Ancak serum kreatinin konsantrasyonu, GFR'de yaklaşık %50 kadar bir düşme sonrasında ancak artış göstermektedir (61). Aynı zamanda kreatinin üretimi, vücuttaki kas kitlesinden ve diyetten etkilenmektedir. Glomerülden filtre edilmekte ve renal tübüllerden de sekrete edilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı, serum kreatininini GFR'nin belirlenmesinde iyi bir belirteç olmadıkça, göstermektedir (96). Çalışmamızda da benzer şekilde sisplatin tedavisi uygulanan tüm hastalarda GFR istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermesine rağmen kreatinin, aksine her iki grupta +2. saatte istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermektedir. Kreatininin, GFR'deki anlamlı düşüşü iyi bir şekilde yansıtmadığı ve akut böbrek hasarı, tayininde iyi bir biyobelirteç olmadıkça, düşündürmektedir.

Bu nedenle araştırmacılar akut renal hasarı, erken dönemde gösterecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışmaya başlamışlardır. Klinik kullanımda, tanı, erken dönemde koyabilecek, komplikasyonlar, ve olumsuz sonuçları ön görebilecek, tedaviyi yönlendirebilecek şekilde hastaları risk kategorilerine ayıran biyobelirteçlere her zaman ihtiyaç vardır (97). Bu konuda idrar NGAL ve serum sistatin C'nin rutin kullanımda yerini alması, akut böbrek hasarı, erken dönemde belirlenmesinde, komplikasyonların önlenmesinde, morbidite ve mortalitenin azaltılmasında ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde önemli ölçüde katkı sağlayacaktır, düşünülmektedir.

Akut böbrek hasarı, NGAL yanıtı oldukça hızlıdır. Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda renal arter oklüzyonundan 2 saat içinde idrarda NGAL saptanabilmektedir (98,99). Mishra ve arkadaşları, öncelikle deneysel çalışmalarda (60,100) sonrasında da klinik çalışmalarda (101) NGAL'ı akut böbrek hasarı, erken biyobelirteci olarak göstermiştir. Hem serum hem de idrar NGAL'ı akut böbrek hasarı, güvenilir

belirleyicileridir (101). Ancak idrar NGAL, lokal böbrek hasarını, muhtemelen daha iyi yansıtmakla birlikte invazif olmayan bir yöntem olması itibarıyla sık kan örnekleme ihtiyacını azaltmaktadır (68).

NGAL erken tanı, belirteci olması, yanında hastalıkların ciddiyetini öngörmede, terapötik moniterizasyon ve klinik sonuçların tahmin edilmesinde de umut verici bir biyobelirteç olarak bulunmuştur (68). Yang ve arkadaşları, (102) yaptıkları bir çalışmada, idrar NGAL'ın hastane içi mortalitenin ve kalıcı renal fonksiyon kaybını başlıca bir belirleyicisi olarak tanımlamışlardır. Aynı çalışmada renal fonksiyon kaybını belirlemede cutoff değeri 298,28 ng/ml ve sensitivitesi %88,2, spesifitesi ise %81 olarak saptanmıştır.

Bennett ve arkadaşları (103) kardiyopulmoner bypass uygulanan 196 çocukta yaptıkları bir çalışmada postoperatif 2. saatte idrar NGAL düzeyi 15 kat, 4. ve 6. saatte ise 25 kat kadar artmış, gösterilmiştir. 2. saatteki idrar NGAL düzeyi için cut off değeri 100 g/L olarak belirlenmiştir. Akut böbrek hasarını belirlemede %82 sensitivite ve %90 spesifite saptanmıştır. Aynı zamanda renal replasman tedavi ihtiyacını, hastane kalış süresini ve mortaliteyi tahmin etmiştir. Nicholas ve arkadaşları (104) acil servise başvuran 635 yeti kin hastada yaptıkları bir çalışmada, tek sefer ölçülen idrar NGAL'ın akut böbrek hasarını tanımlamada %90 sensitiviteye ve %99 spesifiteye sahip olduğunu gösterilmiştir. Zapitelli ve arkadaşları, (105) mekanik ventilasyonda takip edilen 140 hastada yaptıkları çalışmada, idrar NGAL'ın serum kreatinin seviyeleri %50 artmış olanlardan 2 gün daha erken ve 6 kattan daha fazla artmış olduğunu göstermiştir. İdrar NGAL düzeyleri akut böbrek hasarının ciddiyeti ile korele olduğunu gözlenmiştir. Yapılan bu çalışmalarla benzer şekilde, yaptığımız çalışmada da idrar NGAL, her iki grupta da sisplatin uygulanmasını +2. saatinde istatistiksel olarak anlamlı artı göstermektedir.

Yapılan bir çok çalışmada bir diğer akut böbrek hasarında erken biyobelirteç olan sistatin C'nin GFR tayininde serum kreatinininden çok daha sensitif ve spesifik olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda vücut kas kitlesinden ve diyetten etkilenmemesi, glomerülden serbestçe filtre olması, ve proksimal tübülden reabsorbe edilmesi sistatin C'yi ideal bir endojen belirteç yapmaktadır (14,65,106,107). Ancak çalışmamızda sisplatin uygulamasını +2. saatinde sistatin C, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermektedir. Sisplatin uygulamasını +2. saatinde idrar NGAL artışı, GFR'deki

dü ü ü desteklerken, sistatin C ve serum kreatinin düzeylerinin benzer ekilde artmamas, aksine azalmas,, akut böbrek hasar,n,n saptanmas,nda iyi birer biyobelirteç olmad, , sonucunu dü ündürmektedir.

Klinik pratikte sisplatin nefrotoksisitesinden, öncelikle hidrasyon/diürez yoluyla a ,r, sisplatin maruziyetini azaltarak, kreatinin klirensi yak,ndan izlenerek ve renal fonksiyon bozulmaya ba lad, , anda sisplatin dozunu azaltarak korunma sa lanmaktadır (108,109). Ancak tek kür sisplatin bazl, kemoterapi uygulanan hastalarda hidrasyon ve ozmotik diürez gibi geleneksel yöntemlerin nefrotoksisiteyi beirgin azaltmada yetersiz kald, , gösterilmi tir (94).

Sisplatin nefrotoksisitesini engellemek için ilk giri im mannitol ile diürezdir. Mannitol ozmotik diürez tetikler, sisplatin eliminasyon h,z,n, art,r,r ve idrarda sisplatin konsantrasyonunu azalt,r. Mannitol diürezinin koruyucu etkinli ini ara t,ran ilk çal, ma 1977 y,l,nda yay,nlanm, t,r ve köpeklerde sisplatin böbreklerde olu turdu u hasar, azaltt, , gösterilmi tir, benzer sonuçlar insan çal, malar,nda da saptanm, t,r (110, 111,112). Ancak mannitolün etkinli i konusunda tam bir uzla ma söz konusu de ildir. Salin, salin+furosemid ve salin+mannitol alan hasaarda yap,lan bir çal, mada sain ve salin+furosemid uygulamas,n,n her ikisi de sisplatin nefrotoksisitesine kar , koruyucu oldu u gösterilmi tir. Dahas, mannitolün sisplatin nefrotoksisitesine katk,da bulunabilece i de belirtilmi tir (36). Benzer ekilde yüksek dozlarda furosemid uygulamas,n,n da sisplatin nefrotoksisitesini art,rabilece i belirtilmi tir (113). Tek kür sisplatin bazl, kemoterapi alan hastalarda tek ba ,na hidrasyon ve osmotik diürezin GFR dü ü ünü engellemede yeterli olmad, , görülmü tür (94). Ancak kan,tlanm, çok merkezli bir veri olmad, , için sisplatin uygulanmas, planlanan hastalarda hidrasyon, mannitol ve furosemid kombinasyon tedavisi merkezimizde de rutin olarak uygulanmaktadır. Bu da bilim insanlar,n, nefroprotektif etkinli i olan ba ka ajanlar, ara t,rmaya yöneltmi tir.

1994 y,l,nda 39 hasta üzerinde yap,lan bir çal, mada kontrast madde verilmesinden 45 dk önce intravenöz teofilin uygulanan hastalar,n GFRøleri inülin klirensi ve paraamihippürik asit klirensi ile hesaplanm, . Sonuç olarak kontrast madde nefropatisinde adenozinin major rol oynad, , ve teofilinin renal fonksiyon azalmas,n, engelledi i gösterilmi (114). Bilgilerimize göre bu çal, ma kontrast nefropatisinde

teofilinin nefroprotektif etkisi inceleyen ilk çal, mad,r. Daha sonra benzer ekilde kontrast madde nefropatisinde teofilinin nefroprotektif etkisi birçok klinik çal, mayla da teyit edilmi tir (115,116,117,118).

Adenozin sisplatinin neden oldu u renal hemodinamik de i iklikle ili kili bir moleküldür (76). skemi sonras, (77) veya ilaca ba l, böbrek hasar, sonras,nda (78) doku adenozin konsantrasyonlar,n,n yükseldi i birçok deneysel ara t,rmada gösterilmi tir. Adenozin antagonisti olan teofilinin, sisplatin nefrotoksisitesindeki koruyucu etkinli i öncelikle ratlarda yap,lan çal, malarla gösterilmi tir (76). Benoehr ve arkadaş lar,n,n (94) sisplatin bazl, kemoterapi alan insanlarda teofilinin böbrek koruyucu etkisini gösteren ilk çal, mad,r. Ancak bizim çal, mam,zdan farklı olarak her bir hastada kreatin klirensi inülin klirensi kullan,larak hesaplanm, t,r. Bizim çal, mam,z ise daha fazla say,da hasta ile yap,ld, ve idrar NGAL ve serum sistatin C gibi akut böbrek hasar,n, gösteren iki erken biyobelirteç kullan,ld,. kinci kür almadan önce de hastalar tekrar tetkik edilerek, sisplatin nefrotoksisitesinin ve teofilinin uzun dönem etkisi de erlendirildi. Çal, mam,zda idrar NGAL, sisplatin uygulamas,n,n +2. saatinde her iki grupta da anlaml, art, göstermektedir. Gruplar aras,nda ise istatistiksel olarak anlaml, fark görülmemektedir. Grup*zaman etkisine göre ise sisplatin uygulamas,n,n +2. saatinde, teofilin almayan grupta, teofilin alan gruba göre idrar NGAL, istatistiksel olarak anlaml, art, göstermektedir. Ancak GFR dü ü ü her iki grupta da benzerdir.

Son y,llarda ise teofilin kulan,m,n,n herhangi bir böbrek koruyucu etkisinin olmad, ,n, gösteren çal, malar da mevcuttur. rançda Mousavi ve ark (119) 76 hasta üzerinde yapt, , prospektif randomize çift kör ve plasebo kontrollü bir çal, mada aminofilin ve teofilinin sisplatin nefrotoksisitesine kar , koruyucu bir etkisinin olmad, , gösterilmi tir. Ancak bu çal, mada böbrek fonksiyonlar,, sisplatin uygulanmas,ndan bir gün önce ve 5 gün sonra olmak üzere sadece serum BUN ve kreatininin düzeylerine bak,larak de erlendirilmi tir. Kreatinin, akut böbrek hasar,n, saptamada iyi bir biyobelirteç olmad, , için, teofilin nefroprotektif etkinli inin bulunmad, ,n, söylemek bu çal, mayla mümkün de ildir. Bhat ve arkadaş lar, (120) artm, oksidatif stres ve A1 reseptör aktivitesi ile sisplatin nefrotoksisitesi aras,nda ili kili bulmu tur. Bu çal, mada ratlar sisplatin ve A1 reseptör antagonistlerinden aminofilin, teofilin, kafein veya 8-siklopentil-1,3-dipropilksantin ile tedavi edilmi tir. Sisplatin tedavisi BUN, kreatinin ve idrar ç,k, ,n, art,rm, ve artm, oksidatif stres renal malondialdehit ile ölçülmü tür.

Sisplatin aynı zamanda A1 reseptör ekspresyonunu artırır, ancak hiçbir antagonist sisplatinin nefrotoksik etkisini veya ilikili olan oksidatif stresi azaltmaz, gözlenmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da böbrek fonksiyonları, BUN ve kreatinin ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda teofilin tedavisi sisplatin uygulamasından 5 gün önce başlamak üzere 10 gün uygulanmaktadır. Her iki grupta da sisplatinin etkisi ile GFR benzer şekilde düşmektedir. Serum kreatinin ve sistatin C düzeyi, GFR'deki bu düşüşü yansıtmamaktadır. Diğer NGAL düzeyi ise sisplatin uygulamasından 2 saat sonra her iki grupta da artmış, göstermekle birlikte teofilin almayan grupta daha fazla artış görülmektedir. Benzer şekilde sisplatin uygulamasından 5 gün sonra idrardaki protein düzeyinin de teofilin almayan grupta daha fazla olduğunu görülmektedir. Teofilin alan grupta sisplatinin daha az nefrotoksik etki yaptığı düşünülmekle birlikte teofilin böbrekleri tamamen korumamaktadır. Bu bulgular teofilin tedavi süresinin yetersiz olabileceğini, sisplatin tedavisi alınmayan hastalarda daha uzun süreli teofilin tedavisi verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Teofilinin uzun süreli uygulanması, böbrek fonksiyonları olan etkisinin de değerlendirilmesi için ise daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sisplatine bağlı böbrek hasarının önlenmesi oldukça önemlidir. Bu sayede akut böbrek yetmezliği ilikili morbidite ve mortalite azalacak, hastaların hastanede yatış süreleri kısalmak ve tedavi maliyeti düşecektir. Aynı zamanda sisplatine karşı böbrekleri koruyan bir ajanın rutin kullanılmaması, etkili bir ilaç olan sisplatinin, tekrarlayan kürlerde doz azaltılmadan ve daha yüksek dozda kullanılabilmesine olanak sağlayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Langerak AD, Dreisbach LP. Chemotherapy Regimens and Cancer Care. Landes Bioscience; Georgetown, Texas:2001.
2. Curran WF. New chemotherapeutic agents: update of major chemoradiation trials in solid tumors. *Oncology* 63 Suppl 2002;2:29-38
3. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat.Rev.Drug Discov.*2005;4:301-320.
4. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008;73:994-1007.
5. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:460-4.
6. 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.p.29-70.
7. Hanigan MH, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther.*2003;1:47-61.
8. 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:F700-8.
9. Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int* 1999;56:1295-1298.
10. Vincent HK, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity induced oxidant stress in humans. *Int J Obes.* 2006; 30: 400-418.
11. 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.

12. Badary OA, Abdel-Maksoud S, Ahmed WA, et al. Naringenin attenuates cisplatin nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2005;76:2125-35.
13. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Diagnostic approach to alterations in kidney function and structure* 2012;Chapter 2.5:33-36.
14. 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;40:1921-1926.
15. Jung K, Jung M. Cystatin C: A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron*.1995;70:370-371.
16. Osswald H. Adenosine and renal function. *Regulatory Function of Adenosine*. Springer US, 1983.399-415.
17. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* 1965;205:698-699
18. Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. *Nature* 1969;222:385-386.
19. Kelland L. The resurgence of platinum based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 573-584.
20. Page R, Matus RE, Leifer CE, Loar A. Cisplatin, a new antineoplastic drug in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1985;186:288-290.
21. Chabner BA, Bertino J, Cleary J, Ortiz T, Lane A, Supko JG, Ryan D. Cytotoxic agents. In. *Goodman& Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th ed. LL Brunton, BA Chabner, BC Knollmann (eds). McGraw-Hill, New York;2011:1677-1730.
22. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review. *Br J Cancer* 1993;67:1171-1176.

23. 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;99:14298-14302.
24. 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:F505-F511.
25. Lin X, Okuda T, Holzer A, Holzer A, Howell SB. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Pharmacol* 2002;62:1154-1159.
26. Cohen SM, Lippard SJ. Cisplatin: from DNA damage to cancer chemotherapy. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001;67:93-130.
27. 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.
28. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Kohler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2478-2480.
29. 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.
30. 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:C1466-C1475.
31. 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, pp.445-482.

32. Townsend DM, Deng M, Zhang L, apus G, Hanigan MH. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14:1-10.
33. 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.
34. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin and ormaplatin. *Gynecol Oncol* 1993;50:147-58.
35. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: A review. *Am.J.Med.Sci.*2007;334:115-124.
36. Santoso JT, Lucci JA 3rd, Coleman RI, et al. Saline, mannitol and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52:13-18.
37. Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib.Nephrol.*2005;148:107-121.
38. Santos NA, Catao CS, Marrtins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state imbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol* 2007;81:495-504.
39. 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):1233-1250.
40. Liochev SI, Fridovich I. The role of O⁻ in the production of HO[•]: in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 29633.
41. Freeman Ba, Crapo JD. Biology of disease, Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412626.

42. Davis CA, Nick HS, Agarwal A. Manganese superoxide dismutase attenuates cisplatin-induced renal injury: importance of superoxide. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2683-2690.
43. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant*.2003;18:1272-1280.
44. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103-11.
45. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, et al. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 356-361.
46. Ramesh G, Reeves WB. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor α . *Kidney Int* 2004;65:490-9.
47. 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.
48. Ramesh G, Reeves WB. TNF- α mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002;110:835-842.
49. Yamate J, Sato K, Ide M, et al. 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: 322-333.
50. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999;25:47-58.
51. 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: 344-346.

52. 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: 208-236.
53. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 1650-1659.
54. Dumas M, de Gislain C, d'Athis P, et al. Influence of hydration on ultrafilterable platinum kinetics and kidney function in patients treated with cisdiamminedichloroplatinum(II). *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 278-282
55. Daley-Yates PT, McBrien DC. A study of the protective effect of chloride salts on cisplatin nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 2363-2369.
56. Fouad AA, Morsy MA, Gomaa W. Protective effect of carnosine against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008;25:292-297.
57. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality initiative workgroup. 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. *Crit Care* 2004;8:R204-212.
58. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31-36.
59. Lameire N, Van BW, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-430.
60. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2534-2543.
61. Malyszko J. Biomarkers of Acute Kidney Injury in Different Clinical Settings: A Time to Change the Paradigm. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:368-383.

62. Kim KE, Onesti G, Ramirez O, Brest AN. Creatinine clearance in renal disease. A reappraisal. *Br Med J.*1969;4:11.
63. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38.1:20-27.
64. Westhuyzen J: Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Ann Clin Lab Sci* 2006;36:387-394.
65. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-318.
66. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol.*2004;62:344-350
67. 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;1:200-208.
68. 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;42:141-150.
69. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997;45:17-23.
70. 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;75:285-294.
71. Katzung BG. Methylxanthine Drugs. *Basic & Clinical Pharmacology* 2004; Chapter 20:325-327.
72. Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Model M, Dikman S. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8:356-357.

73. Togna GI, Togna AR, Franconi M, Caprino L. Cisplatin triggers platelet activation. *Thromb Res* 2000;99:503-509.
74. Khan AH, Sattar MA, Abdulah NA, Johns EJ. Influence of cisplatin-induced renal failure on the alpha(1)-adrenoceptor subtype causing vasoconstriction in the kidney of the rat. *Eur J Pharmacol* 2007;569:110-118.
75. Sánchez-González, Penélope D., et al. "An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity." *Critical reviews in toxicology* 2011;41:803-821.
76. Heidemann HT, Müller S, Mertins L, Stepan G, Hoffmann K, Ohnhaus EE. Effect of aminophylline on cisplatin nephrotoxicity in the rat. *British Journal of pharmacology* 1989;97.2:313-318.
77. Schnermann J, Osswald H, Hermle M. Inhibitory effect of methylxanthines on feedback control of glomerular filtration rate in the rat kidney. *Pflügers Archiv* 1977;369.1:39-48.
78. Arend LJ, Thompson CL, Brandt MA, Spielman WS. Elevation of internal adenosine by maleic acid decreases GFR and renin release. *Kidney Int* 1986;30:656-661.
79. Modlinger PS, Welch WJ. Adenosine A1 receptor antagonists and the kidney. *Current opinion in nephrology and hypertension* 2003;12.5:497-502.
80. Welch WJ. Adenosine A 1 receptor antagonists in the kidney: effects in fluid-retaining disorders. *Current opinion in pharmacology* 2002;2.2:165-170.
81. Osswald H. Renal effects of adenosine and their inhibition by theophylline in dogs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1975;288:79-86.
82. Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res* 1978;43:465-469.

83. Osswald H, Mühlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: An element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int* 1991;39.32:128-131.
84. Osswald H, Mühlbauer B, Vallon V. Adenosine and tubuloglomerular feedback. *Blood Purif* 1997;15:243-257.
85. Osswald H, Vallon V. Tubuloglomerular feedback and its role in acute renal failure. In: *Critical Care Nephrology*, edited by Ronco C, Bellomo R, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 1998;613-622.
86. Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 5 α -nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest* 2000;106:289-298.
87. Sun D, Samuelson LC, Yang T, Huang y, Paliege A, Saunders T, Briggs J, Schnermann J. Mediation of tubuloglomerular feedback by adenosine: Evidence from mice lacking adenosine 1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:9983-9988.
88. Lebwahl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an uptake. *European Journal of Cancer* 1998;34:1522-1534.
89. Baiga R, Zhang Z, Baliga M, Ueda N, Shah SV. In vitro and in vivo evidence suggesting a role for iron in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 1998;53:394-401.
90. Ueda N, Kaushal GP, Shah SV. Apoptotic mechanisms in acute renal failure. *Am J Med* 2000;108:403-415.
91. Elin RJ. Assessment of magnesium status. *Clin Chem* 1987;33(11):1965-1970.
92. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Christensen S, Jonassen Ten, Daugaard G. Magnesium and potassium homeostasis during cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;55:231-236.

93. Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leyssac PP. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clinical Pharmacology&Therapeutics* 1988;44(2):164-172.
94. 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;16:452-458.
95. Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-3370.
96. 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.
97. Altekin E, Kenesar, Y. Potansiyel tan,sal bir belirteç olarak nötrofil jelatinaz ili kili lipokalin. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013;11.1:37-41.
98. Chiao H, Kohda Y, McLeroy P, Craig L, Housini I, Star RA. -Melanocyte-stimulating hormone protects against renal injury after ischemia in mice and rats. *J Clin Invest* 1997;99:1165-1172.
99. Rabb H, Ramirez G, Saba SR, Reynolds D, Xu J, Flavell R, Antonia S. Renal ischemic-reperfusion injury in L-selectin-deficient mice. *Am J Physiol* 1996;271:408-413.
100. Mishra J, Mori K, Ma Q. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;24:307-315.
101. Mishra J, Dent C, Tarabishi R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.

102. Yang HN, Boo CS, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury. *Am J Nephrol* 2010;31:501-509.
103. Bennett M, Dent CL, Ma Q. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-673.
104. Nicholas TL, O'Rourke MJ, Yang J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosis acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-819.
105. Zapitelli M, Washburn K, Arikian AA. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R84.
106. Randers E, Kristensen JH, Erlendsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:585-592.
107. Randers E, Erlendsen EJ, Pederson OL, Hasling C, Danielsen H. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000;54:203-209.
108. 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;61:903-909.
109. 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;54:289-296.
110. Gonzales-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS. The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 1977;39:1362-1371.

111. 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;39:1372-1381.
112. 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;63:13-16.
113. 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;5:1393-1399.
114. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier L, Bohle A, Risler T, Osswald H. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994;45:1425-1431.
115. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, Schweigart U, Lutlisky L, Valina C, Seyfarth M, Schömig A, Classen M. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *The American Journal of Cardiology* 2003;91:1157-1162.
116. Katholi R, Taylo GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD, katholi CR, Moses HW, Mishkel GJ, Lucore CL. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995;195:17-22.
117. Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *Journal of Nephrology* 1998;11:151-156.
118. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Müller C, Oswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1146-1149.

119. Mousavi SSB, Zadeh MH, Shahbazian H, Khanzadeh A, Hayati Fatemeh H, Ghorbani A, Khadijeh G, Valavi E, Motemednia F, Mousavi MB. The protective effect of theophylline in cisplatin nephrotoxicity. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25.2:333-337.
120. Bhat SG, Mishra S, Mei Y, Nie Z, Whitworth CA, Rybak LP, Ramkumar V. Cisplatin up-regulates the adenosine A1 receptor in the rat kidney. *Eur J Pharmacol* 2002;442:251-264.

T.C.
ERC YES ÜN VERS TES
TIP FAKÜLTES DEKANLI İA

Dr. Lütfiye Derya KARADEM Rø ait øSisplatine Ba l, Böbrek Hasar,n,n Erken Tespiti ve Teofilin Kullan,m,n,n Koruyucu Etkinli iö adl, çal, ma, jürimiz taraf,ndan ç Hastal,klar, Anabilim Dal,nda T,pta Uzmanl,k Tezi olarak kabul edilmi tir.

Tarih:...../...../2015

mza

Ba kan :

Üye :

Üye :