



Kanser Kemoterapisi ve Böbrek

Mehmet Ali Erkurt*, İrfan Kuku**, Emin Kaya**, İsmet Aydoğdu***

*Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü, Konya

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Malatya

***Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Kanser ilaçlarının tipine ve dozuna bağlı olarak serum kreatininin hafif yükselmesinden son dönem böbrek yetmezliğine kadar ciddi boyutta böbrek bozukluğu görülebilmektedir. Kemoterapi öncesi sağlanacak yeterli hidrasyonla nefrotoksisite büyük ölçüde önlenir. Kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi ile hastaların mortalite ve morbidite oranı azaltılabilir. Bu derlemede kemoterapiye bağlı böbrek bozukluğunu ve nefrotoksisitesi en sık gözlenen kanser ilaçlarının nefrotoksik etki mekanizmalarını değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kemoterapi, Nefrotoksisite, Mortalite

Cancer Chemotherapy and Kidney

The nephrotoxicity of cancer chemotherapy varies from mild serum creatinine level elevation to end stage kidney failure depending on the type and dosage of the drug. Saline-based hydration confer protection against chemotherapy-induced nephrotoxicity. The mortality and morbidity rates can be decreased by preventing the chemotherapy-induced nephrotoxicity. In this compilation, we aimed evaluating the mechanisms of chemotherapy induced nephrotoxicity of the most frequently observed cancer drugs and kidney disorder depending on chemotherapy.

Key Words: Cancer, Chemotherapy, Nephrotoxicity, Mortality

Kanser kemoterapisinin esası; hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir. Ancak antineoplastik ilaçların kanser hücrelerine karşı olan selektiflikleri, antibiyotiklerin bakteri hücrelerine karşı olan selektifliklerinden daha azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücreleri arasında kalitatif bakımdan fazla fark yoktur; mevcut fark daha çok kantitatif yöndedir. Antineoplastik ilaçlar vücutta patolojik biçimde çoğalmakta olan kanser hücrelerini yok ettikleri gibi, hızlı biçimde çoğalmakta olan normal hücreleri de yok ederler. Bu nedenle çoğu kanser ilacının normal hücre ve kan dokusu üzerine de yan etkileri vardır.¹ Böbrek hücrelerinin bölünme hızı yüksek olmamasına rağmen, yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle toksik zedelenmeye oldukça duyarlıdır.² Sitotoksik ilaçlara bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir.¹ Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar ve antrasiklinler en sık nefrotoksisiteye neden olan ilaçların başındadır. Sisplatin, siklofosfamid ve yüksek doz sitozin arabinozidin nefrotoksik etkileri bilinmektedir. Kanser ilaçlarının nefrotoksik etkisi; serum elektrolit dengesizliği, serum kreatinin artışı, glomerül filtrasyon hızının (GFH) azalması ve kalıcı böbrek yetmezliğine kadar ciddi boyutta olabilir.³

Kemoterapi alan hastalarda nefrotoksisite derecesi DOQI (dialysis outcome quality index) sınıflamasına göre değerlendirilmektedir.⁴ (Tablo 1)

Kanser hastalarında antineoplastik kemoterapinin gelişmesi ve destek tedavisi ile mortalite ve morbidite oranları önemli ölçüde azalmıştır. Ancak yüksek doz sitotoksik ilaçların kullanılması ve kanser hastalarının daha uzun süre yaşaması ilaçların yan etkilerini de artırmıştır.⁵ Antineoplastik ilaçların toksik bileşiklerinin nötralize edilmesi ve hidrasyon gibi destekleyici tedavilerle böbrek toksisitesi önlenir.³ Kemoterapi ilaçları böbrekte başlıca proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere nefronun üç ana bölümünde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olur.⁶ Glomerül fonksiyon bozukluğuna bağlı GFH'nda azalma, serum kreatinin ve idrar protein/kreatin oranında artma görülür. Proksimal tübül fonksiyon bozukluğuna bağlı ise idrar sodyumunda artma; serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfat seviyesinde azalma izlenir. Distal tübül fonksiyon bozukluğunda idrar pH'ı ve ozmolalitesi artar.^{7,8} Kanser hastalarında uygulanan kemoterapi ilaçlarının özelliklerine göre glomerül fonksiyonlarının yanında tübül fonksiyonlarının da bozulduğu bilinmektedir.

Antineoplastik ilaçlar başlıca; glomerülü oluşturan endotelial hücreler, podositler, mezenşimal hücreler ve

glomerül bazal membranına hasar verir. Endotelial hücreler ve podositler glomerül bazal membranının yüksek negatif yükünden sorumlu olan siyaloglikoproteinden zengindir. Bu hücrelerin hasarı sonucunda glomerül bazal membranın negatif elektrik yükü bozulur. Ayrıca bazı kemoterapi ilaçları glomerüler podositlerin yerinden ayrılmasına neden olur. Podositlerin ayrılması ile glomerül bazal membran bariyerinin boyutu değişir. Glomerüler bazal membranın negatif elektrik yükünün ve bariyer boyutunun değişmesi sonucunda glomerüler bazal membran geçirgenliği değişir. Buna bağlı olarak idrarda protein atılımı artar ve GFH düşmeye başlar.⁹⁻¹¹ Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda doksorubisinin glomerüler hasarlanmaya neden olduğu bulunmuştur.¹² Harmon ve ark. kemoterapiden sonraki 6 ile 12 aylar arasında sisplatine bağlı glomerülopati (glomerülosklerozis) rapor etmişlerdir.¹³ Nitrozüreler doza bağımlı olarak kronik interstisyel nefrit ve glomerüloskleroz tarzı tutulum ile kronik böbrek yetmezliği yapabilirler. Mitomisin C alan hastalarda da doza bağımlı olarak proteinüri ve renal yetmezlik tespit edilmiştir.¹⁴

Tablo 1. Kemoterapiye bağlı nefrotoksitenin DOQI' e göre (dialysis outcome quality index) sınıflaması.

Evre	Tanım	GFH (mL/dk/1.73 m ²)
1	Böbrek hasarı (Normal veya artmış GFH ile birlikte)	≥90
2	Hafif GFH azalması	60-89
3	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
4	Ağır GFH azalması	15-29
5	Böbrek yetmezliği (veya diyaliz)	<15

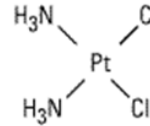
Bazı çalışmalarda kanserin kendisinde böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmektedir. Kanserli vakalardaki böbrek hasarından immün komplekslerin sorumlu olduğu ve bunların glomerüllerde depolanmasının doku hasarına neden olduğu rapor edilmiştir. Glomerüler hastalıkların en sık eşlik ettiği kanser türleri akciğer, gastrointestinal sistem tümörleri, lenfoma ve lösemilerdir. Karsinomalarda membranöz glomerülofrit, lenfomalarda da minimal değişiklik hastalığının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Kanser hastalarında nefrotoksisite için risk faktörleri; bu hastaların çoğunun yaşlı olması, öncesinde renal hastalık, hipovolemi, kombine kemoterapi almaları, tedavi sırasında nefrotoksik ajanlarla kombinasyon, hastaların evaluasyon sırasında radyokontrast maddeye maruz kalmalarıdır.^{1,15,16}

Akut böbrek yetmezliği gelişmesi antineoplastik kemoterapi alan hastalarda sık görülen bir olaydır. Kemoterapinin tübüller üzerine direk toksik etkisi yada

glomerüllerde harabiyete yol açması sonucu oluşur. Tek doz sisplatin sonrasında bile akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir.¹⁷ Bir çalışmada ilk tedavi küründen sonra %25-35 oranında akut tübüler nekroz geliştiği ve doza bağımlı oluşan kümülatif renal yetmezlik oranının ise %20-25 olduğu rapor edilmiştir.¹⁸ Metotreksat ve doksorubisin proksimal tübül hücrelerinde birikerek akut tübüler nekroza neden olabilmektedir.³ Nefrotoksitesi iyi bilinen bazı ilaçların etki mekanizması aşağıda belirtilmiştir.

SISPLATİN

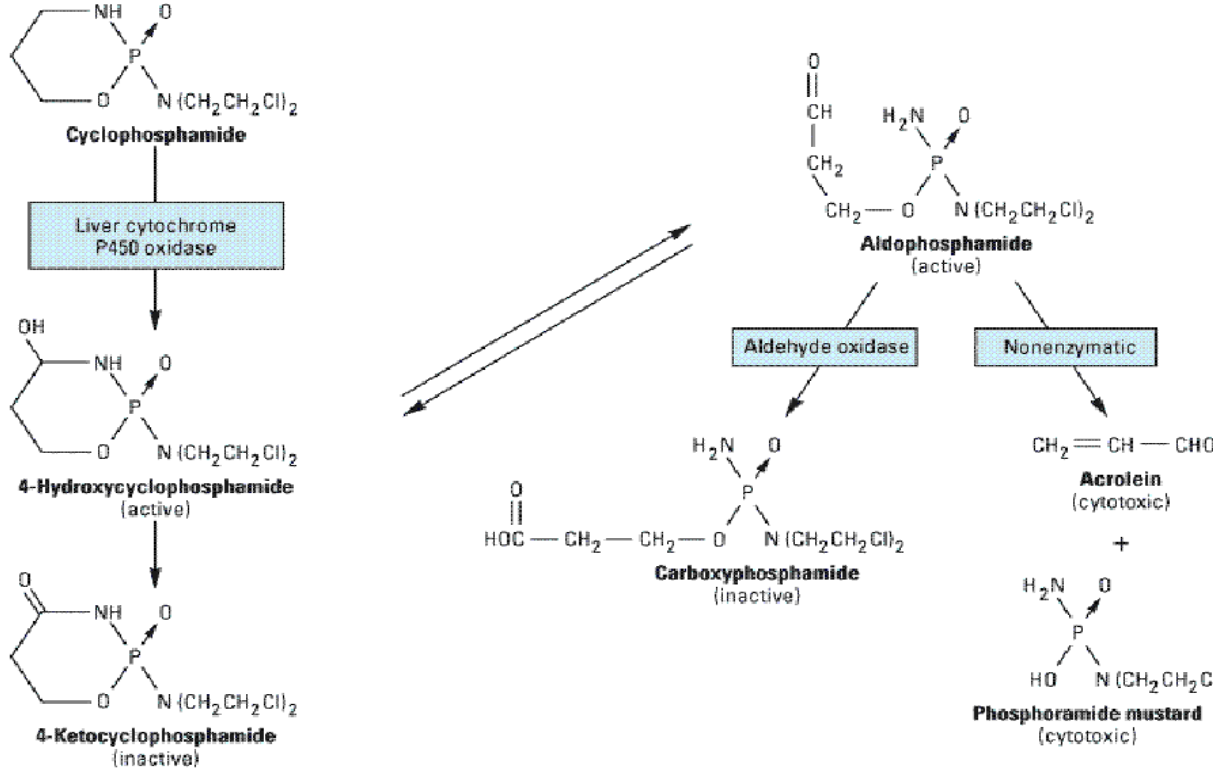
Sisplatin (cis-diamindikloroplatinum, CDDP) DNA çift zincirlerine zincir arası ve zincir içi çapraz bağlanır. Bu nedenle etki mekanizması bifonksiyonel alkilleyici ilaçlara benzer. DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozar. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır.^{18,19} (Şekil 1)



Şekil 1. Sisplatinin moleküler yapısı.¹⁹

Akciğer, over, testis, mesane, baş-boyun kanserleri gibi solid tümörlerde ve refrakter lenfoma gibi hematolojik malignansilerde kullanılan geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçtır.²⁰

Sisplatinin nefrotoksik etkisinden metaboliti sorumludur. Sisplatinin üç boyutlu moleküler yapısı toksik potansiyelini belirler. Cis ve trans dikloridamin platinin, her ikisinin de renal platin konsantrasyon miktarları birbirine yakın olmasına rağmen trans izomeri nefrotoksisiteye yol açmaz. Nefrotoksik etki oluşumunda bu moleküllerin geometrik yapısı, platin atomunun varlığından daha kritik bir rol oynamaktadır.²¹ Sisplatinin biyotransformasyonu da böbrek hasarında rol oynar. İn vitro koşullarda kompleksin klor ligandları sulu ortamda değişme eğilimindedir. Sisplatin in vivo koşullarda ekstrasellüler sıvı içerisinde nötral kompleks halde bulunur. Ekstrasellüler sıvıdaki klor konsantrasyonunun yüksek olması kompleksin hidrolizini engeller. Klorün intrasellüler konsantrasyonunun oldukça düşük olması su molekülleri tarafından klorün yer değiştirmesini kolaylaştırarak kompleksin hidrate ve hidroksile edilmesine neden olur. Sisplatinin hidrasyonu sonucunda monokloromonoakuadiaminplatin veya diakuodieminplatin açığa çıkar. Bu ajanlar nükleer materyallerin temeli olan pürin ve pirimidini alkiler.²² Sisplatinin nefrotoksitesinin bir başka açıklaması ise; reaktif metabolitlerinin doku makromoleküllerine kovalent bağlarla bağlanmasıdır. Nefrotoksik etkiler ayrıca ağır metallerin sülfidril gruplarına bağlanması sonucunda olur. Ratlarda renal fonksiyonların azalmasından önce renal korteks hücrelerindeki



Şekil 2. Siklofosfamidin moleküler yapısı ve metabolizması.¹⁹

mitokondri ve sitozol içerisinde (platinin hücre içinde en yüksek konsantrasyonda bulunduğu bölgeler) sülfidril gruplarının azaldığı gösterilmiştir.^{23,24}

Sisplatinin klinik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi nefrotoksitesidir.²⁵ Böbrek tutulumunun erken safhalarında histolojik olarak özellikle distal ve toplayıcı tübülleri etkileyen, tübüllerde dilatasyon ve tortu oluşumu ile giden fokal akut tübül nekroz oluşur. Proksimal tübüllerde ise özellikle S3 segmentinde doza bağımlı nefrotoksite görülür.²⁶ Tek doz sisplatin sonrası akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir.²⁷ Doğal ilaç (%30) ve metabolitleri üriner yolla atılır. Sisplatin uygulamasından sonra erken dönemde tübül disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bir çalışmada ilk tedavi küründen sonra %25-35 akut tübül nekroz geliştiği ve doza bağımlı kümülatif renal yetmezlik oranının %20-25 olduğu bildirilmiştir. Sisplatin kullanımı sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği idrar konsantrasyon yeteneğinin erkenden bozulmasına bağlı non-oligüriktir.¹⁸ Bir çalışmada 4 saatin üzerinde ve 20 mg/m² dozunda sisplatin alan hastalarda başlangıçta filtrasyon fraksiyonu artmış, sonradan renal vasküler direnç artışına bağlı GFH'nda azalma saptanmıştır.²⁸ 12 aydan uzun süreli sisplatin tedavisinin kalıcı böbrek hasarına yol açabileceğini bildiren çalışmalar rapor edilmiştir.²⁶ Sisplatin ile tedavi edilen hastalarda elektrolit bozukluğu sık görülür. En sık görülen elektrolit bozuklukları hipomagnezemi,

hipokalsemi ve hipokalemidir. Çoğu hastada serum magnezyum düzeyinin 1,4 mmol/l nin altına düştüğü ciddi hipomagnezemi gelişir. Hastaların yarıya yakınında sisplatin tedavisi kesildikten sonra 20 aya kadar uzayan hipomagnezemi izlenmiştir.²⁹ Nefrotoksitenin doz ile ilişkisini araştıran çalışmalarda 1mg/kg'dan az sisplatin kullanıldığında nefrotoksitenin en az oranda görüldüğü bildirilmiştir. Sisplatin alan hastalarda tedavinin 8-12 saat öncesinden tedavi bitiminden 6 saat sonraya kadar serum fizyolojik ile hidrasyon (150-200 ml/saat) yapıldığında nefrotoksite oranın belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.³ Hidrasyonda amaç en az saatlik 125 cc idrar çıkışı sağlamaktır.¹ Ayrıca sisplatin toksisitesini azaltmak için hipertonic salin infüzyonu, mannitol ve furasemid ile diürez yapılabilir.³⁰

SİKLOFOSFAMİD

Siklofosfamid nitrojen mustard (azotlu hardal) tipi alkilleyici ilaçlardandır. Karaciğerde aktif metaboliti olan fosforamid mustard'a dönüşerek etkinlik kazanır (Şekil 2). DNA'ya bağlanıp alkilleşerek DNA'nın replikasyon ve transkripsiyonunu bozar. Döneme özgü olmayan bir ilaçtır.²²

Siklofosfamide bağlı nefrotoksiteden nefronun tüm segmentleri etkilenir. En sık tübül glikoz, aminoasit, protein, fosfat, bikarbonat kaybı ile karakterize proksimal tübül tutulumu görülür.³¹ Siklofosfamidin en önemli yan etkisi hemorajik sistit'dir. Uzun süreli veya

yüksek doz siklofosamid tedavisinden sonra %40 hastada hemorajik sistit geliştiği bildirilmiştir.^{22,32} Siklofosamidin aktif metaboliti olan akrolein tarafından üriner epitelin hasar görmesi sonucu oluşur. Hemorajik sistit birkaç saat içinde gelişir ve tedaviyle bir-iki hafta içinde düzelir.³³ Siklofosamidin infüzyon ve metabolizma oranı, idrarın miktarı ve sıklığı, diğer nefrotoksik ilaçlara ve genitouriner radyasyona maruz kalma hemorajik sistit gelişimini artıran risk faktörleridir. Hematüri, dizüri ve poliüri gibi nonspesifik semptomları olan hastalarda tanı sistoskopi ile doğrulanabilir. Ciddi hemorajik sistit; mesane kontraksiyonu, anemi, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu, mesane perforasyonu, böbrek yetmezliği ve ölüme yol açabilir.³⁴ Uzun dönem komplikasyonları ise mesane fibrozisi, üriner reflü ve transizyonel hücreli mesane tümörüdür.³² Siklofosamid kullanan hastalarda sistit oranını azaltmak için mesane irrigasyonu, diüretiklerle birlikte intravenöz hidrasyon ve mesna kullanılabilir. Mesna (2-merkapto-etan sülfonat) bir tiyol bileşiktir. Mesnanın serbest sülfidril grupları siklofosamidin toksik metabolitleri olan akrolein ve 4-hidroksiokzafosforinle çift bağ aracılığıyla birleşerek kararlı ve toksik olmayan bileşikler oluşturur. Toksik olmayan bileşiklerinin idrarla atılması çabuk olduğundan siklofosamidin metabolitleri nefrotoksik etkilerini hızla kaybeder.³⁵

Kliniğimizde hematolojik ve solid kanserlere sahip 30 hastada yapılan bir çalışmada; her hastaya 4 kür (28 günde bir) kemoterapi uygulandı ve tedavi bitiminde kemoterapi öncesine göre hastaların böbrek fonksiyonları karşılaştırıldı. Bu hastalara kemoterapi öncesinde böbrek koruyucu olarak sadece serum fizyolojik ile hidrasyon yapıldı. Sonuçta yukardaki bilgilerle uyumlu olarak kemoterapi alan hastalarda glomerüller bozukluklar başta olmak üzere renal disfonksiyon gösterildi.³⁶ Hastalarımızın çoğunun yaşlı olması ve kombinasyon kemoterapisi almaları nefrotosisitenin artmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ancak hiçbirinde kalıcı böbrek hasarı görünmemesinin nedeni kemoterapi öncesinde serum fizyolojik ile yapılan hidrasyon olarak düşünülebilir.

Sisplatin ve karboplatin doz ile ilişkili olarak renal disfonksiyona neden olur. Serum üre ve kreatinin seviyelerini artırır. Hipomagnezemi ve hipokalemi gibi serum elektrolitlerinde anormalliklere neden olur. Sisplatin nadir olarak hemolitik üremik sendroma yol açar. Sisplatinin farmakolojik antidotu olarak amifostin, sodyum tiyosülfat ve dietilditiyokarbamat kullanılır. İfosamid doz ve yaş ile ilişkili olarak proksimal tübüler hasara neden olur. Ek olarak glukoz, aminoasit ve elektrolitlerin böbrekten atılımına neden olur. İfosamid tedavisi sırasında fankoni sendromu, rikets ve osteomalazi görülebilir. Metotreksat serum üre ve kreatin seviyesinde artıştan başka hematuriye neden olur. Yüksek doz metotreksat kullanımı sonrasında akut böbrek yetmezliği rapor edilmiştir. Metotreksata bağlı renal disfonksiyonun önlenmesinde üriner alkalizasyon önemlidir. Toksik etkileri folinik asid (N5- formil THF = Lökovorin) tarafından antagonize edilir. Kloroetilnitrozüre bileşikleri (karmustin, semustin ve streptozosin) serum üre, kreatin seviyesini artırır ve proteinüriye neden olur. Buna ek olarak streptozosine bağlı nefrotosisitede hipofosfatem, hipokalemi, hipouremi, hipouremi, renal tübüler asidoz, glukozüri ve aminoasitüri görülür. Yüksek doz azasidin kullanımı tübüler asidoz, poliüriye neden olur. Elektrolit, glukoz ve aminoasitlerin idrarla atılımını artırır. Hemolitik üremi gemitabinin nadir görülen yan etkilerindedir. Alfa interferon kullanımı sonrası akut böbrek yetmezliği nadir olarak görülebilir. Mitomisin uygulanması hemolitik üremik sendroma yol açabilir ve mortalite oranı %50-%100 arasında bildirilmiştir. Karmustin infüzyonla ilişkili hipotansiyona neden olur.¹ Kemoterapi ilaçlarının nefrotoksisite mekanizmaları ve renal fonksiyon bozukluğunda doz modifikasyonu Tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Kemoterapiye bağlı nefrotoksisiteyi önlemek için hastaların kreatinin ve ilaç serum düzeyleri düzenli takip edilmeli, Glomerül filtrasyon hızına göre ilaç dozu ve süresi ayarlanmalı, gerekirse ilaç kesilmelidir. Güncel yaklaşımlardan ise Beta 2 mikroglobülin düzeyleri, fırçamsı kenar enzimleri ve miyeloid body idrarda takip edilebilir.

Tablo 2. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların nefrotoksisite mekanizmaları.

Nefrotoksik ilaç	Nefrotoksisite mekanizması
Sisplatin ³⁷	Reaktif metabolitlerinin doku makromoleküllerine kovalent bağlarla bağlanması. Akut tübüler nekroz
Karboplatin ³⁷	Sisplatin ile aynı
Siklofosamid ³⁸	Aktif metaboliti olan akrolein tarafından üriner epitelin hasar görmesi
Metotreksat ³⁹	Metotreksat kristallerinin distal tübüle çökmesi sonucu obstrüktif nefropati
Mitomisin ⁴⁰	Mikroonjiyopati
Streptozosin ⁴¹	Aktif metal grubu tübüllere toksiktir
İnterferon alfa-2b ⁴³	Akut iskemik veya toksik hasar
Siklosiporin ⁴⁴	Nitrik oksit sentezinin bozulması sonucu renal mikrozomlarda CYP 3A uyarımı. Afferent arteriolde nekroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, glomeruloskleroz

Tablo 3. Kemoterapi ilaçlarının renal fonksiyon bozukluğunda doz modifikasyonu.

Nefrotoksik ilaç	Kreatinin klirensi (mL/dk)
Sisplatin ³⁷	≥ 60 45-59 <45
Karboplatin ³⁷	>60 41-59 16-40 ≤15
Siklofosfamid ³⁸	≥ 10
İfosfamid ³⁸	<10
Metotreksat ³⁹	61-80 51-60 10-50 <10
Mitomisin ⁴⁰	≥ 10 <10
Karmustin ⁴¹	<10
Gemsitabin ⁴²	
İnterferon alfa-2b ⁴³	<50

Sonuç olarak;

Kemoterapi ilaçlarının birçoğu ilacın dozu ile ilişkili olarak nefrotoksisiteye yol açmaktadır. Kemoterapiye bağlı nefrotoksisiteyi önlemek için çeşitli ilaçlar kullanılabilir. Bunların en ucuzu ve etkisi hastaya kemoterapi öncesinde yeterli miktarda serum fizyolojik uygulayarak diürezi sağlamaktır. Kemoterapiye bağlı nefrotoksistenin önlenmesi ile hastaların mortalite ve morbidite oranı azaltılabilir.

KAYNAKLAR

- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 2001; 24:19-38.
- Boogaard PJ, Nagelkerke JF, Mulder GJ: Renal proximal tubular cells in suspension or in primary culture as in vitro models to study nephrotoxicity. *Chem. Biol. Interact* 1990; 76: 281-291.
- Fillastre JP, Godin M. Drug-induced nephropathies. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press 1998; 2645-2657.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- Meister LA, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23:102-131.
- Ikarashi Y, Kakihara Y, Imai C et al. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatrics International* 2004; 46: 570-575.
- Fels LM, Bokemeyer C, van Rhee J. Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology* ,1996; 53:73-78.
- Skinner R, Pearson AD, English MW. Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 1998; 77: 1677-1682.
- Seiler MW, Rennke HG, Venatachalam MA, Cotran RS. Pathogenesis of polycation-induced alteration's 'fusion' of glomerular epithelium. *Lab. Invest* 1977; 36:48-61.

- Andrews P. Morphological alterations of the glomerular (visceral) epithelium in response to pathological and experimental situations. *J Electron Microscop* 1988; 9: 115-124.
- Watanabe A, Kakihara T, Hara M et al. Morphological differences between glomerular epithelial cells (GEC) excreted during chemotherapy with antineoplastic drugs and GEC excreted in renal diseases. *Pediatr. Int* 2001; 43: 587-591.
- Fajardo LF, Eltringham JR, Stewart JR, Klauber MR. Adriamycin nephrotoxicity. *Lab. Invest* 1980; 43: 242-253.
- Harmon WE, Cohen HJ, Schneeberger EE, Grupe WE. Chronic renal failure in children treated with methyl CCNU. *NEJM* 1979; 300: 1200-1203.
- Alpers C Cotran RS. Neoplasia and Glomerular injury. *Kidney International* 1986; 30: 465-473.
- Dabbs DJ, Striker LMM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986; 80:63-70.
- Glasscock RJ, Massry SG. *Neoplasia Textbook of Nephrology*. Glasscock RJ, Massry SG(eds). Williams and Wilkins, Baltimore 1996: 1117-1123.
- Loehrer PJ, Einhorn LH: Drugs five years later Cisplatin. *Ann Intern Med* 1984; 100: 704-713.
- Emmerson BT. *Toxic Nephropathy*. Oxford Textbook of Medicine 3rd Ed. Vol.3 (Eds), Weatherall, DJ, Ledingham, JGG, Warrell DA. Oxford, New York: Tokyo, Oxford University Press, 1996: 3258-3267.
- Bertram G: *Basic Clinical Pharmacology* 9 ed. 2001: 1285-1300.
- Links M, Lewis C: Chemoprotectants: A review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1999; 57: 293-308.
- Leonard BJ, Eccleston E, Jones D, Todd P, Walpoles A: Antileukemic and nephrotoxic properties of platinum compounds. *Nature* 1971; 234:43-45.
- McEvoy GK, editor, Bethesda, Maryland: AHFS 2004 Drug Information. American Society of Health-System. Pharmacists, 2004: 929-952.
- Levi J, Jacobs C, Kalman SM: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: I. Effects of sulfhydryl groups in rat kidneys. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213:545-550.
- el Daly ES. Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus stivatus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Belg* 1998; 53: 87-95.
- Anand AJ, Bashey B. Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 1993; 23: 1519-1527.
- Dentino M, Luft FC, Moo N Y et al. Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 1978; 41:1247-1251.
- Loehrer PJ, Einhorn LH. Drugs five years later Cisplatin. *Ann Intern Med* 1984; 100:704-713.
- Offerman, JJG. Acute effects of cis-diammine dichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 12: 36-38.
- Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med* 1979; 90: 929-931.
- Go R, Adjel A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-422.
- Goren MP, Wright RK, Horowitz ME, Pratt CB: Ifosfamide-induced subclinical nephrotoxicity despite MESNA. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 127-130.
- Repchinsky C. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, 2004: 1610-1613.
- Miller LJ, Chandler SW, Ippoliti CM. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 590-594.
- West NJ. Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 696-706.
- Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ et al. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2016-2020.

Erkurt ve ark.

36. Erkurt MA, Aydogdu I, Kuku I, Kaya E, Ozhan O. Anticancer Drug Induced Glomerular Dysfunction. W J Med Sci 2008; 3: 5-9.
37. Go R, Adjel A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. J Clin Oncol 1999;17:409-422
38. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. NEJM 2001;344:1997-2008.
39. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Cancer 2004;100:2222-32.
40. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing guidelines for adults and children. 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: American College of Physicians; 2007. p. 101.
41. Chabner BA, Longo DL. Cancer chemotherapy and biotherapy. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 373-414.
42. Abratt RP, Bezwoda WR, Falkson G, et al. Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. J Clin Oncol 1994;12:1535-40.
43. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2000;68:556-67.
44. Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. Transplant Proc. 2004;36:229-233

Yazışma Adresi: Dr. M. Ali ERKURT

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Posta kodu:42090, KONYA, TÜRKİYE

Tel: 0332-3236709 dahili 1059

Cep tel no: 05056495705

Fax: 0322-3236723

E-mail: erkurtali@hotmail.com