

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ABD**

**ANTİNEOPLASTİK KEMOTERAPİ İLAÇLARININ
NEFROTOSİSİTE DÜZEYLERİNİN NATRİÜRETİK
PEPTİTLER İLE İLİŞKİSİ**

HEMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet Ali ERKURT

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof .Dr. İsmet AYDOĞDU**

MALATYA / 2006

**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ABD**

**ANTİNEOPLASTİK KEMOTERAPİ İLAÇLARININ
NEFROTOSİSİTE DÜZEYLERİNİN NATRİÜRETİK
PEPTİTLER İLE İLİŞKİSİ**

HEMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet Ali ERKURT

**TEZ YÖNETİCİSİ
Prof .Dr. İsmet AYDOĞDU**

MALATYA / 2006

Bu tez, İnönü Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2006/01 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	III
KISALTMALAR DİZİNİ	IV
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Antineoplastik İlaçlar ve Nefrotoksisite.....	3
2.1.1.Sisplatin.....	4
2.1.2.Siklofosfamid.....	6
2.1.3.Doksorubisin.....	7
2.1.4.Sitarabin (Sitozin Arabinosid, Ara-C).....	8
2.2.Natriüretik Peptit'ler.....	9
2.2.1. Atriyal Natriüretik Peptit.....	11
2.2.1.1.Atriyal Natriüretik Peptit'in Fonksiyonu.....	11
2.2.1.2.Atriyal Natriüretik Peptit'in Lokalizasyonu.....	12
2.2.1.3.Atriyal Natriüretik Peptit'in Safılaştırılması ve Yapısı.....	12
2.2.1.4.Atriyal Natriüretik Peptit'in Reseptörleri.....	12
2.2.1.5. Atriyal Natriüretik Peptit'in Metabolizması.....	13
2.2.1.6.Atriyal Natriüretik Peptit'in Etki Mekanizmaları.....	13
2.2.1.7.Atriyal Natriüretik Peptit'in Artışına Yol Açan Nedenler.....	13
2.2.1.8.Atriyal Natriüretik Peptit'in Böbrek Üzerindeki Etkileri.....	14
2.2.2. Beyin Natriüretik Peptid(BNP).....	14
2.2.2.1.Beyin Natriüretik Peptit'in Fonksiyonu.....	14
2.2.2.2.Beyin Natriüretik Peptit'in Lokalizasyonu.....	15
2.2.2.3.Beyin Natriüretik Peptit'in Yapısı.....	15
2.2.2.4.Beyin Natriüretik Peptit'in Sentezi ve Kontrolü.....	15
2.2.2.5.Beyin Natriüretik Peptit'in Metabolizması.....	16
2.2.2.6.Beyin Natriüretik Peptit'in Etki Mekanizması.....	16
2.2.2.7.Böbrek Yetersizliğinde Beyin Natriüretik Peptit.....	16
2.2.2.8.Kalp Yetersizliğinde Beyin Natriüretik Peptit.....	16

3. HASTALAR VE YÖNTEM	18
3.1.Böbrek fonksiyon testlerinin ölçümü.....	18
3.1.1.Glomerül filtrasyon hızı hesaplanması.....	18
3.1.2.Spot İdrarda proteinüri ölçümü.....	20
3.1.3.Laboratuar Testlerinin ölçümü.....	20
3.2.Plazma ANP ve BNP düzeylerinin ölçümü.....	20
3.3.İstatistik Yöntemler.....	21
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA	33
6.SONUÇLAR	38
7.ÖZET	39
8.SUMMARY	41
9.KAYNAKLAR	43

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablolar Dizini

- Tablo 1:** Natriüretik peptitlerin sentez yerleri, moleköl ağırlıkları, hemodinamiği ve natriüretik özellikleri
- Tablo 2:** Hastaların demografik özellikleri, GFH, Natriüretik peptitler ve kemoterapi ilaçları
- Tablo 3:** Yaşıa göre Glomeröl Filtrasyon Hızı normal oranları
- Tablo 4:** Kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin DOQI' e göre (dialysis outcome quality index) sınıflaması
- Tablo 5:** Tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması
- Tablo 6:** Kemoterapi kürlerine göre plazma natriüretik peptit ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişki.
- Tablo 7:** Tedavi öncesi ve sonrası natriüretik peptitlerin karşılaştırılması

Şekiller Dizini

- Şekil 1:** Sisplatinin moleküler yapısı
- Şekil 2:** Siklofosfamidin moleküler yapısı ve metabolizması
- Şekil 3:** Doksorubisinin moleküler yapısı
- Şekil 4:** Sitarabinin moleküler yapısı
- Şekil 5:** Natriüretik peptitlerin aminoasit dizilimi
- Şekil 6:** Ortalama Glomeröl Filtrasyon Hızının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi
- Şekil 7:** Ortalama idrarda protein/kreatin oranının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi
- Şekli 8:** Ortalama idrar sodyum düzeyinin tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi
- Şekil 9:** Ortalama ANP ve BNP düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

KISALTMALAR DİZİNİ

ANP:	Atriyal Natriüretik Peptit
BNP:	Beyin Natriüretik Peptit
CNP:	C-Tipi Natriüretik Peptit
DNP:	Dendroaspis Natriüretik Peptit
LANP:	Uzun Etkili Natriüretik Peptit
GFH:	Glomerül Filtrasyon Hızı
ATP:	Adenozin Trifosfat
CDDP:	Sisplatin
Ara-CTP:	Sitozin Arabinozid Trifosfat
Ara-C:	Sitozin Arabinozid, Sitarabin
GI:	Gastrointestinal Sistem
CNS:	Santral Sinir Sistemi
MAP:	Ortama Arteriyal Basınç
ADH:	Antidiüretik Hormon
c-AMP:	Siklik adenozin monofosfat
c-GMP:	Siklik guanozin monofosfat
PCW:	Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
AML:	Akut Miyeloblastik Lösemi
CHOP:	Siklofosfamid, Adriyamisin, Vinkristin, Prednisolon
RCHOP:	Rituksimab, Siklofosfamid, Adriyamisin, Vinkristin, Prednisolon
ABVD:	Adriyamisin, Bleomisin, Vinkristin, Dakarbazin
DHAP:	Deksametazon, Sitozin Arabinozid, Sisplatin
IMA:	İfosfamid, Mesna, Adriyamisin
DOQI:	Dialysis Outcome Quality Index
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser kemoterapisinin esası; hastanın normal hücrelerine zarar vermeden tümör hücresinin büyümesini ve çoğalmasını durdurmak veya mümkünse onları yok etmektir. Ancak antineoplastik ilaçların kanser hücresine karşı olan selektiflikleri, antibiyotiklerin bakteri hücresine karşı olan selektifliklerinden daha azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi 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). Sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin ve yüksek doz sitozin arabinozidin nefrotoksik etkileri bilinmektedir. Antineoplastik ilaçların nefrotoksik etkisi; serum elektrolit düzensizliği, serum kreatinin artışı, glomerül filtrasyon hızının (GFH) azalması ve kalıcı böbrek yetmezliğine kadar ciddi boyutta olabilir (3). Kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi hastaların mortalite ve morbidite oranını azaltabilir (2).

Natriüretik peptit ailesi Atriyal Natriüretik Peptit(ANP), Beyin Natriüretik Peptit(BNP), C-Tipi Natriüretik Peptit (CNP) ve Dendroaspis Natriüretik Peptit (DNP),

Uzun Etkili Natriüretik Peptit (LANP), Kaliüretik peptit, ürodilatin, vasodilator peptit ve adrenomedüllin olarak adlandırılan 9 peptitten oluşur. Bunlardan ANP ve BNP intravasküler volüm artışına cevap olarak atriyum ve ventriküllerden salınır, vazodilatasyona ve sodyumun idrarla atılımına neden olur (4). Glomerüllerde aferent arteriyoler direnci azaltır, eferent arteriyoler direnci ise artırır. Böylece glomerüler kapiller hidrostatik basınç artar. Buna bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu ve GFH artar (5,6). Literatürde pek çok çalışmada prediyaliz hastaları ve kronik böbrek yetmezliği gibi intravasküler volüm artışına neden olan hastalıklarda plazma natriüretik peptit seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (7,8). Hemodiyalizle ultrafiltrasyon yapıp volüm azalması oluşturulunca plazma natriüretik peptit seviyesi düşer (9,10).

Bu çalışma antineoplastik kemoterapi ilaçlarının nefrotoksisite düzeyinin natriüretik peptitler ile ilişkisini incelemek ve nefrotoksisitenin önceden tespit edilmesinde ANP ve BNP'in rolünü belirlemek amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

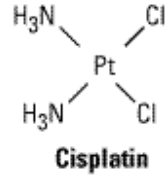
2.1.ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR VE NEFROTOKSİSİTE

Antineoplastik ilaçların çoğu anti tümör etkilerini doğrudan DNA üzerine etki ederek yada hücre bölünmesini önleyerek gösterirler. İdeal bir kanser ilacı sadece tümör hücrelerini hedef almalı, sitotoksik veya sitostatik etki ile tümör çoğalmasını azaltmalıdır. Gerçekte spesifitenin az olması nedeniyle çoğu kanser ilacının normal hücre ve organlar üzerine de yan etkileri vardır (11,12). Antineoplastik ilaç tedavisine bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Kemoterapiye bağlı GFH'nın azalması, serum elektrolit dengesinin bozulması ve anormal idrar bulguları görülebilmektedir. Bu durum bazen akut böbrek yetmezliğinden kalıcı böbrek hasarına yol açacak kadar ciddi boyutlara ulaşabilir (11,13). Böbrekler; yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle toksik zedelenmeye oldukça duyarlıdır (2). Nefrotoksinler renal perfüzyonu azaltıp oksijen taşınmasına engel olarak, hücresel oksijen ve adenosin trifosfat (ATP) kullanımını artırarak ve direkt olarak mitokondrilerdeki enerji üretimini bozarak etkilerini gösterirler (14). İlaçlar böbreklerden glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler transport yoluyla atılır. Nefrotoksik etki önce

hücresel hasara sonrada böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olur (15). Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar, antrasiklinler ve metotreksat en sık nefrotoksisiteye neden olan antineoplastik ilaçlardır (3).

2.1.1.Sisplatin

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 (16). (Şekil 1)



Şekil 1: Sisplatinin moleküler yapısı (17).

Akciğer, over, testis, mesane, baş-boyun kanserleri gibi solid tümörlerde ve refrakter lenfoma gibi hematolojik malignensilerde kullanılan geniş spektrumlu bir antineoplastik ilaçtır (18).

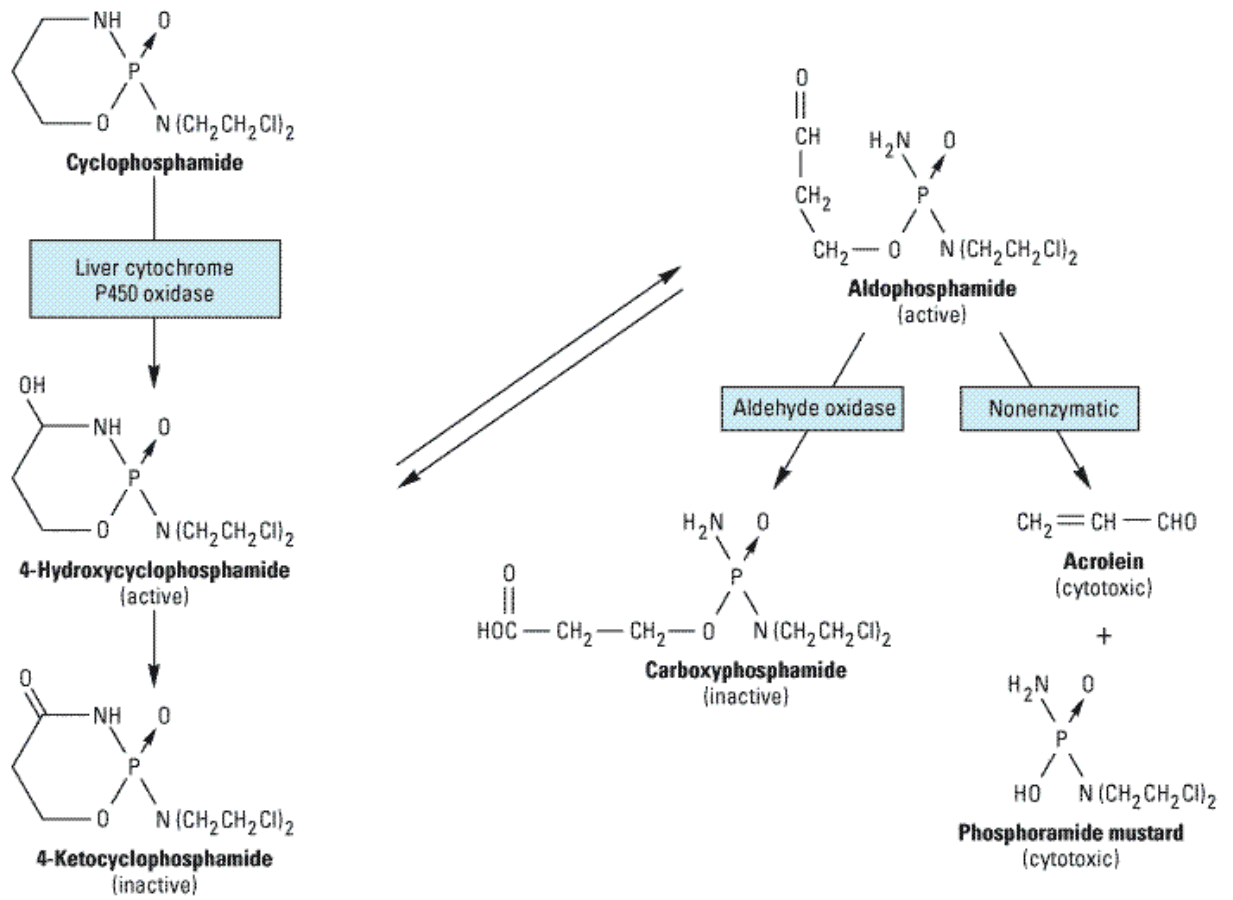
Sisplatinin nefrotoksik etkisinden metaboliti sorumludur. Sisplatinin üç boyutlu moleküler yapısı toksik potansiyelini belirler. Cis ve trans dikloridamin platinin, her ikisinin de renal platin konsantrasyon miktarları birbirine yakın olmasına rağmen trans izomeri nefrotoksisiteye yol açmaz. Nefrotoksik etki oluşumunda bu moleküllerin geometrik yapısı, platin atomunun varlığından daha kritik bir rol oynamaktadır (19). Sisplatinin biyotransformasyonu da böbrek hasarında rol oynar. İnvitro koşullarda kompleksin klor ligandları sulu ortamda değişme eğilimindedir. Sisplatin invivo 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

diakuodiaminplatin açığa çıkar. Bu ajanlar nükleer materyallerin temeli olan pürin ve pirimidini alkiler (20). Sisplatinin nefrotoksisitesinin 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 mitokondri ve sitozol içerisinde (platinin hücre içinde en yüksek konsantrasyonda bulunduğu bölgeler) sülfidril gruplarının azaldığı gösterilmiştir (21,22).

Sisplatinin klinik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi nefrotoksisitesidir (23). Böbrek tutulumunun erken safhalarında histolojik olarak özellikle distal ve toplayıcı tübülleri etkileyen, tübüllerde dilatasyon ve tortu oluşumu ile giden fokal akut tübüler nekroz oluşur. Proksimal tübüllerde ise özellikle S3 segmentinde doza bağımlı nefrotoksisite görülür (24). Tek doz sisplatin sonrası akut böbrek yetmezliği gözlenmiştir (25). Doğal ilaç (%30) ve metabolitleri üriner yolla atılır. Sisplatin uygulamasından sonra erken dönemde tübüler disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir. Bir çalışmada ilk tedavi küründen sonra %25-35 akut tübüler 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 (16). 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 (26). 12 aydan uzun süreli sisplatin tedavisinin kalıcı böbrek hasarına yol açabileceğini bildiren çalışmalar rapor edilmiştir (24). 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 (27). Nefrotoksisitenin doz ile ilişkisini araştıran çalışmalarda 1mg/kg'dan az sisplatin kullanıldığında nefrotoksisitenin 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 nefrotoksisite oranının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (3). Ayrıca sisplatin toksisitesini azaltmak için hipertonik salin infüzyonu, mannitol ve furasemid ile diürez yapılabilir (28).

2.1.2.Siklofosfamid

Siklofosfamid nitrojen mustard (azotlu hardal) tipi alkilleiyici ilaçlardır. 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 (20).



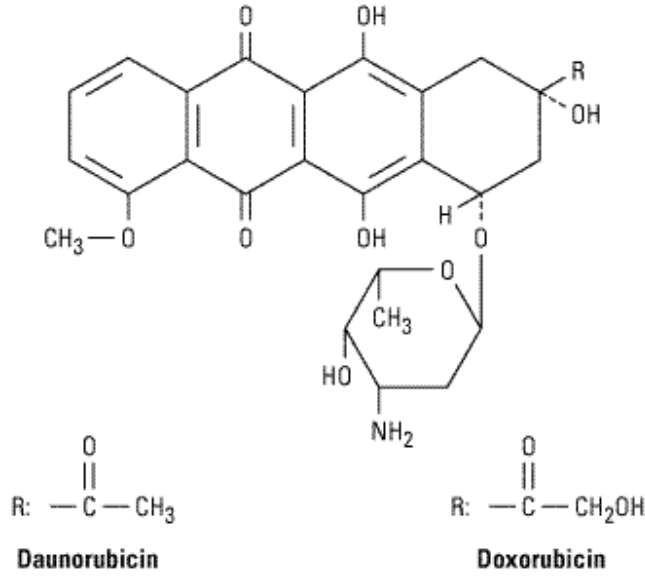
Şekil 2: Siklofosfamidin moleküler yapısı ve metabolizması (17).

Siklofosfamide bağlı nefrotoksisiteden nefronun tüm segmentleri etkilenir. En sık tübüler glikoz, aminoasit, protein, fosfat, bikarbonat kaybı ile karakterize proksimal tübül tutulumu görülür (29). Siklofosfamidin en önemli yan etkisi hemorajik sistit'dir. Uzun süreli veya yüksek doz siklofosfamid tedavisinden sonra %40 hastada hemorajik sistit

geliştiği bildirilmiştir (20,30). Siklofosfamidin aktif metaboliti olan akrolein tarafından őriner epitelin hasar gőrmesi sonucu oluşur. Hemorajik sistit birkaç saat içinde gelişir ve tedaviyle bir-iki hafta içinde dőzeler (31). Siklofosfamidin infőzyon ve metabolizma oranı, idrarın miktarı ve sıklığı, diğer nefrotoksik ilaçlara ve genitoőriner radyasyona maruz kalma hemorajik sistit gelişimini artıran risk faktőrleridir. Hematőrü, dizőrü ve poliőrü gibi nonspesifik semptomları olan hastalarda tanı sistoskopi ile doğrulanabilir. Ciddi hemorajik sistit; mesane kontraksiyonu, anemi, tekrarlayan őriner sistem enfeksiyonu, mesane perforasyonu, bėbrek yetmezliği ve őlőme yol açabilir (32). Uzun dönem komplikasyonları ise mesane fibrozisi, őriner reflő ve transizyonel hőrreli mesane tőrőrüdür (30). Siklofosfamid kullanan hastalarda sistit oranını azaltmak için mesane irrigasyonu, diőretiklerle birlikte intravenöz hidrasyon ve mesna kullanılabilir. Mesna (2-merkaptó-etan sőlfonat) bir tiyol bileşiğidir. Mesnanın serbest sőlfidril grupları siklofosfamidin toksik metabolitleri olan akrolein ve 4-hidroksiokzafosforinle çift bađ aracılığıyla birleşerek kararlı ve toksik olmayan bileşikler oluşturur. Toksik olmayan bileşiklerinin idrarla atılması çabuk olduğundan siklofosfamidin metabolitleri nefrotoksik etkilerini hızla kaybeder (33).

2.1.3.Doksorubisin

Streptomyces peucetius'tan elde edilen antrasiklin tőrevi bir antibiyotiktir (şekil 3). DNA ift zincirlerine intercalation (araya girme) yaparak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozar. Topoizomeraz II'yi inhibe ederek DNA onarımını engeller. Bu olay DNA sentezinin durmasına ve DNA'nın parçalanmasına yol açar. Döneme özgő olmayan bir ilaçtır ancak en gőlő sitotoksik etkisini hőrrenin S dőnemi üzerine gösterir (34). Doksorubisin kanser hastalarında sık kullanılan ve birçok organa toksik etkileri olan bir ilaçtır (35).



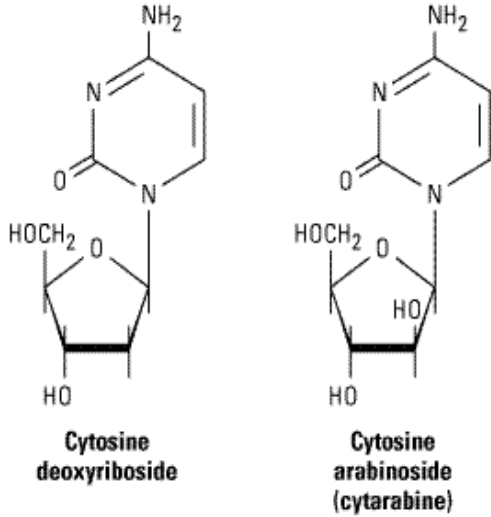
Şekil 3: Doksorubisinin moleküler yapısı (17).

Doksorubisinin nefrotoksik etkisi net olarak açıklanmamakla birlikte bir çalışmada serbest oksijen radikalleri aracılığıyla (hücre tiyol halkaları arasında çapraz bağlar oluşturarak, hücre zarı lipitlerini perokside ederek ve oksidasyon yaparak) doku hasarına yol açtığı rapor edilmiştir (36). Doksorubisin proksimal tübül hücrelerine fırçamsı kenardan pinositoz yoluyla alınır. Bu fırçamsı kenar sekresyon ve reabsorbsiyon fonksiyonlarında önemli rol oynar. Doksorubisin fırçamsı kenarda D-glikoz transportunu engelleyerek hücrenin enerji sentezini bozar (37). Ayrıca doksorubisin proksimal tübül hücrelerinde birikerek hücre nekrozuna neden olur (38). Bir hayvan deneyinde doksorubisinin ciddi nefrotoksik etkiye neden olduğu gösterilmiştir (39). Doksorubisinin insanlarda ve ratlarda birbirine benzer şekilde progressif kronik böbrek hastalığına neden olabileceği bildirilmiştir (40).

2.1.4.Sitarabin (Sitozin Arabinosid-Ara-C)

Antimetabolit grubundan riboz yerine arabinoz içeren sitidin analogu bir nükleoziddir (Şekil 4). Sitarabin hücre içinde aktif formu olan sitozin arabinosid trifosfat (ara-CTP) formuna dönüşerek etkinlik kazanır. Bu metabolit DNA polimeraz alfa enzimini inhibe eder ayrıca DNA onarımını bozar. Döneme özgü bir ilaçtır. S dönemindeki hücreleri en fazla etkiler (41,42). Sitozin arabinosidin nefrotoksitesisi doza bağımlı olarak

artar. Bir çalışmada yüksek doz sitozin arabinozid tedavisi alan hastalarda düşük doza göre nefrotoksisite sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (43).



Şekil 4: Sitarabinin moleküler yapısı (17).

2.2.NATRIÜRETİK PEPTİTLER

Natriüretik peptit ailesi Atriyal Natriüretik Peptit (ANP), Beyin Natriüretik Peptit (BNP), C-Tipi Natriüretik Peptit (CNP) ve Dendroaspis Natriüretik Peptit (DNP), Uzun Etkili Natriüretik Peptit (LANP), Kaliüretik Peptit, Ürodilatin, Vazodilatör Peptit ve Adrenomedüllin olarak adlandırılan 9 peptitten oluşmaktadır. ANP, LANP, vazodilatör peptit ve kaliüretik peptit ANP geninden elde edilmişlerdir. Diğer natriüretik peptitler de bu ailenin üyesi olmasına rağmen farklı genlerden izole edilmişlerdir. Her biri prohormon olarak sentezlenir, sistin köprüsü ile birbirine bağlanarak farklı sayı ve dizilimde aminoasit içeren olgun hormon haline dönüşürler (Tablo 1). Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır. CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. Ürodilatin renal natriüretik peptittir. Adrenomedüllin adrenal medülladan izole edilmiştir. Kan basıncının kontrolünde rol oynar. Vessel dilatör proksimal tübül fırçası kenarda rejenerasyona neden olarak akut tübüler nekrozun iyileşmesini sağlar. Dendroaspis natriüretik peptit en son bulunan natriüretik

peptittir. Yeşil mamba yılanının zehrinden izole edilmiştir (Dendroaspis angusticeps). İnsanda plazmadan ve atriyal miyokart'tan izole edilmiş olup fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (4). (Şekil 5)

Tablo 1 :Natriüretik peptitlerin sentez yerleri, molekül ağırlıkları, hemodinamiği ve natriüretik özellikleri (4).

	Molecular Wt	Site of Synthesis	MAP	Diuresis	Natriuresis
LANP	3,508	Atria, ventricle, GI, lung, kidney, brain, adrenal	↓	↑	↑
Vessel dilator	3,878	Atria, ventricle, GI, lung, kidney, brain, adrenal	↓	↑	↑
Kaliuretic peptide	2,184	Atria, ventricle, GI, lung, brain, adrenal	↓	↑	-
ANP	3,078	Atria, ventricle, GI, lung, kidney, brain, adrenal	↓	↑	↑
Urodilatin	3,503	Kidney	↓	↑	↑
BNP	3,462	Atria, ventricle, brain, adrenal	↓	↑	↑
CNP	2,198	Endothelium, CNS	↓	↑	-
DNP	4,191	Atria, ventricle	↓	↑	↑
Adrenomedullin	6,029	Adrenal, kidney	↓	↑	↑

LANP: Uzun Etkili Natriüretik Peptit, ANP:Atriyal Natriüretik Peptit, BNP: Beyin Natriüretik Peptit, CNP:C-Tipi natriüretik peptit, DNP: Dendroaspis natriüretik peptit, GI:Gastro intestinal sistem, CNS: Santral sinir sistemi, MAP: Ortama arteriyel basınç

LANP	Asn-Pro-Met-Tyr-Asn-Ala-Val-Ser-Asn-Ala-Asp-Leu-Met-Asp-Phe-Lys-Asn-Leu-Leu-Asp-His-Leu-Glu-Glu-Lys-Met-Pro-Leu-Glu-Asp
Vessel dilator	Glu-Val-Val-Pro-Pro-Gln-Val-Leu-Ser-Glu-Pro-Asn-Glu-Glu-Ala-Gly-Ala-Ala-Leu-Ser-Pro-Leu-Pro-Glu-Val-Pro-Pro-Trp-Thr-Gly-Glu-Val-Ser-Pro-Ala-Gln-Arg
Kaliuretic peptide	Ser-Ser-Asp-Arg-Ser-Ala-Leu-Leu-Lys-Ser-Lys-Leu-Arg-Ala-Leu-Leu-Thr-Ala-Pro-Arg
ANP	Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr
Urodilatin	Thr-Ala-Pro-Arg-Ser-Leu-Arg-Arg-Ser-Ser-Cys-Phe-Gly-Gly-Arg-Met-Asp-Arg-Ile-Gly-Ala-Gln-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Asn-Ser-Phe-Arg-Tyr
BNP	Ser-Pro-Lys-Met-Val-Gln-Gly-Ser-Gly-Cys-Phe-Gly-Arg-Lys-Met-Asp-Arg-Ile-Ser-Ser-Ser-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys-Lys-Val-Leu-Arg-Arg-His
CNP	Gly-Leu-Ser-Lys-Gly-Cys-Phe-Gly-Leu-Lys-Leu-Asp-Arg-Ile-Gly-Ser-Met-Ser-Gly-Leu-Gly-Cys
DNP	Glu-Val-Lys-Tyr-Asp-Pro-Cys-Phe-Gly-His-Lys-Ile-Asp-Arg-Ile-Asn-His-Val-Ser-Asn-Leu-Gly-Cys-Pro-Ser-Leu-Arg-Asp-Pro-Arg-Pro-Asn-Ala-Pro-Ser-Thr-Ser-Ala
Adrenomedullin	Tyr-Arg-Gln-Ser-Met-Asn-Asn-Phe-Gln-Gly-Leu-Arg-Ser-Phe-Gly-Cys-Arg-Phe-Gly-Thr-Cys-Thr-Val-Gln-Lys-Leu-Ala-His-Gln-Ile-Tyr-Gln-Phe-Thr-Asp-Lys-Asp-Lys-Asp-Asn-Val-Ala-Pro-Arg-Ser-Lys-Ile-Ser-Pro-Gln-Gly-Tyr

Şekil 5 : Natriüretik peptitlerin aminoasit dizilimi. Sistin köprüsü ile birbirlerine bağlanırlar, farklı sayı ve sırada aminoasit içerirler. DNP hariç insandaki aminoasit sırasıdır, DNP yilandaki aminoasit dizilimidir (4).

2.2.1.Atriyal Natriüretik Peptit (ANP)

Atriyumdan salındığı için adı atriyal terimi ile başlayıp esas fonksiyonu olan natriüretik (idrar yardımıyla vücuttan sodyum kaybı) kavramını da içerir (5). 1956'da Henry ve Gauer kalbin sol atriyumu genişlediğinde köpeklerde idrar akımının arttığını göstermişlerdir (44). 1964 yılında Jamcison ve Palade kalp atriyumu kas hücrelerinin sekretuar granüller ihtiva ettiğini rapor etmişlerdir (45). 1981'de Bold ve ark. sıçanlarda yaptıkları deneylerde atriyal ekstreler intravenöz enjekte edildiğinde güçlü bir natriüretik cevap oluştuğunu bildirmişlerdir (46). 1983'de Frossmann ve ark. kalbin sağ atriyumunda endokrin karakterli hücreler (sekresyon granülleri olan hücreler) varlığını göstermişlerdir (47). 1984'de Cantin ve ark. atriyal natriüretik peptitleri sıçan ve insan atriyumlarından izole etmişlerdir (45). 1985'de Kangawa ve ark. ise atriyal natriüretik peptitlerin aminoasit zincirlerini ortaya çıkaran çalışmalar yapmışlardır (45,48).

2.2.1.1.Atriyal Natriüretik Peptit'in Fonksiyonu

Kan volümünün arttığı durumlarda, atriyum duvarının gerilmesine cevap olarak, atriyal hücrelerden ANP sekresyonu uyarılır. Esas salınım yeri atriyum duvarının gerilimi ile özellikle sağ atriyumdaki özelleşmiş hücrelerdir. Böbrek tübüllerini etkileyerek sodyum atılımını artırır. Plazma volümünün homeostazisi Antidiüretik hormon (ADH), Renin-Anjiotensin sistemi ve aldosteron ile sağlanır. Bu üç mekanizma da vücutta suyun tutulması yönünde fonksiyon yapmaktadır. ANP, ADH, aldosteron ve plazma renin sekresyonunu baskılayarak suyun vücuttan atılmasını sağlar (49,50). ANP bu fonksiyonunu böbrek glomerülüslerinin mezenşiyal hücrelerinde yer alan reseptörlerine tutunduktan sonra bu hücrelerde meydana gelen gevşeme ile filtrasyon için kullanılan yüzey alanını arttırarak yapar. Ayrıca böbrek tübüllerini etkileyerek sodyum atılımını artırır. ANP' in damar düz kaslarının çeşitli konstriktör maddelere cevabını azalttığı da gösterilmiştir (51).

2.2.1.2Atriyal Natriüretik Peptit'in Lokalizasyonu

ANP, atriyal kas hücrelerinde özel granüller halinde bulunur. Bu granüllerin varlığı protein A gold tekniği, Sternberger'in işaretli antikör tekniği gibi ultrasantrifüj

çalışmaları ve immünofloresan yöntemiyle gösterilmiştir. ANP granülleri sola göre sağ atriyumda, subperikardiyal yüzeyde ve atriyal appendikste daha fazladır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ventrikül, gastrointestinal sistem, akciğer, böbrek ve beyin ve adrenal bezde de ANP'in sentezlendiği bildirilmiştir (4).

2.2.1.3.Atriyal Natriüretik Peptit'in Saflaştırılması ve Yapısı

Hemojenize sıçan atriyumları üzerinde yapılan ANP'i saflaştırma çalışmalarında kromatografi yöntemiyle düşük, orta ve yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere 3 fraksiyon elde edilmiştir. Bunların hepsi 24 aminoasitlik bir çekirdeğe sahiptir ve çekirdekdeki aminoasit sayısı insan ANP'inde 25'tir (5). Normal insanda atriyal kas hücreleri içinde 126 aminoasitli bir prohormon olarak bulunan ANP, dolaşıma 28 aminoasitli olarak salınmaktadır. Plazmadaki ANP'in moleküler ağırlığı 3085.5 dalton (8,52) ve normal insan da plazma ortalama ANP konsantrasyonu 65 ng/l'dir (6). Bu aminoasit zincirindeki Phe 124 ve Ser 123 ANP'in biyolojik aktivitesi için önemlidir. Bu aminoasitler zincirden çıkarılsa ANP'in natriüretik, diüretik, damar genişletici etkisi ve aldosteron sekresyonunu inhibe edici özelliği önemli ölçüde azalır (5). Kardiyona trin 1, İnsan ANP'i, Atriopeptin I, Atriopeptin II, Atriopeptin III, Aurikulin A, Aurikulin B izole edilen ANP'lerdir (5,53, 54).

2.2.1.4.Atriyal Natriüretik Peptit'in Reseptörleri

ANP'in böbrek içindeki reseptörleri glomerüllerde ve mezenşiyal hücrelerde bulunmaktadır (55). Merkezi sinir sistemindeki ANP reseptörleri özel yöntemlerle sıçan ve kobaylar üzerinde araştırılmıştır (5). Kobaylar üzerinde yapılan araştırmalarda bulbus, lateral traktüs ve serebellumun granüler hücre tabakalarında çok yüksek yoğunlukta ANP reseptörleri bulunmuştur. Fasikulus retrotleksus, interpedinküler nükleus, subformikal organ, koroid pleksus ve leptomeninkste yüksek konsantrasyonda ANP reseptörleri tespit edilmiştir. ANP'in daha düşük reseptör konsantrasyonları ise nükleus akumbens, dorsomedial ve suprakiazmatik hipotalamik nükleus, paraventriküler talamik nükleus, korteks ve subkomistural organda bulunmuştur (5,56). Medülla spinalis ve otonom sinir sisteminde yapılan incelemeler sonunda medülla spinalisin sakral bölümünde, otonom sinir

sistemi içerisinde ise superior servikal ve çölyak ganglionlarda yüksek yoğunlukta ANP reseptörleri tespit edilmiştir (57). İnsanlarda yapılan bir çalışmada; trombositlerde ANP reseptörleri bulunurken, eritrositler, mononükleer hücreler ve granülositlerde bu reseptörlere rastlanmamıştır (58). Aorta ve adrenal zona glomeruloza hücrelerinde de ANP reseptörleri tespit edilmiştir (56). ANP'in klirens reseptörleri olan NPCR (Natriüretik peptit klirens reseptörleri) ise böbrek ve vasküler yapılarda bulunur (4).

2.2.1.5.Atriyal Natriüretik Peptit'in Metabolizması

İnsanda ANP' in yarı ömrü çok kısadır. 17 saniye ile 2,5 dakika arasındadır. ANP klirens reseptörlerine bağlanarak veya lizozomal enzimler yardımıyla (nötral endopeptitaz 24,11 ile) açılmış inaktif halka formasyonu kazanarak) kan akımından uzaklaştırılır (59). Bu nötral endopeptitaz böbrekte ve akciğerde gösterilmiştir (4,60). Nötral endopeptitaz 24,11'in güçlü ve spesifik bir inhibitörü kullandığında plazma ANP seviyelerinde 2-3 kat artma görülmüştür (51).

2.2.1.6.Atriyal Natriüretik Peptit'in Etki Mekanizmaları

ANP, hedef dokularda spesifik reseptörleri yoluyla etki eder. ANP'in reseptörlere bağlanmasıyla guanilat siklaz aktive olur, c-GMP (siklik guanozin monofosfat) artar ve c-AMP'de (siklik adenozin monofosfat) düşüşe yol açan adenilatsiklaz inhibisyonu meydana gelir. Bu ikinci haberci sistemler hedef dokularda ANP'in etkili olmasına yardımcı olmaktadır (58). ANP hiçbir hedef dokuda Na⁺/K⁻ ATP'az (adenozin trifosfat) aktivitesini değiştirmez (5).

2.2.1.7.Atriyal Natriüretik Peptit'in Plazmada Artışına Yol Açan Nedenler

Sağ kalp atriyumundaki basıncın yükselmesi ANP'in plazma seviyelerinde devamlı bir artış meydana getirmektedir. Sağ atriyal basınçla ANP'in plazma seviyeleri arasında pozitif bir ilişki vardır (61). Sağlıklı insanlarda intravenöz tuzlu su yüklenmesi, yatmak suretiyle meydana gelen pozisyon değişikliği sonucu dolaşan volümün merkeze kayması, kan basıncının ani olarak yükselmesi ve aşırı sodyum alımında plazma ANP seviyesi artar . Glukokortikoidler, androjenler ve tiroid hormonları atriyal kas hücrelerinden ANP'in

sentezini direkt olarak uyarırlar (62). Plazma ANP'in yükseldiği hastalıklar ise kronik böbrek yetmezliği (7,8,63), konjestif kalp yetmezliği (48,64), esansiyel hipertansiyon (48), karaciğer sirozu (48), atriyal fibrilasyon ve atriyal taşikardidir (65,66).

2.2.1.8.Atriyal Natriüretik Peptit'in Böbrek Üzerindeki Etkileri

ANP GFH'nı, idrar akım hızını, sodyum, fosfat, magnezyum, kalsiyum ve potasyum atılımını artırır, idrar ozmolalitesini ise azaltır (5,7,53). ANP glomerüllerde aferent arteriyoler direnci azaltır, eferent arteriyoler direnci ise artırır. Böylece glomerüler kapiller hidrostatik basınç artar. Buna bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu ve GFH artar (5,6,53) Son dönem böbrek yetmezliği olan çocuk ve erişkinlerde plazma ANP konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (7,8). Hemodiyalizle ultrafiltrasyon yapıp volüm azalması oluşturulduğunda plazma ANP seviyesinin düştüğü gözlenmiştir (9,10).

2.2.2.Beyin Natriüretik Peptit (BNP)

Beyin natriüretik peptit ilk kez 1988 yılında domuz beyninden izole edilmiştir (67).

2.2.2.1.Beyin Natriüretik Peptit'in Fonksiyonu

BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler. BNP'in diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez, renal hemodinamiği etkileyerek yada direkt tübüler etki ile olur (68). Aferent arteriyoler dilatasyon ve eferent arteriyoler vazokonstrüksiyon ile GFH'nı artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressinin etkilerini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteryel ve venöz dilatasyona neden olur, ard ve ön yük azalır (69). Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokardta fibrotik ve proliferatif süreci önler (70). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu module edici etkisi

olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (71), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin I ve anjiyotensin II'nin etkilerini bloke eder (72).

2.2.2.2.Beyin Natriüretik Peptit'in Lokalizasyonu

Plazma BNP'in temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'in ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü fazladır (73,74). Ayrıca atriyum, beyin ve adrenal bezde de sentezlenir (4). ANP depo granülleri içinde bulunur ve egzersiz gibi minor bir uyararla bile kan dolaşımına salınır. BNP'in ise çok azı depo granüllerinde bulunur (75).

2.2.2.3.Beyin Natriüretik Peptit'in Yapısı

BNP 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar ve ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasit BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N-terminal fragmandır (NT-proBNP). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit pro-BNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein köprüsü arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino-terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (76, 77).

2.2.2.4.Beyin Natriüretik Peptit'in Sentezi ve Kontrolü

BNP'in sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (75). Uyarıcı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: timin, A: adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (78). Bu nedenle BNP'in plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin I ve

anjiyotensin II'de BNP sentezini uyarabilmektedir (79). Salınımın kontrolü ANP'de olduğu gibi depo granüllerden kana verilme şeklinde değildir (75).

2.2.2.5.Beyin Natriüretik Peptit'in Metabolizması

BNP parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur (yaklaşık 18-22 dk). BNP reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptitazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (79).

2.2.2.6.Beyin Natriüretik Peptit'in Etki Mekanizması

BNP etkilerini ANP'ye benzer şekilde natriüretik peptit reseptör A'ya bağlanıp c-GMP'yi artırarak gösterir (79).

2.2.2.7.Böbrek Yetersizliğinde Beyin Natriüretik Peptit

BNP düzeyleri; böbrek yetmezliğinin prediyaliz aşamasında ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde artar. Bu artıştan BNP'in klirens reseptörlerinin down-regülasyonuna bağlı renal atılımda azalma ve artmış intravasküler volume sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur (80).

2.2.2.8.Kalp Yetersizliğinde Beyin Natriüretik Peptit

Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptit yükselmesiyle karakterize nörohümorale aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (81). Asemptomatik evrede ve kalp yetersizliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptitin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Bunun yanısıra BNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohümorale aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (82). BNP, ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan

kalp yetersizliği ile yüksek derecede korelasyon göstermesi üzerine Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (83,84).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak-Temmuz 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi İç Hastalıkları servisinde nefrotoksik antineoplastik kemoterapi ilacı uygulanan 30 hasta alındı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için onay alındı. Hastaların 17'si erkek (%57), 13'ü kadındı (%43). Yaş ortalamaları median 44 idi (min:20, max:79) Hastalarımızın 26'sı yeni tanı 4'ü ise daha önce tedavi almış olan hastalardan oluşmakta idi. Daha önce herhangi bir nedene bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar çalışmaya alındı. Kemoterapiden önce ödem, poliüri, oligüri, hipertansiyon gibi klinik bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak daha önce kemoterapi almamış ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan tamamen sağlıklı 5 erkek ve 5 kadın alındı. Yaş ortalamaları median 26 (min:19, max:34) idi. Çalışmaya tedavi protokollerinde sisplatin, siklofosfamid, doksorubisin ve yüksek doz sitozin arabinozid uygulanan hastalar alındı. Akut Miyeloblastik Lösemi tanısı alan 9 hastaya yüksek doz sitozin arabinozid, Non Hodgkin Lenfoma tanısı alan 3 hastaya CHOP, 6 hastaya RCHOP, Hodgkin lenfoma tanısı alan 2 hastaya ABVD, 1 hastaya DHAP, Mide adenokarsinomu tanısı alan 3 hastaya, Serviks karsinomu, Timoma ve Akciğer kanseri olan 3 hastaya sisplatinli kombinasyon tedavisi, Anjiyosarkom ve yumuşak doku sarkomu olan 2 hastaya IMA, Meme kanserli 1 hastaya da

siklofosfamid, doksorubisin tedavisi uygulandı. Hastaların herbirine toplam 4 kür tedavi verildi. Hastalar ve kontrol grubunda tedavi öncesi böbrek fonksiyon testleri ve plazma ANP ve BNP seviyeleri çalışıldı. Ayrıca tedavi sonrasında bu testler tekrarlandı (Tablo 2).

3.1.Böbrek fonksiyon testlerinin ölçümü

3.1.1.Glomerül filtrasyon hızı hesaplanması

GFH kreatin klirensi ile hesaplandı. Referans değeri; erkekler için 128 ± 26 ml/dk/1.73 m², kadınlar için 118 ± 24 ml/dk/1.73 m² olarak belirlendi (85, 86). (Tablo 3)

Tablo 3: Yaşa göre GFH normal oranları (87,88).

Yaş	Erkek (ml/dk)	Kadın(ml/dk)
20-29	128±26	118±24
30-39	116 ±23	107± 21
40-49	105±21	97± 19
50-59	93± 19	86± 17
60-69	81± 16	75±15
70-79	70±14	64±13
80-89	58± 12	53±11

Kreatin Klirensi 24 saatlik idrar toplanarak ölçüldü. 24 idrarda kreatin klirensi formüle göre hesaplandı (87).

Kreatinin Klirensi (ml/dakika) = İdrar kreatinin (mg/dl) x Günlük idrar hacmi(ml) /

Serum kreatinin (mg/dl) X 1440

Hastalardaki nefrotoksisite derecesi kronik böbrek hastalığının DOQI (dialysis outcome quality index) sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4: Kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin DOQI' e göre (dialysis outcome quality index) sınıflaması

Evre	Tanım	GFR (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	<15 (veya diyaliz)

3.1.2.Spot idrarda proteinüri lm

Spot idrarda proteinüri Dade Boehring BN-2 cihazında nefelometrik yöntemle lld. İdrarda protein/kreatin oranının normal değeri 200 mg/gr'dan düşük olarak kabul edildi (88).

3.1.3.Laboratuvar testlerinin lm

Serum BUN (kan üre azotu), kreatin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfat, magnezyum, idrar kreatini ve idrar sodyum seviyeleri Olympus 2700 cihazında kolorometrik yöntemle çalışıldı. Analizler için gerekli olan kan ve spot idrar önekleri tarif edilen günlerde sabah saat 08.00'da toplandı ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölümler yapıldı.

3.2.Plazma ANP ve BNP düzeylerinin lm

BNP laboratuvar incelemeleri hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinden habersiz bir uzman tarafından yapıldı. Kan önekleri 19 numaralı iğne ile brakıyal venden alındı. EDTA-sodyum ve aprotinin (proteinaz aktivitesi inhibitörü) içeren polietilen

tüplerde toplandı. + 4 °C’de 3000 g’de 15 dakikada santrifüj edilip, plazmalar analiz edilinceye kadar -80 °C’da derin dondurucuda saklandı. ANP ve BNP ölçümleri rapid fluorescence immunoassay cihazı (Biotek Diagnostics, CA; Okuyucu: Elx 800; Kit: Phoenix Pharmaceuticals Inc Harbor Boulevard, Belmont, California 94002) ile yapıldı. Bu test 0,1 ng/ml ile 100 ng/ml aralığındaki ANP ve BNP düzeylerini doğru olarak saptayacak özellikteydi. Test öncesi örnekler oda ısısına getirilerek homojen olması sağlandı, hemolizli örnekler kullanılmadı. 50 µl örnek sample porta transfer edilerek murine ANP ve BNP monoklonal antikorları ile reaksiyona girmesine izin verildi ve poliklonal antikorlar fluorecent boya ile işaretlendi. Test cihazı iki internal kontrol ve iki eksternal likit kontrolü içermekteydi, ayrıca QC simülatör de kontrol amaçlı kullanıldı.

3.3.İstatistik Yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Chicago USA for Windows 13.0 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama ± standard deviyasyon olarak, nonparametrik veriler ise % olarak ifade edildi. Hasta grubunun farklı kürler arasındaki sayısal verilerinin karşılaştırılması için “one-way ANOVA” testi, ayrı parametrelerin çoklu ölçümlerinin karşılaştırmalar için ise “post-hoc Tukey HSD” testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon için “Wilcoxon” testi kullanıldı ve 2-yönlü anlamlılık testi uygulandı. BNP’nin bağımsız belirleyicileri multiple lineer regresyon analiziyle saptandı. İstatistiksel analizler yapılırken p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri, GFH, natriüretik peptitler ve kemoterapi ilaçları

Hasta no	Yaş/ Cins	Tanı	Kür Sayısı (ay)	1.Kür Öncesi			4.kür sonrası			Kemoterapi ilaçları toplam dozları/m ²
				GFH mL/dk/1.73m ²	ANP ng/ml	BNP ng/ml	GFH mL/dk/1.73m ²	ANP ng/ml	BNP ng/ml	
1	50/E	AML	4	118,00	0,56	6,47	84,00	4,70	55,70	Ara-C (72 gr)
2	53/E	AML	4	141,00	0,42	7,60	98,00	3,60	29,40	Ara-C (72 gr)
3	44/E	AML	4	128,00	2,89	5,82	96,00	4,90	11,20	Ara-C (72 gr)
4	44/K	AML	4	158,00	0,78	7,21	88,00	3,70	45,80	Ara-C (72 gr)
5	58/K	AML	4	95,00	1,50	6,80	26,00	3,90	55,80	Ara-C (72 gr)
6	20/K	AML	4	141,00	1,13	1,86	106,00	3,96	4,15	Ara-C (72 gr)
7	41/E	AML	4	121,00	0,41	5,47	77,50	,99	32,50	Ara-C (72 gr)
8	21/E	AML	4	123,00	0,58	3,25	90,00	2,48	15,30	Ara-C (72 gr)
9	46/E	AML	4	158,00	0,36	3,15	100,00	4,87	24,60	Ara-C (72 gr)
10	29/E	Anablastik Lenfoma	4	140,00	0,48	6,50	98,10	3,70	42,10	CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
11	41/K	DBBHL	4	137,50	0,20	4,50	76,00	3,40	7,90	CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
12	39/E	Mantle Hücreli Lenfoma	4	120,00	0,80	2,10	76,00	4,10	11,20	CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
13	79/E	DBBHL	4	64,00	0,89	1,23	48,00	5,98	7,85	RTX(1,4gr)CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
14	34/K	DBBHL	4	122,00	0,39	8,60	72,00	5,40	47,60	RTX(1,4gr)CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)

15	38/K	DBBHL	4	145,00	0,90	4,80	94,00	4,70	16,30	RTX(1,4gr)CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
16	72/K	DBBHL	4	122,00	0,74	4,80	65,00	8,10	23,70	RTX(1,4gr)CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
17	66/K	DBBHL	4	88,00	0,60	3,20	56,00	1,90	7,80	RTX(1,4gr)CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
18	77/K	DBBHL	4	87,50	1,60	6,80	55,00	3,40	29,60	RTX(1,4gr)CMP (3 gr), ADR(200 mg), VCR(6,4mg), PSN(800mg)
19	28/E	Hodgkin Lenfoma, Mix Hüc	4	211,00	1,10	5,40	133,00	3,40	17,80	ADR(200 mg), BLM(40mg), VCR(6,4mg), DTIC(1,4gr)
20	24/E	Hodgkin Lenfoma, Noduler S	4	179,00	1,12	4,60	96,00	4,80	24,50	ADR(200 mg), BLM(40mg), VCR(6,4mg), DTIC(1,4gr)
21	52/E	Hodgkin Lenfoma, Noduler S	4	142,00	1,34	9,80	85,00	3,20	24,50	Ara-C(16 mg), CDDP(400mg), DEX(100mg)
22	38/K	Meme CA	4	151,00	1,32	9,40	96,00	3,80	31,20	CMP (2,4 gr), ADR(240mg)
23	41/K	Timoma	4	149,00	1,10	4,80	94,00	3,50	23,10	CMP (2 gr), ADR(240mg), CDDP(360mg), PSN(800mg)
24	37/E	Mide Adeno CA	4	171,00	1,30	6,40	95,00	5,60	33,40	DTX(300mg), CDDP(300mg), 5-FU(4gr)
25	45/E	Mide Adeno CA	4	113,00	0,35	4,50	74,00	2,10	11,50	DTX(300mg), CDDP(300mg), 5-FU(4gr)
26	58/E	Akciğer CA	4	117,00	1,19	2,45	68,00	5,58	22,30	CDDP(240 mg), VNR(120 mg)
27	44/K	Serviks CA	4	111,00	1,20	3,70	82,50	6,70	44,60	CDDP(400mg), 5-FU(3,85,gr)

28	66/E	Mide Adeno Ca	4	71,00	0,70	7,20	56,00	2,90	54,10	DTX(300mg), CDDP(300mg), 5-FU(4gr)
29	58/K	Anjiyosarkoma	4	105,00	1,10	5,80	71,00	3,20	52,70	IFO(8gr), ADR(240 mg)
30	60/E	Sarkoma	4	126,00	0,54	4,40	80,00	4,20	62,40	IFO(8gr), ADR(240 mg)

AML: Akut Miyeloblastik Lösemi, DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma, Ara-C: sitozin arabinozid, CMP: siklofosfamid, ADR:doksorubisin, VCR:vinkristin, PSN:prednisolon, RTX:rituksimab, BLM:bleomisin, DTIC:dakarbazin, CDDP:sisplatin, DEX:deksametazon, DTX:dozetaksel, 5-FU:5 fluorourasil, IFO:ifosfamid

4.BULGULAR

Glomerüler Fonksiyon

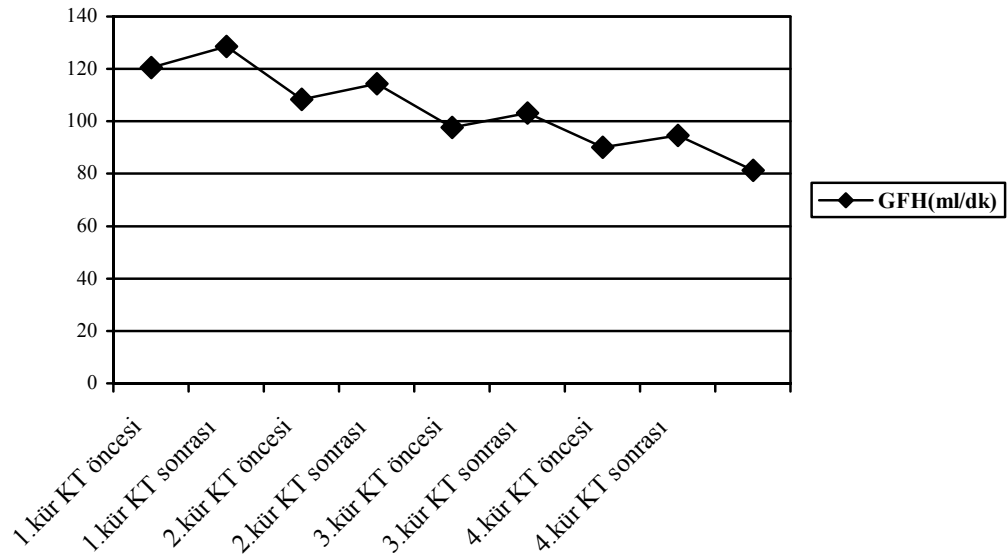
Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hastalar tedavi kürlerine göre kendi içinde karşılaştırıldı. 1. kür öncesi ortalama GFH değerinde hastalar (128,50 ml/dk) ve kontrol grubu (130,90 ml/dk) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,17).

1. kür öncesi ortalama GFH 128,50±31,24 ml/dk ve 1. kür sonrası GFH 108,38±31,79 ml/dk idi. Tedavi sonrası GFH tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p:<0,001). 2. kür öncesi ortalama GFH 114,33±29,26 ml/dk ve 2. kür sonrası GFH 97,63±25,48 ml/dk idi. Tedavi sonrası GFH tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p:<0,001). 3. kür öncesi ortalama GFH 103,25±26,70 ml/dk ve 3. kür sonrası GFH 90,13±24,14 ml/dk idi. Tedavi sonrası GFH tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p:<0,001). 4. kür öncesi ortalama GFH 94,66±26,47 ml/dk ve 4. kür sonrası GFH 81,20±20,67 ml/dk idi. Tedavi sonrası GFH tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p:<0,001). (Tablo 5) (Şekil 6)

Tablo 5: *Tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyon testlerinin karşılaştırılması*

	Tedavi öncesi n:30		Tedavi sonrası n:30		p
	GFH (ml/dk)	Mtp/Cre (mg/gr)	GFH (ml/dk)	Mtp/Cre (mg/gr)	
1.kür	128,50±31,24	28,4±2,53	108,38±31,79	121,1±10,8	<0,001
2.kür	114,33±29,26	98 ±12,35	97,63±25,48	257,4±34,69	<0,001
3.kür	103,25±26,70	148±17,38	90,13±24,14	382±20,35	<0,001
4.kür	94,66±26,47	325±40,12	81,20±20,67	492±62,47	<0,001



Şekil 6: *Ortalama Glomerül Filtrasyon Hızının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi*

Sonuçta ortalama GFH 1. kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar kür sayısı arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı (F:64,91 p: <0,001). (Tablo 6)

Bir (%3,3) hasta (5 numaralı hasta) 1. kür öncesi yaşa göre GFH normal iken (95 ml/dk) 4. kür sonrasında (26 ml/dk) DOQI indeksine göre evre IV'e ilerledi. Diyaliz ihtiyacı olmadı. Diğer hastaların tümünde GFH 4. kür sonrasında azalmasına rağmen üremik semptomlar gözlenmedi.

Tablo 6: Kemoterapi kürlerine göre plazma natriüretik peptit ve böbrek fonksiyon testleri arasındaki ilişki.

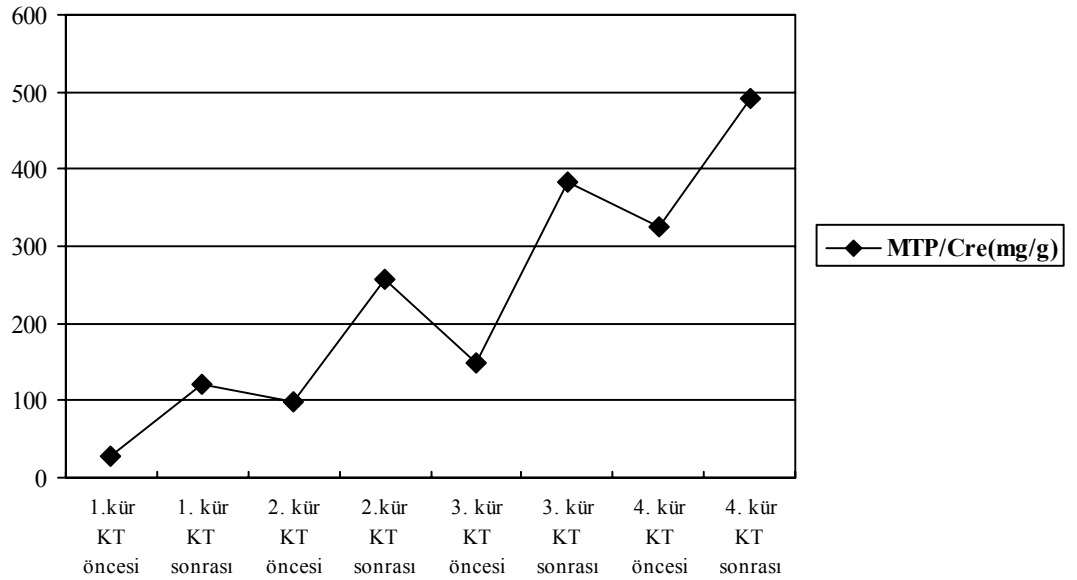
	ANP (ng/ml)	BNP (ng/ml)	GFH (ml/dk)	Mtp/Cre (mg/gr)
1.kür tedavi öncesi(I)	0,9±0,53	5,28±2,16	128,50±31,24	28,4±2,53
1.kür tedavi sonrası(II)	1,43±0,70	7,90±3,05	108,38±31,79	121,1±10,8
2.kür tedavi öncesi(III)	1,54±0,82	7,89±3,57	114,33±29,26	98,3 ±12,35
2.kür tedavi sonrası(IV)	2,32±0,83	11,81±4,51	97,63±25,48	257,4±34,69
3.kür tedavi öncesi(V)	2,26±0,91	13,03±6,55	103,25±26,70	148,2±17,38
3.kür tedavi sonrası(VI)	3,05±1,18	18,01±9,58	90,13±24,14	382,6±20,35
4.kür tedavi öncesi(VII)	2,93±1,09	18,37±11,11	94,66±26,47	325,4±40,12
4.kür tedavi sonrası(VIII)	4,09±1,45	29,02±16,97	81,20±20,67	492,3±62,47
ANOVA				
F değeri	69,88	44,16	64,91	21,48
p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TUKEY HSD	II,III,IV,V	II,III,IV,V	II,III,IV,V	II,III,IV,V
(I' e göre karşılaştırma)	VI,VII,VIII	VI,VII,VIII	VI,VII,VIII	VI,VII,VIII
VI,VII,VIII				
p değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

İdrarda Protein/kreatinin Oranı (MTP/Cre)

Hastalar tedavi kürlerine göre kendi içinde karşılaştırıldı. 1. kür öncesi ortalama MTP/Cre oranında hastalar (28,4 mg/gr) ve kontrol grubu (26,2 mg/gr) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p:0,12).

1. kür öncesi ortalama MTP/Cre 28,4±2,53 mg/gr ve 1. kür sonrası MTP/Cre 121,1±10,8 mg/gr idi. Tedavi sonrası idrarda protein/kreatin oranı tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 2. kür öncesi ortalama MTP/Cre 98 ±12,35 mg/gr ve 2. kür sonrası MTP/Cre 257,4±34,69 mg/gr idi. Tedavi sonrası MTP/Cre tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 3. kür öncesi ortalama MTP/Cre 148±17,38 mg/gr ve 3. kür sonrası MTP/Cre 382±20,35 mg/gr idi. Tedavi sonrası MTP/Cre tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 4. kür öncesi MTP/Cre 325±40,12 mg/gr ve 4. kür sonrası MTP/Cre 492±62,47 mg/gr idi. Tedavi sonrası MTP/Cre tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). (Tablo 5) (Şekil 7)

Sonuçta ortalama idrarda protein/kreatinin oranı 1. kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar kür sayısı arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (F:21,48, p:<0,001). (Tablo 6)



Şekil 7: Ortalama idrarda protein/kreatinin oranının tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

Kür sayısı arttıkça ortalama GFH azalması ile paralel olarak idrarda ortalama protein/kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (p: <0,001).

Bir (%3,3) hastada (21 numaralı hasta) 3. kürün sonunda protein/kreatinin oranı 1500 mg/gr'ün üstüne çıktı. Destek tedavisi ile normale döndü.

Serum Kreatini

1. kür öncesi ortalama serum kreatinin seviyesi $0,69 \pm 0,11$ mg/dl ve 4. kür sonrası ortalama serum kreatinin seviyesi $1,1 \pm 0,29$ mg/dl idi. Tedavi sonrası ortalama serum kreatinin seviyesi tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi (p:<0,001). Sonuçta ortalama serum kreatini 1. kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar kür sayısı arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (p:<0,001).

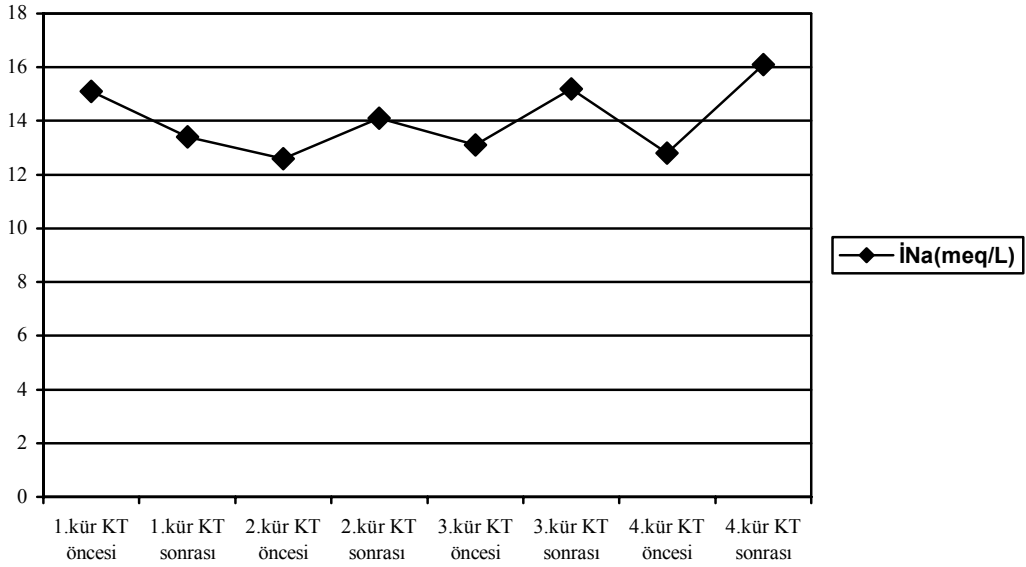
Proksimal Tübül Fonksiyonu

İdrar Sodyumu

1. kür öncesi ortalama idrar sodyumu $15,19 \pm 4,82$ meq/L ve 4. kür sonrası ortalama idrar sodyumu $16,17 \pm 5,32$ meq/L idi (Şekil 8). Tedavi sonrası idrar sodyumu tedavi öncesine göre yüksek bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p:0,1$). Sonuçta ortalama idrar sodyumu, 1. kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar kür sayısı arttıkça hafif derecede artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişme gözlenmedi.

Serum Elektrolitleri

Tedavi sonrası serum sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişme bulunmadı. Sisplatin alan bir (%3,3) hastada (28 numaralı hasta) ılımlı hipomagnezemi (1,4 mg/dl) ve bir (%3,3) hastada (27 numaralı hasta) hafif hipopotasemi (3,1 mmol/L) gözlemlendi.



Şekli 8: Ortalama idrar sodyum düzeyinin tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

Distal Tübül Fonksiyonu

İdrar pH'ı

1. kür öncesi ve 4. kür sonrası arasındaki idrar pH'ı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı değişme bulunmadı. Bir (%3,3) hastada (16 numaralı hasta) idrar pH'ı 7'nin üstüne çıktı.

Natriüretik Peptitler

Atriyal Natriüretik Peptit

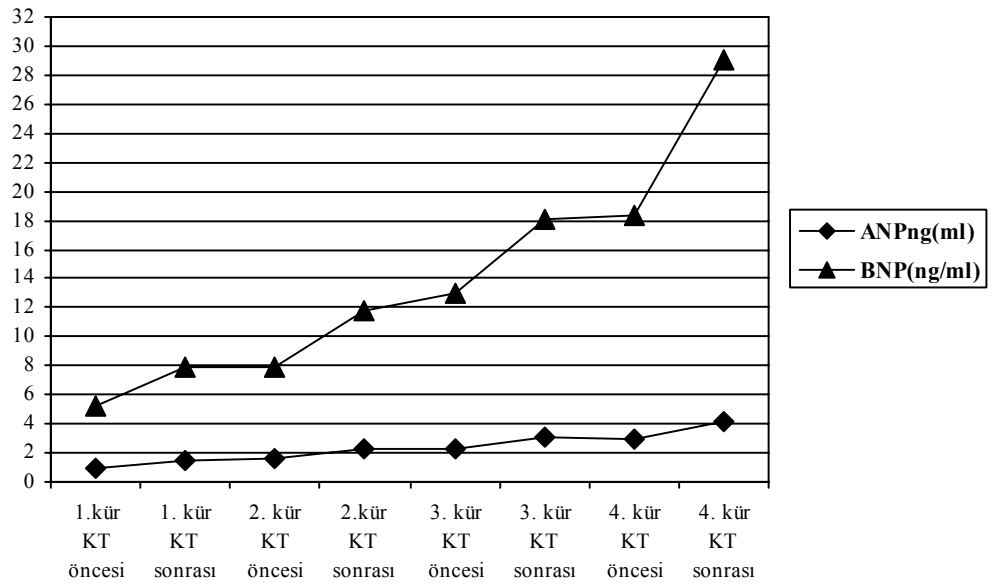
Hastalar tedavi kürlerine göre kendi içinde karşılaştırıldı. 1. kür öncesi ortalama ANP düzeyinde hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırayla 0,90 ng/ml, 0,81 ng/ml p:0,21).

1. kür öncesi ortalama ANP düzeyi $0,90\pm 0,53$ ng/ml ve 1. kür sonrası ANP düzeyi $1,43\pm 0,70$ ng/ml idi. Tedavi sonrası ANP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 2. kür öncesi ANP düzeyi $1,54\pm 0,82$ ng/ml ve 2. kür sonrası ANP düzeyi $2,32\pm 0,83$ ng/ml idi. Tedavi sonrası ANP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 3. kür öncesi ANP düzeyi $2,26\pm 0,91$ ng/ml ve 3. kür sonrası ANP düzeyi $3,05\pm 1,18$ ng/ml idi. Tedavi sonrası ANP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 4. kür öncesi ANP düzeyi $2,93\pm 1,09$ ng/ml ve 4. kür sonrası ANP düzeyi $4,09\pm 1,45$ ng/ml idi. Tedavi sonrası ANP düzeyi öncesine istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). (Tablo 7) (Şekil 9)

Sonuçta ortalama ANP düzeyi 1. kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar kür sayısı arttıkça istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (F:69,88 p: <0,001). (Tablo 6)

Tablo 7: Tedavi öncesi ve sonrası natriüretik peptitlerin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi n:30		Tedavi sonrası n:30		Kontrol grubu n:10		p
	ANP (ng/ml)	BNP (ng/ml)	ANP (ng/ml)	BNP (ng/ml)	ANP (ng/ml)	BNP (ng/ml)	
1.kür	0,90±0,53	5,28±2,16	1,43±0,70	7,90±3,05	0,81±0,12	4,43±1,96	<0,001
2.kür	1,54±0,82	7,89±3,57	2,32±0,83	11,81±4,51	0,75±0,14	4,81±2,04	<0,001
3.kür	2,26±0,91	13,03±6,55	3,05±1,18	18,01±9,58	0,91±0,18	5,01±2,32	<0,001
4.kür	2,93±1,09	18,37±11,11	4,09±1,45	29,02±16,97	0,85±0,17	4,63±1,85	<0,001



Şekil 9: Ortalama ANP ve BNP düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasına göre değişimi

Beyin Natriüretik Peptit

Hastalar tedavi kürlerine göre kendi içinde karşılaştırıldı. 1. kür öncesi ortalama BNP düzeyinde hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırayla 5,28 ng/ml, 4,43 ng/ml p:0,19).

1. kür öncesi ortalama BNP düzeyi 5,28±2,16 ng/ml ve 1. kür sonrası BNP düzeyi 7,90±3,05 ng/ml idi. Tedavi sonrası BNP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p:<0,001). 2. kür öncesi BNP düzeyi 7,89±3,57 ng/ml ve 2. kür

sonrası BNP düzeyi $11,81 \pm 4,51$ ng/ml idi. Tedavi sonrası BNP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). 3. kür öncesi BNP düzeyi $13,03 \pm 6,55$ ng/ml ve 3. kür sonrası BNP düzeyi $18,01 \pm 9,58$ ng/ml idi. Tedavi sonrası BNP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). 4. kür öncesi BNP düzeyi $18,37 \pm 11,11$ ng/ml ve 4. kür sonrası BNP düzeyi $29,02 \pm 16,97$ ng/ml idi. Tedavi sonrası BNP düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$). (Tablo 7) (Şekil 9)

Sonuçta ortalama BNP düzeyi 1. kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (F:69,88 p: $< 0,001$). (Tablo 6)

4 kür tedavinin sonunda (1 .kür öncesinden 4. kür sonrasına kadar) GRH progressif olarak azaldı. ANP, BNP ve idrarda protein/kreatin oranı da progressif olarak arttı. Diğer kürlerin 1. küre göre karşılaştırmalı değeri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). (Tablo 6)

Sonuçta böbrek fonksiyon testlerinin bozulmasına paralel olarak natriüretik peptid düzeylerinde artış izlendi.

Hastaların böbrek fonksiyon testleri kemoterapi bittikten ortalama 2 ay sonra kemoterapi öncesi seviyesine ulaştı. Kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmedi.

5.TARTIŞMA

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 (89). Sitotoksik ilaçlara bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Bu durum GFH'nın hafif azalmasından kalıcı böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede kendini gösterir (11). Antimetabolitler, alkilleyici ilaçlar ve antrasiklinler en sık nefrotoksisiteye neden olan ilaçların başındadır. Antineoplastik ilaçların toksik bileşiklerinin nötralize edilmesi ve hidrasyon gibi destekleyici tedavilerle böbrek toksisitesi önlenebilir (3). Kemoterapi ilaçları böbrekte başlıca proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere nefronun 3 ana bölümünde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olur (90). Glomerüler fonksiyon bozukluğuna bağlı GFH'nda azalma, serum kreatinin ve idrar protein/kreatin oranında artma görülür. Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı ise idrar sodyumunda artma; serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfat seviyesinde azalma izlenir. Distal tübüler fonksiyon bozukluğunda idrar pH'ı ve ozmolalitesi artar (91,92). Çalışmamızda böbrek proksimal ve distal tübüler fonksiyon bozukluğunu gösteren serum elektrolit seviyeleri ve idrar bulgularında, tedavi öncesi ile sonrası karşılaştırıldığında değişiklik izlenmedi. Buna karşılık glomerüler fonksiyon bozukluğunu gösteren GFH'nda ilerleyici azalma, serum kreatinin ve idrar protein/kreatin oranında da ilerleyici artış tespit edildi. Kanser hastalarında uygulanan kemoterapi ilaçlarının özelliklerine göre glomerüler

fonksiyonların yanında tübüler fonksiyonların da bozulduğu bilinmektedir. Bizim kullandığımız ilaçlar sisplatin ve doksorubisin gibi daha çok glomerüler fonksiyon bozukluğuna neden olan ilaçlardı. Bu nedenle tübüler fonksiyon bozukluğu görülmedi. Bu ilaçlarla yapılan benzer çalışmalarda (93-96) çalışmamızı destekleyen biçimde tübüler fonksiyonlar bozulmadan glomerüler fonksiyonların bozulduğu bildirilmiştir.

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 (93-95). Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda doksorubisinin glomerüler hasarlanmaya neden olduğu bulunmuştur (96). Harmon ve ark. kemoterapiden sonraki 6 ile 12 aylar arasında sisplatinle bağlı glomerülopati (glomerülosklerozis) rapor etmişlerdir (97). Nitrozürelere doza bağımlı olarak kronik intertisyel nefrit ve glomerüloskleroz tarzı tutulum ile kronik böbrek yetmezliği yapabilirler. Mitomisin C alan hastalarda da doza bağımlı olarak proteinüri ve renal yetmezlik tespit edilmiştir (98). Çalışmamızda sisplatin uygulanan hastalarda böbrek fonksiyon testleri kemoterapi bittikten ortalama 2 ay sonra kemoterapi öncesi seviyesine ulaştı. Kalıcı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmedi. Çalışmamızda hastaların sayısı azdı ve çeşitli kemoterapi ilaçları kullanıldı. Her kanser için standart kombinasyon kemoterapisi uygulanması nedeniyle böbrekte her ilaç için ayrı toksisite bölgesi tespit edemedik. Sadece yüksek doz sitozin arabinozid alan hastalarda da standart kombinasyon tedavilerinde olduğu gibi glomerüler fonksiyonların bozulduğu tespit edildi.

Bazı çalışmalarda kanserin kendisinde glomerüler fonksiyon bozukluğuna yol açtığı bildirilmektedir. Bu çalışmalarda kanserli vakalardaki glomerüler hasardan 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 glomerülonefrit, lenfomalarda da minimal değişiklik hastalığının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (99,100). Hastalarımızın büyük çoğunluğunu bu kanserler (AML 9 hasta, lenfoma 12 hasta, mide CA 3 hasta, akciğer CA 1 hasta) oluşturmaktadır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz gibi glomerüler fonksiyonların dramatik bir şekilde bozulmasını kolaylaştıran bir neden de kanserin kendisi olabilir. Tedavi öncesinde hastalar ile kontrol grubu arasında böbrek fonksiyonları açısından fark yoktu. Hastalarımızda kemoterapiden önce detaylı immünohistokimyasal inceleme yapılamadığı için başlangıçta böbreklerdeki immünolojik hasarlanmayı gösteremedik. Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha çok vaka ile daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANP ve BNP intravasküler volüm artışına cevap olarak atriyum ve ventriküllerden salınır, vazodilatasyona ve sodyumun idrarla atılımına neden olur (4). Glomerüllerde aferent arteriyoller direnci azaltır, eferent arteriyoller direnci ise artırır. Böylece glomerüler kapiller hidrostatik basınç artar. Buna bağlı olarak filtrasyon fraksiyonu ve GFH artar (5,6) Literatürde pek çok çalışmada konjestif kalp yetmezliği (48,64), esansiyel hipertansiyon (48), karaciğer sirozu (48), atriyal fibrilasyon ve atriyal taşikardi (65,66) gibi intravasküler volüm artışına neden olan hastalıklarda plazma natriüretik peptit seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği GFH'nın azalması nedeniyle intravasküler volüm yükünün en yüksek olduğu hastalıklardan birisidir. Prediyaliz aşamasına geldiği geç dönemlerde ve diyaliz yapılan hastaların hemen hepsinde plazma ANP (7,8) ve BNP (80,101) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hemodiyalizle ultrafiltrasyon yapıp volüm azalması oluşturulunca plazma ANP seviyesi düşer (9,10). Hemodiyaliz serum kreatinindeki düşmeye paralel olarak ANP'in dolaşımdaki konsantrasyonunu %34-42 oranında azaltır. Hemodiyalizden sonra BNP konsantrasyonunda da azalma görülür ancak serum kreatini ile ilişkili değildir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında böbrek naklinden 1 hafta sonra plazma natriüretik peptit seviyeleri normale döner. Bunun nedeni böbreğin tam fonksiyonel olarak çalışmaması ve ANP'in yarı ömrünün 2,5-3,5 dakika olmasıdır. Böbrek tam fonksiyonel olarak çalışırsa ANP seviyesinin 24 saat içinde normale dönmesi beklenir (4). Kronik böbrek yetmezliğinde renal parankim dokusunun kaybıyla birlikte natriüretik peptit klirens reseptörleri de azalır. Natriüretik peptitlerin yıkımı azalır. Bu nedenle ANP ve BNP'in düzeyi intravasküler volümü artıran diğer nedenlere göre daha yüksek bulunur (102). Takami ve ark. bu görüşü destekleyen çalışmasında kronik böbrek

yetmezliği olan hastalarda plazma BNP düzeyini, böbrek fonksiyonları normal olan konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyonlu hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır (101). Kronik böbrek yetmezliğinde ANP ve BNP, plazma konsantrasyonlarının daha yüksek olması nedeniyle diğer hipervolemi nedenlerine göre intravasküler volümün daha değerli bir göstergesidir (4). Çalışmamızda aynı ve farklı kürler arasında kemoterapi öncesi ve sonrası ANP ve BNP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası ANP ve BNP düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir yükselme gözlemlendi. Bu artış böbrek fonksiyon bozukluğunu gösteren GFH'nda azalma ile negatif korelasyon, idrarda protein/kreatinin oranındaki artış ile pozitif korelasyon içindeydi. Natriüretik peptitlerin düzeylerinin kemoterapi alan hastalarda artmasının muhtemel nedeni, yukarıdaki çalışmalarda bahsedildiği gibi kemoterapinin yol açtığı nefrotoksisite nedeniyle GFH'nın azalması sonucunda su ve tuz retansiyonunun olması ve intravasküler volüm yükünün artmasıdır. Hastalarımızın 4 kür kemoterapi aldığı düşünülürse ilerleyen kemoterapi kürlerinde nefrotoksisitenin artması nedeniyle plazma natriüretik peptit seviyesinin daha da artması beklenir. Plazma ANP ve BNP seviyesinin takibi, kemoterapi alan hastaların nefrotoksisite düzeyinin daha erken belirlenmesine yardımcı olabilir. Buna bağlı olarak bu hastalarda kemoterapi ile ilişkili böbrek hasarı belirlenebilir. Verilerimiz kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin takibinde ANP ve BNP'in kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

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 (25). Bir çalışmada ilk tedavi küründen sonra %25-35 oranında akut tübüller nekroz geliştiği ve doza bağımlı oluşan kümülatif renal yetmezlik oranının ise %20-25 olduğu rapor edilmiştir (16). Metotreksat ve doksorubisin proksimal tübül hücrelerinde birikerek akut tübüller nekroza neden olabilmektedir (3,38). İmmunohistokimyasal ve mRNA çalışmaları ANP'in prohormon geninin atriyum dışında böbrekte proksimal ve distal tübülde perinükleer bölgede bulunduğunu göstermiştir. Bu genin hayvan deneylerinde akut böbrek yetmezliği geliştiğinde ve renal kitle azaltıldığında aktive olduğu bildirilmiştir(4). Bu nedenle kemoterapiye bağlı akut böbrek yetmezliği geliştiğinde de tıpkı kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi azalmış GFH'nı artırmak

amacı ile dolaşımında natriüretik peptit seviyesinin arttığı düşünülmektedir. Çalışmamızda kemoterapi ile ilişkili akut böbrek yetmezliği görülmedi. Ayrıca hastaların hiçbirinde kemoterapiyi aksatacak kadar renal hasar tespit edilmedi. Çalışmamızda her kemoterapi küründen sonraki kan örnekleri tedavinin sonuncu günü alındı. Erken evrede böbreklerin kemoterapiye karşı kompensatuvar mekanizması gelişmeden kan örnekleri alındığı için böbrek fonksiyon bozukluğunu ölçen testler tedavi bitiminden birkaç gün sonraya göre daha yüksek bulundu. Bu sonuç böbreklerin tedavinin ilk günlerinde kemoterapiden daha çok etkilendiklerini düşündürmektedir. Bu dönemde plazma natriüretik peptit seviyesinin yüksek bulunması kemoterapiye bağlı nefrotoksisite düzeyini erken evrede işaret edebilir. Bu hastalarda daha yoğun destek tedavisi uygulanması için yol gösterici olabilir.

Antineoplastik ilaçların hem akut hem de kronik böbrek fonksiyon bozukluğu yapıcı etkisi yıllardır bilinmektedir. Bir çok çalışmada böbrek yetmezliği olan hastalarda natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmektedir. Bu çalışmalar içerisinde sadece Franz ve ark. böbrek yetmezliğinde serum kreatin seviyesi yükselmeden önce plazma ANP ve BNP'in düzeyinin yükseldiğini göstermişlerdir(103). Halen literatürde kemoterapi alan hastalardaki nefrotoksisitenin hem ANP hem BNP düzeyi ile ilişkisi hakkında bilgi mevcut değildir. Çalışmamızda plazma ANP ve BNP düzeyleri nefrotoksik antineoplastik ilaç alan hastalarda yüksek bulundu. Bu parametrelerin ölçümü antineoplastik ilaçlara bağlı nefrotoksisitenin önceden belirlenmesinde ve takibinde yararlı olabilir. Antineoplastik ilaç alan hastalarda böbrek fonksiyonları bozulmadan daha yoğun destek tedavisinin uygulanması yönünde klinisyene yardımcı olabilir.

Sonuç olarak ANP ve BNP'in plazma seviyesi, kemoterapiye bağlı nefrotoksisitenin önceden belirlenmesinde ve takibinde yararlı olabilir. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle bulgularımızın geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6.SONUÇLAR

1. Kemoterapi öncesi glomerül filtrasyon hızı, idrarda protein/kreatinin oranı, plazma ANP ve BNP düzeyinde hastalar ve kontrol grubu arasında fark yoktu.
2. Kemoterapi sayısı artarken glomerül filtrasyon hızı istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı.
3. Kemoterapi sayısı artarken idrarda protein/kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı.
4. Kemoterapi sayısı artarken plazma atriyal natriüretik peptit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı.
5. Kemoterapi sayısı artarken plazma beyin natriüretik peptit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı.
6. Kemoterapi sayısı artarken idrar sodyum seviyesi arttı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.
7. Tedavi öncesi serum elektrolit seviyesi ile tedavi sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı değişme izlenmedi.

7.ÖZET

ANTİNEOPLASTİK KEMOTERAPİ İLAÇLARININ NEFROTOKSİSİTE DÜZEYİNİN NATRİÜRETİK PEPTİTLER İLE İLİŞKİSİ

Giriş ve amaç

Antineoplastik kemoterapi ilaçlarının nefrotoksitesisi yıllardır bilinmektedir. Bu ilaçların kendisine ve dozuna bağlı olarak serum kreatininin hafif yükselmesinden son dönem böbrek yetmezliğine kadar ciddi boyutta böbrek bozukluğu görülebilmektedir. Kemoterapiye bağlı nefrotoksisiteyi önceden tespit edebilmek için biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalarda böbrek yetmezliği gibi intravasküler volüm artışına neden olan hastalıklarda ANP ve BNP'in arttığı bildirilmektedir. Bu çalışma kemoterapiye bağlı nefrotoksitenin plazma ANP ve BNP ile ilişkisini incelemek amacıyla planlandı.

Hastalar ve yöntem

Çalışmaya nefrotoksik antineoplastik kemoterapi uygulanan 30 hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hastaların 17'si erkek (%57), 13'ü kadındı (%43). Yaş ortalamaları medyan 44 idi. Kemoterapiden önce ödem, poliüri, oligüri, hipertansiyon gibi klinik bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya tedavi protokollerinde sisplatin, siklofosamid, doksorubisin ve yüksek doz sitozin arabinozid uygulanan hastalar alındı. Hastaların her birine 4 kür tedavi verildi. Hastalar ve kontrol grubunda tedavi öncesi böbrek fonksiyon testleri ve plazma ANP ve BNP seviyeleri çalışıldı. Ayrıca tedavi sonrasında bu testler tekrarlandı.

Bulgular

Tedavi öncesi hastalarla kontrol grubu arasında böbrek fonksiyon testleri ve plazma ANP ve BNP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tekrarlayan kürlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede GFH'da azalma ve idrarda protein/kreatinin oranında artma tespit edildi (p: <0,001).

Sonuç

Plazma ANP ve BNP düzeyleri nefrotoksik antineoplastik ilaç alan hastalarda yüksek bulunmuştur. Bu parametrelerin ölümü antineoplastik ilaçlara bağlı nefrotoksisitenin önceden belirlenmesinde ve takibinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler

Antineoplastik ilaçlar, nefrotoksisite, ANP, BNP

8.SUMMARY

THE RELATIONSHIP OF THE NEPHROTOXICITY LEVEL OF THE ANTINEOPLASTIC DRUGS WITH NATRIURETIC PEPTIDES

Introduction and aim

The nephrotoxicity of antineoplastic chemotherapy drugs is well known for many years. This nephrotoxicity varies from mild serum creatinine level elevation to end stage kidney failure depending on the type and dosage of the drug. Biochemical markers are needed to detect the nephrotoxicity due to chemotherapy drugs before it occurs. In some studies it's been reported that ANP-BNP levels increase in cases such as kidney failure where intravascular volume is increased. This study is performed to investigate the relationship between plasma ANP-BNP levels and nephrotoxicity due to chemotherapy.

Patients and method

Thirty patients medicated with antineoplastic agents which are known to have nephrotoxic side effects and a control group consisting of ten healthy people were involved in this study. 17 of the patients were males (57%) and 13 females with a median age of 44. Patients with clinical findings such as edema, polyuria, oliguria and hypertension before chemotherapy were excluded. Cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicine and high dose of cytosine arabinoside applied patients were involved. Four cures of treatment were given to each patient. Renal function tests, plasma ANP-BNP levels both in patient and control groups were evaluated before and after treatment.

Findings

Before treatment there was no significant statistical difference between the patient and control groups in terms of renal function tests and plasma ANP-BNP levels. However, through out the repeating cures decrease in GFR and increase in urine protein/creatinine ratio occurred which were statistically significant.

Consequence

Plasma ANP-BNP levels are found to be high in patients treated with nephrotoxic antineoplastic drugs. The evaluation of these parameters may be useful to detect the nephrotoxicity before it occurs and may be helpful in the follow-ups as well.

Key Words

Antineoplastic drugs, nephrotoxicity, ANP, BNP

9.KAYNAKLAR

1. Oğuz Kayaalp: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Kanser Kemoterapisinin Esasları. Hacettepe Taş Yayınları 10. baskı. s.380, 2002
2. Süleymanlar G: Akut Böbrek Yetmezliği. Temel İç Hastalıkları 1. Cilt, (Derleyenler) İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Süleymanlar G: Ankara, Güneş Kitabevi, s.757-769, 1996
3. 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, 2645-2657, 1998
4. Vesely DL: Natriuretic peptides and acute renal failure. Review *Am J Physiol Renal Physiol* 285(2),167-177,2003
5. Genes J: Atrial natriuretic factor, *Circulation* 75,(1),118,1987
6. Pai S, Cutler R, Pettis J: Atrial natriuretic peptide: A Minireview Part II, *Dialysis Transplantation* 17,262-264,1988
7. Albano J, Raman G: Atrial natriuretic peptide in adults on Haemodialysis, *Nephrology Dialysis Transplantation* 1,128-129,1986
8. Gnadinger M, Saxenhofer II: Plasma levels and dialysance of atrial natriuretic peptide in terminal renal failure. *Kidney International* 32,554-561,1987
9. Riska C, Tikkanen I, Fyhrquist F: Atrial natriuretic peptide as an indicator of volume and cardiac state in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1,128,1986
10. Zocaali C, Ciccarelli M, Mallamaci F, Delfino D: Alfa-Human atrial natriuretic peptide in chronic renal failure: Relationship with body fluid volume status. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1,128,1986
11. [Kintzel](#) PE: Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 24,19-38,2001
12. Viale SB, Minetti Ottone MA: Preclinical in vitro evaluation of hematotoxicity of the cisplatin-procaine complex DPR. *Anticancer Drugs* 14, 163-166,2003
13. 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* 76,281-291,1990
14. Weinberg JM: The cellular basis of nephrotoxicity. Disease of the kidney: Boston, 1031-1037,1993
15. David ME, Berndt WO: Renal methods for toxicology. In: Wallace Hayes, Editor, Principles and Methods of Toxicology (fourth ed.), Taylor and Francis Publisher, Philadelphia, pp. 1189-1214,2001
16. 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, 3258-3267,1996
17. Bertram G: Basic Clinical Pharmacology 9 ed. 1285-1300, 2001
18. Links M, Lewis C: Chemoprotectants: A review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs*, 57:293-308, 1999
19. Leonard BJ, Eccleston E, Jones D, Todd P, Walpoles A: Antileukemic and nephrotoxic properties of platinum compounds. *Nature* 234,43-45,1971

20. McEvoy GK, editor, Bethesda, Maryland: AHFS 2004 Drug Information. American Society of Health-System. Pharmacists, pp. 929-952,2004
21. Levi J, Jacobs C, Kalman SM: Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: I. Effects of sulfhydryl groups in rat kidneys. *J Pharmacol Exp Ther* 213,545-550,1980
22. el Daly ES: Protective effect of cysteine and vitamin E, Crocus sativus and Nigella sativa extracts on cisplatin-induced toxicity in rats. *J Pharm Belg* 53,87-95,1998
23. Anand AJ, Bashey B: Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 23,1519-1527, 1993
24. Dentino M, Luft FC, Moo Nahm Yum, Williams SD, Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 41,1247-1251,1978
25. Loehrer PJ, Einhorn LH: Drugs five years later Cisplatin. *Ann Intern Med* 100,704-713,1984
26. Offerman, JGG: Acute effects of cis-diammine dichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 12,36-38,1984
27. Schilsky RL, Anderson T: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Annals of Internal Medicine* 90,929-931,1979
28. Go R, Adjel A: Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 17,(1), 409-422,1999
29. Goren MP, Wright RK, Horowitz ME, Pratt CB: Ifosphamide-induced subclinical nephrotoxicity despite MESNA. *Cancer Treat Rep* 71,127-130,1987
30. Repchinsky C: Compendium of Pharmaceuticals and Specialties; p.1610-1613,2004
31. Miller LJ, Chandler SW, Ippoliti CM: Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. *Annals of Pharmacotherapy* 28,(5),590-594,1994
32. West NJ: Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. *Pharmacotherapy* 17,(4),696-706,1997
33. Shepherd, JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL: Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J. Clin. Oncol.* 9,(11),2016-2020,1991
34. Dorr RT, Von-Hoff DD: Drug monographs. In: Dorr R, Von-Hoff D, editors. *Cancer chemotherapy handbook*. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, pp. 395-416,1994
35. Calendi E, Dimarco A, Reigiani M: On physico chemical interactions between daunomycin and nucleic acid. *Biochim Biophys Acta* 103,25-49,1965
36. Mimnaugh EG, Trush MA, Gram TE: A possible role of membrane lipid peroxidation in anthracycline nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 35,4327-4335,1986
37. Takahashi M, Yukihiro A, Inaba A, Tsuichiya S: Inhibition of alkaline phosphatase activity and D-glucose uptake in rat renal brush-border membrane vesicles by aminoglycosides. *Biochim Biophys Acta* 903,31-36,1987
38. Pastoriza-Munoz E, Bowman RL, Kaloyanides GJ: Renal tubular transport of gentamicin in rat. *Kidney Int* 16,400-410,1979
39. Van Vleet JF, Greenwood JF, Ferrans VJ: Pathological features of adriamycin toxicosis in young pigs non skeletal lesions. *Am J Vet Res* 40,15-27,1979

40. Jovanovic D, Dimitrijevic J, Varagic J, Jovovic D, Starcevic A, Djukanovic L: Effects of captopril on morphologic changes in kidney of spontaneously hypertensive rats with adriamycin nephropathy. *Renal Fail* 20,451-458,1998
41. Haskell CM: Cancer treatment, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 81-83,1990
42. Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita VT, Hellmnan S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 362-365,1989
43. By GA. Smith, LE. Damon, HS. Rugo, CA. Ries, CA Linker: High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 15(2),833-839,1997
44. Henry, SD, Gauer, OH, Reeves, JL: Evidence of the atrial location of receptors enhancing urine flow. *Circ Res* 4,85,1956
45. Rinne A, Theenaho O, Jarvinen M: Atrial natriuretic polypeptides in the specific atrial granules of the rat heart: Immunohistochemical and immunoelectron microscopic localization and radioimmunological quantification. *Acta histochem* 80,19-20,1986
46. Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28,89,1981
47. Forssmann, WG, Hock D, Lottspeich F: The light auricle of the heart as endocrine organ. *Anat. Histol Embryol* 168,307,1983
48. Nishiuchi T: Radioimmunoassay for atrial natriuretic peptide: Method and results in normal subjects and patients with various diseases. *Clinica Chimica Acta* 159,45-57,1986
49. Kenneth, L, Becker JB: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, Second Edition, Lippincott Company, Philadelphia. pp.1487,1995
50. Trippodo NC, Macphee AA, Cole FE: Partially purified human and atrial natriuretic factor. *Hypertension* 5,81,1983
51. William F. Ganong, Ganong: Tibbi Fizyoloji, Barış Kitabevi s.503,1995
52. Imada T, Takayanagi R: Identification of a peptidase which processes atrial natriuretic factor precursor to its active form with 28 amino acid residues in particulate fractions of rat atrial homogenate. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 143,587-592,1987
53. Maack T, Rose M, Camargo F: Atrial natriuretic factor: Structure and functional properties. *Kidney International* 27,607-615,1985
54. Laragh J: Atrial natriuretic hormone, Renin-Aldosterone system and blood pressure electrolyte homeostasis. *The New England Journal of Medicine* 313,1330-1340,1985
55. Kreisberg J: Synthetic Atrial Peptide (AP II) fails to inhibit Inositol Triphosphate (IP₃) release and contraction induced by vasopressin (V) in cultured mesangial (MS) cells. *Kidney International* 31,277,1987
56. Mantyh C: Localization of specific binding sites for atrial natriuretic factor in the central nervous system of rat, guinea pig, cat and human. *Brain Research* 412,329-342,1984
57. Morii N, Itoh H: Atrial natriuretic polypeptide in spinal cord and autonomic ganglia. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 145,196-201,1987
58. Strom T, Weil J: Platelet receptors for atrial natriuretic peptide in man. *Life Sciences* 40,769-773,1987

59. Yandle TG, Richerds AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH: Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sciences* 30,182-187,1986
60. Sakamoto M, Nakao K, Mori N, Sugawara A, Yamada T, Otoh H, Shiono S, Saito Y, Imura H: The lung as a possible target organ for atrial natriuretic polypeptide secreted from the heart. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 135,515,1986
61. Akabane S: Release of atrial natriuretic polypeptide by graded right atrial distension in anesthetized dogs. *Life Sciences* 40,119-125,1987
62. Matsubara II, I Lirata Y: Effects of Steroid and Thyroid hormones on synthesis of Atrial Natriuretic Peptide by cultured Atrial myocytes of rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 145,336-343,1987
63. Stummvoll H: Human atrial natriuretic peptide in various degrees of renal insufficiency. *Kidney International* 31,128,1987
64. Cody J, Atlas A, Laragh J: Atrial natriuretic factor in normal subjects and Heart Failure Patients. *J. Clin. Invest.* 78,1362,1986
65. Wencker M, Lechleitner P: Early decrease in atrial natriuretic peptide in acute Myocardial Infarction. *The Lancet* 1369,1987
66. Miller W, Edvards B, Zimmerman R: Dissociation between atrial natriuretic factor and renal sodium excretion in response to tachycardia in the dog. *Kidney International* 31,280,1987
67. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332,78-81,1988
68. Levin ER, Gardner DG: Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 339,321-328,1998
69. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA: Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 67,1134-1139,1988
70. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ: Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 86,1690-1697,1990
71. Dloras JS: Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 81,1860-1873,1990
72. Burnett JC, Granger JP, Opgenorth TJ: Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247,863,1984
73. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an 'emergency' cardiac hormone against ventricular over load. *J Clin Invest*, 96,1280-1287,1995
74. Dickstein K: Natriuretic peptides in detection of heart failure. *Lancet.* 351,3-4,1997
75. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 347,161-166,2002
76. Stein BC, Levin RI: Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease *Am Heart J* 135,914-923,1998
77. Cheung BM, Kumana CR: Natriuretic peptides relevance in cardiac disease *JAMA*, 280,1983-1984,1998
78. Yoshimura M, Yasue H, Okamura K: Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 87,464-469,1993
79. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK: Comparison of atrial natriuretic peptide,

- BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 77,828-831,1996
80. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT: Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 76,230-235, 1995
 81. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82,1724-1729,1990
 82. Peacock WF: The B-type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 69,243-251,2002
 83. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38,2101-2113,2001
 84. Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J*, 22,1527-1560,2001
 85. Davies DF, Shock NW: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 29,496-507,1950
 86. Smith HW: Comparative physiology of the kidney, in Smith HW (ed): *The Kidney: Structure and Function in Health and Disease*. New York. NY, Oxford University Press, pp 520-574,1951
 87. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. [Nephron 16,31-41,1976](#)
 88. Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS: Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. [J Am Soc Nephrol 7,930-937,1996](#)
 89. Meister LA, Meadows AT: Late effects of childhood cancer therapy. *Curr Probl Pediatr* 23,102-131,1993
 90. Ikarashi Y, Kakihara Y, Imai C, Tanaka A, Watanabe A, Uchiyama M: Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatrics International* 46,570-575,2004
 91. Fels LM, Bokemeyer C, van Rhee J: Evaluation of late nephrotoxicity in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Oncology* 53,73-78,1996
 92. Skinner R, Pearson AD, English MW: Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 77,1677-1682,1998
 93. Seiler MW, Rennke HG, Venatachalam MA, Cotran RS: Pathogenesis of polycation-induced alteration's 'fusion' of glomerular epithelium. *Lab. Invest.* 36,48-61,1977
 94. Andrews P: Morphological alterations of the glomerular (visceral) epithelium in response to pathological and experimental situations. *J. Electron. Microsc. Tech* 9,115-124,1988
 95. Watanabe A, Kakihara T, Hara M: Morphological differences between glomerular epithelial cells (GEC) excreted during chemotherapy with antineoplastic drugs and GEC excreted in renal diseases. *Pediatr. Int.* 43,587-591,2001
 96. Fajardo LF, Eltringham JR, Stewart JR, Klauber MR: Adriamycin nephrotoxicity. *Lab. Invest* 43,242-253,1980

97. Harmon WE, Cohen HJ, Schneeberger EE, Grupe WE: Chronic renal failure in children treated with methyl CCNU. *N. Engl. J. Med* 300,1200-1203,1979
98. Alpers C Cotran RS: Neoplasia and Glomerular injury. *Kidney International* 30,465-473,1986
99. Dabbs DJ, Striker LMM, Mignon F, Striker G: Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 80,63-70,1986
100. Glassock RJ, Massry SG: Neoplasia Textbook of Nephrology. Glassock RJ, Massry SG(eds). Williams and Wilkins, Baltimore pp.1117-1123,1996
101. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, Takiuchi S, Kamide K, Yoshihara F: Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kid Dis* 44,(3),420-428,2004
102. Winters CJ and Vesely DL: Change in plasma immunoreactive N-terminus, C-terminus, and 4000 dalton mid portion of atrial natriuretic factor prohormone with hemodialysis. *Nephron* 58,17-22,1991
103. Franz M, Woloszczuk W, and Horl WH: Plasma concentration and urinary excretion of N-terminal proatrial natriuretic peptides in patients with kidney diseases. *Kidney Int* 59,1928-1934,2001

