

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Prof. Dr. Rahmi ÖRS

Anabilim Dalı Başkanı

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİ VE HODGİN-DİŞİ
LENFOMA HASTALARINDA SİSTATİN-C' NİN
NEFROTOKSİSİTEYİ DEĞERLENDİRMEDEKİ ÖNEMİ**

Dr. Ekrem Ünal

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ümran Çalışkan

**KONYA
2007**

İÇİNDEKİLER

Sayfa numarası:

1)	Giriş.....	4
2)	Genel Bilgiler.....	6
3)	Hastalar ve yöntem.....	27
4)	Bulgular.....	29
5)	Tartışma	39
6)	Sonuç	48
7)	Özet.....	50
8)	İngilizce özet.....	51
9)	Kaynaklar.....	52

KISALTMALAR

Akut lenfoblastik lösemi.....	ALL
Akut myeloid lösemi.....	AML
Hodgkin dışı lenfoma.....	HDL
Glomerüler filtrasyon hızı.....	GFR
Kreatinin.....	Cre
Kreatinin Klerensi.....	Cl_{Cre}
Sistatin-C.....	Sys-C

GİRİŞ

Bugün, gelişmiş batı ülkelerinde, 15 yaş altında kanser tanısı olan çocukların %80-90'ının kanserden iyileşmesi beklenmektedir. Başka bir bakış açısıyla 2010 yılında yetişkin her 250 kişiden birinin, çocukluk kanserlerinden iyileşmiş bir birey olacağı tahmin edilmektedir (1). Yaşam sürelerinin uzaması ve kanserden iyileşme olasılığının artması ile birlikte dikkatler tedavilerinde yer alan kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır.

Kemoterapilerin uygulanması sırasında gelişen akut toksisitelerin çocuklar tarafından erişkinlere göre daha iyi tolere edilmesine karşılık, büyüme ve gelişmelerini henüz tamamlamamış olmalarından dolayı değişik sistemler üzerinde ortaya çıkabilecek geç yan etkiler çocuklar için daha büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu yan etkilerin giderilmesi veya azaltılması amacıyla uygulama sırasında bazı önlemler alınmaktadır. Bununla birlikte aylar, hatta yıllarca devam eden tedaviler süresince kullanılan ilaçların toplam dozlarına paralel olarak gelişebilecek toksisite riski de artış göstermektedir (1, 2).

Kemoterapinin geç yan etkileri endokrin, kardiyovasküler, pulmoner, gastrointestinal, genitoüriner sistem gibi birçok sistemi ilgilendirmektedir.

Kanser tedavileri içerisinde yer alan kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri hem üst hem de alt üriner sistemde ortaya çıkabilir. Üriner sistem için toksik olan kemoterapötik ajanlar arasında en önemlileri sisplatin, siklofosamid, ifosfamid ve metotreksattır. Radyoterapinin de bu ajanlarla birlikte kullanılması nefrotoksisite riskini artırır (1,2).

Böbrek fonksiyonların gösterilmesinde inülin gibi eksojen maddelerin kullanılmasıyla hesaplanan klerens, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) tespitinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Maliyet ve yapılmasının zorluğundan dolayı eksojen klerens hesabı yerine endojen kaynaklı serum kreatinin (Cre) ile yapılan kreatinin klerensi (Cl_{cre}) kullanılmaktadır.

Serum Cre değeri böbrek yetersizlikte sınırlı bilgi vermektedir. İnulin klerensi 50 ml/dk/1.73m² nin altına inmedikçe (böbrek rezervin yaklaşık yarısından fazlası kaybedilmedikçe) serum Cre'inde yükselme olmaz (3).

Kreatinin klerensinin hesaplanması serum Cre'ye göre daha fazla bilgi sağlamasına rağmen zamanlı idrar toplanması, hacim ölçülmesi, idrarda Cre çalışılması gibi (özellikle tuvalet eğitimini tamamlamamış hastalarda) birçok zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca kanserli çocuklarda azalmış besin alımı, kaşeksi, azalmış fiziksel aktivite, kortikostreoidlerin neden olduğu miyopati ve eklem ampütasyonu sonucu Cre'in asıl kaynağı olan kas yapıların azalmasından dolayı serum Cre seviyesi, böbrek fonksiyonlarını doğru yansıtamaz (3, 4).

Sistatin-C (Sys-C) sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin grubuna ait bir inhibitördür. On üç kilodalton molekül ağırlığına sahip 120 aminoasitten oluşan tek bir polipeptit zincirine sahiptir. Sistatin-C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızla yapılmakta ve vücuttan atılımı sadece glomerüler filtrasyon yolu ile olduğu, yaş ve vücut ağırlığı ile değişmediği bilinmektedir. Son zamanlarda düzeylerinin GFR tahmin etmede Cre düzeylerinden daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Günümüzde daha çok bu amaca hizmet etmektedir. Sistatin-C, kanserli hastalarda da daha çok böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır (4).

Bu çalışmada Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Çocuk Onkoloji kliniklerinde tanı alan ve tedavi gören akut lenfoblastik lösemi (ALL), akut miyeloid lösemi (AML) ve Hodgkin-dışı lenfoma (HDL) hastalarında tanı anında ve tedavileri süresince böbrek fonksiyonlarını, nefrotoksisite sıklığını ve nefrotoksisitenin erken dönemde Sys-C artışı ile belirlenmesinin mümkün olup olmayacağını araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı kanserlerinde beş yıllık sağ kalım oranları %80'lere ulaşmasına rağmen, kanserden iyileşen her üç hastadan ikisi en azından bir geç yan etkiye maruz kalmaktadır. Bu hastaların dörtte birinde mevcut geç yan etki hayatı tehdit edebilmektedir (5, 6). Bu yan etkiler tüm sistemleri etkileyebilir, kanser hastası ve aile fertlerinde görülen psikososyal problemler belirgin olabilir. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili yan etkilerden bazıları, büyüme ve gelişme bozuklukları, nörolojik-bilişsel bozukluklar, kardiyopulmoner etkilenmeler, gastrointestinal fonksiyon bozuklukları, kas-iskelet sistemi sekelleri, görsel işitsel etkilenmeler, böbrek bozuklukları ve ikincil kanserlerdir (2). Bu yan etkiler sadece uygulanan tedavi yöntemleriyle değil, hastanın kişisel özellikleriyle de ilişkilidir. Tıptaki yeni yaklaşımlar yüksek kür oranlarının yanında yan etkilerin azaltılması ve çocukluk çağı kanserinden kurtulan hastaların yakın takibine yöneliktir (7).

Çocukluk çağı kanserleri ve tedavisi ile ilişkili geç yan etkiler

Çocukluk çağı kanserleri ile ilgili bilinen yan etkiler ve uygulanan tedavilerin (cerrahi, radyoterapi, tekli veya çoklu ajan kemoterapi) arasındaki ilişki Tablo 1'de özetlenmektedir (2).

Tablo 1 Çocukluk çağı kanserler tedavisi sonrası görülebilen geç yan etkiler

Yan etki	Yüksek risk ile ilişkili tedavi uygulamaları	Yüksek risk ile ilişkili faktörler
Nörolojik ve bilişsel bozukluklar	Kranial radyasyon, intratekal metotreksat, sitarabin	Bayan cinsiyet, Tedavi sırasında küçük yaş, artan dozlar
Hipotroidizm	Tiroid bezine radyasyon	Artan dozlar, bayan cinsiyet, Tedavi sırasında küçük yaş
Hipogonadizm	Alkilleyci ilaçlar, kraniospinal, abdominopelvik ve gonadal radyasyon	Erkek cinsiyet, kız çocuklarında peri-pubertal veya post-pubertal dönemde tedavi, Alkilleyci ajanların toplam dozunda artış
Erken puberte	Kranial radyasyon	Kız cinsiyet, tedavi sırasında küçük yaş, 18 Gy' den düşük radyasyon dozu
Büyüme hormonu eksikliği	Kranial radyasyon	Tedavi sırasında küçük yaş, 18 Gy' den büyük radyasyon dozu
Obezite	Kranial radyasyon	Tedavi sırasında küçük yaş (<5 yaş), 18 Gy' den büyük radyasyon dozu
Myelodisplazi	Alkilleyci ilaçlar, topoizomeraz II inhibitörleri	Alkalize ajanların artan dozları, Tedavi uygulaması sırasında ileri yaş
Tiroid kanseri	Tiroid bezine radyasyon	Artan dozlar, bayan cinsiyet, Radyoterapi sırasında küçük yaş
Deri kanseri (bazal hücreli, yassı hücreli, malign melanom)	Radyoterapi	Ortovoltaj radyoterapi (1970' den önce deriye yüksek doz iletirdi), Güneşe aşırı maruziyet, bronzlaşma banyosu
İkincil beyin tümörü	Kranial radyasyon	Artan dozlar, tedavi sırasında küçük yaş
Kardiyomyopati/ konjestif kalp yetmezliği	Antrasiklinler	Toplam dozun yüksekliği (18 yaşından büyükler için >550 mg/m ² , 18 yaşından küçükler için >300 mg/m ²), Bayan cinsiyet, Tedavi sırasında 5 yaşından küçük, zenci ırk
Pulmoner fibroz, intersitisyel pnömoni	Bleomisin, göğse radyasyon, karmustin	Tedavide küçük yaş, bleomisin dozu >400 U/m ²
Myokardial infarksiyon	Göğse radyasyon	Kroner arter hastalığı için alta yatan risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, vs)
Hepatit virüsleri ilgili sekeller (siroz, karaciğer kanseri)	1993' den önceki transfüzyonlar	Endemik bölgede yaşama
Osteopeni/osteoporoz	Kortikosteroid, kraniospinal, gonadal, tüm vücut radyasyonu	Hipotroidizm, hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği ile ilişkili
Avasküler nekroz	Kortikosteroidler, Her hangi bir kemiğe radyasyon	Deksametazon, ergenlik dönemi
Diş anormallikleri	Kranial radyasyon	Tedavi sırasında küçük yaş
Katarakt	Kranial radyasyon, steroid	Yüksek radyasyon dozu, steroid ve radyoterapinin kombinasyonu,

Çocukluk çağı kanserleri ve tedavi amaçlı uygulanan tedavi rejimlerinin sistemlere göre geç yan etkileri sınıflandırılabilir.

Büyüme

Kanser tedavisi sırasında çocukların boy uzamasında azalma sık karşılaşılan bir problemdir. Kanserden iyileşen olguların birçoğu boy büyümesini tekrar yakalanıp hastalığa yakalanmadan önceki büyüme potansiyellerini geri kazanabilirse de bazı olgularda boy kısalığı sebat edebilir hatta ilerleyici olabilir. Boy ölçümünün %5'in altında olması olarak tanımlanan ciddi boy kısalığı beyin tümöründen sağ kalan olguların %30–35 kadarında (8), lösemi tedavisi almış olguların % 10-15'inde görülmektedir (9, 10). Akut lenfoblastik lösemi hastaların az bir kısmının boyu %5'in altına düşse de birçok olguda boy yüzdelerinde anlamlı azalma olmaktadır (2). Akut lenfoblastik lösemi hastalığından kurtulan olgular erişkin dönem ulaştıkça final boydaki kayıpların beklenenden daha fazla olduğu tespit edilmiştir (10). Boy kısalığı için diğer bir risk faktörü özellikle 18 Gy'i aşan tüm beyin ışınlamasıdır. Akut lenfoblastik lösemi hastalarda uygulanan 24 Gy kranial radyasyon sonrası boy geriliği nadir ve genellikle hafif olmasına rağmen ortalama boyda 5–10 cm'lik düşme olmaktadır (11). Kranial radyoterapinin etkisi hastanın yaşı ile yakından ilişkilidir. Tedavi sırasında beş yaşın altında olan olgularda büyüme duraklatıcı etki daha fazladır (9).

Kanserden iyileşmiş hastaların kontrolleri sırasında düzenli boy ölçümü ve boy persentilleri kullanılarak takibi önerilmektedir. Tek bir kez boy, vücut ağırlığı ölçümü hastanın büyüme özelliklerini göstermede yetersiz olduğu için tekrarlayan ölçümler ile büyüme özellikleri hakkında bilgi elde edilmelidir. Boy yüzdesi %3'ün altında veya yıllık büyüme hızı 4–5 cm/yıl'ın altında olan hastalar için endokrin görüşü planlanmalıdır (2).

Nörolojik ve Bilişsel Sekeller

Kanser tedavisi ile ilgili nörolojik ve bilişsel bozukluklar tüm beyin ışınlanması, yüksek doz metotreksat ve sitarabin veya intratekal metotreksat kullanımı sonucu gelişebilir. Beyin tümörü, HDL ve ALL olgularında nörolojik ve bilişsel sekel riski daha fazladır. Nörolojik ve bilişsel sekeller için risk faktörleri; radyasyon dozunda artma, tanı anında yaş küçüklüğü, sistemik veya intratekal tedaviyle birlikte tüm beyin radyoterapisi ve kız cinsiyettir (12). Nörolojik ve bilişsel bozukluklar sıklıkla radyoterapiyi takiben ilk bir iki yıl içinde görülmekte olup ilerleyici tabiattadır. Etkilenen çocuklarda akademik güçlükler neden olan bilgi öğrenmede yetersizlikler görülmektedir. Bu çocuklar algılayıcı ve ifade edici konuşma dilinde, dikkat süresinde, görsel ve algısal motor maharetlerinde yetersizliklere yatkındırlar. Beyin tümörü için radyoterapi, kemoterapi uygulanan olgularda beyaz cevher etkilenmesi neticesinde akademik ve entelektüel davranış yetersizliğiyle sonuçlanan zeka testi (IQ) skorlarında düşme bildirilmiştir (13). Nöbet, periferal nöropati gibi geç dönemde görülen nörolojik sekeller sıklıkla tedavinin akut fazında başlayıp kronikleşir

Takiplerin sağlıklı olması için ilk başvuru anında yapılan nörolojik muayene dikkatli yapılmalıdır. Kranial radyoterapi alan olgularda bazal manyetik rezonans görüntülemesi, tıkaçıcı damar hastalığı ve beyin tümörü açısından yıllık görüntüleme önerilir. Kranial radyoterapi, intratekal metotreksat, orta ve yüksek doz metotreksat ve/veya sitarabin alan hastalar gibi bilişsel sekel riski yüksek olan hastaların bazal nöropsikiyatrik değerlendirme ve klinik durumuna göre yeniden değerlendirilmeler önerilmektedir.

İşitme komplikasyonları

Platinyum bazlı kemoterapik ajanlar, aminoglikozitler, loop diüretikleri, radyoterapi gibi ototoksik ajanlar sıklıkla kanser tedavisinde kullanılmaktadır. İşitme kaybı ile ilişkili risk faktörleri; tedavisi sırasında dört yaşından küçük olma, beyin tümörü tanısı, kranial radyoterapi ile platinyum bazlı kemoterapi kombinasyonu ve ototoksik etkisi olan birden fazla

ajanla tedavidir (14). Ayrıca kemoterapötiklerin toksik etkisi sonucu böbrek fonksiyonlarında azalma saptanan olguların işitmesinde etkilenme olma ihtimali artmıştır (15).

Kanser tedavisi sonucu işitme kaybı görülen her hasta kulak burun boğaz uzmanı ile birlikte değerlendirilmeli ve işitme cihazı veya diğer yardımcı cihazlar ile duymasına yardımcı olunmalıdır. Gürültülü ortamlardan ve aminoglikozitler veya loop diüretikleri gibi ototoksik etkisi bilinen diğer tıbbi ilaç uygulamalarından uzak durması önerilmelidir.

Görme fonksiyonu

Kanser tedavisiyle ilişkili katarakt gelişimi için risk faktörleri; busulfan veya uzun süreli kortikosteroid tedavisi, tüm vücut radyasyonu, beyin, baş ve göz radyoterapisi olarak bildirilmiştir (2). Ayrıca, sistemik kortikosteroid kullanımı artmış glokom ve uveit riskiyle ilişkilidir. Tüm vücut ışınlanması veya kranial radyoterapi kuru göze neden olabilir. Göz ışınlanması uygulanan çocuklarda korneal ülserasyon, kuru göz, optik sinir hasarı, retinit, glokom, blefarit ve orbital hipoplazi riski yüksektir.

Göze radyoterapi alan her hastanın yılda bir kez göz doktoru tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir. Kanser tedavisiyle ilişkili göz sekellerinin tedavisinde göz doktoru ile ortak çalışma gerekmektedir.

Kardiyovasküler yan etkiler

Doksorubisin ve daunomisin gibi antrasiklinler kardiyomiyopatinin bilinen nedenlerindedir. Antrasiklinler birçok kansere karşı etkilidir ve çocukluk çağı kanser olgularının yaklaşık %40-50'sinde kullanılmaktadır (2). Kronik kardiyotoksisite; kardiyomiyopati, perikardit veya konjestif kalp yetmezliği olarak görülebilir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda; kardiyomiyopati riski doz bağımlı olduğu ve 600 mg/m² aşan toplam dozlarda %30 oranında kardiyomiyopati gelişebileceği bildirilmiştir. Beşyüz - altıyüz mg/m² arasında dozlarda kardiyomiyopati riski %11 iken, 500 mg/m² altındaki toplam dozlarda bu risk %1'in altına kadar düşmektedir (15). Bu çalışma 500 mg/m² toplam dozu

kardiyotoksitenin eşik değeri olarak göstermesine rağmen Kremer ve arkadaşları (17) 607 çocuğun ortalama 6,3 yıl izlendiği çalışmasında 300 mg/m² toplam dozunu geçen olguların klinik kalp yetmezliği için riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Bununla beraber antrasiklinlerin neden olduğu subklinik miyokard hasar da bilinmektedir (2).

Akciğer fonksiyonları

Akciğer fibrozu ve pnömoni akciğere radyoterapi uygulanması sonrasında olabilir. Bundan dolayı göğüs kafesi yerleşimli tümörler özellikle de Hodgkin lenfoma olgularında sıklıkla görülür. Akciğer radyoterapisi uygulanan olguların %30'undan fazlasında asemptomatik radyolojik bulgular veya solunum fonksiyon testlerinde restriktif değişiklikler bildirilmektedir (18). Akciğerde meydana gelen bu değişiklikler radyoterapiden aylar hatta yıllar sonra gelişmektedir, radyoterapi sırasında veya sonrasında radyasyon pnömonisi geçiren olgularda risk artmaktadır. Son yıllarda radyoterapinin gelişmiş tekniklerle daha rafine uygulanabilmesinden dolayı geç akciğer toksisitelerinde dramatik azalma gözlenmiştir (2). Radyoterapiye ilave olarak birçok kemoterapötik ilaç akciğer toksisitesine yol açabilir. Bu ilaçların en iyi bilinenleri; bleomisin, karmustin, lomustin, siklofosamid, melfalan, vinblastin ve metotreksattır. Kronik akciğer toksisitesini ağırlaştıran ek faktörler; ikincil enfeksiyonlar, altta yatan akciğer rahatsızlığı (astım, vs), sigara, kronik graft versus host hastalığı, akciğerlerin tümör tarafından tutulumu olarak sıralanabilir (2).

Kronik akciğer toksisitesine en akılcı yaklaşım; bleomisin ve alkileyici ajanların, radyoterapinin toplam dozlarının dikkatli takibini, radyoterapinin giriş boyutlarının düşürülmesini, birincil ve ikincil olarak sigaraya maruziyetin engellenmesini içeren koruyucu önlemlerdir. Kanserden iyileşen hastaların uzun süreli takibinin başlangıcında semptomu ve yüksek riski olan hastaların bazal solunum fonksiyon testi yaptırılması önerilmektedir. Ayrıca her ne nedenle olsun bu hastaların ameliyat öncesi genel anestezi almadan solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (2).

İkincil kanserler

Çocukluk çağı kanserlerinden iyileşen olguların izlendiği geniş hasta sayısına sahip büyük çalışmalarda, ikincil kanser riski genel nüfusa göre 3–6 kere daha fazla olduğu ve bu riskin takip yılı arttıkça arttığı bildirilmiştir (2, 19). İkincil kanserin sıklığı ve tipi; primer tanı, uygulanmış tedavi, hastanın genetik duruma göre farklılıklar göstermektedir. Hodgkin lenfoma, ailesel retinoblastom, Wilms tümörünün genetik formu, von Recklinghausen nörofibromatozis, kseroderma pigmentozum, Klinefelter hastalığı, immun yetmezliği olan, yüksek doz radyoterapi veya alkilleyici ajan uygulanan hastalar ikincil kanser için yüksek riske sahiptir. Primer kanser için daha küçük yaşlarda tedavi uygulanan olguların ikincil kanser gelişme riski daha yüksek olduğu bildirilmektedir, bu durumun istisnası ileri yaşlarda kanser tedavisi sonrasında daha sık görülebilen ikincil myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemidir. İkincil meme ve tiroit kanserlerinden dolayı bayan cinsiyet ikincil kanser gelişimi için risk faktörüdür (2).

Kanserden iyileşen olgular için ikincil kanser ölümcül olabileceği için riskli hastaların etkin, yakın takibi önemlidir. İkincil akut myeloid lösemi riski; 10 yaşından önce topoizomeraz II inhibitörleri (epipodofilotoksinler, antrasiklinler gibi) ve 15 yaşından önce alkilleyici ajanlarla tedavi gören hastalarda yüksek olduğu için, tedavi sonrasında yılda bir tam kan sayımı ve periferik kan yayması incelemesi önerilir (2). Diğer birçok ikincil kanser radyoterapi ile ilişkili olduğu için yılda bir radyoterapi sahasındaki dikkatli cilt, yumuşak dokunun fizik muayenesi ve gerekirse radyolojik görüntülenmesi önerilir. Otuz Gy ve üzerinde mediastinel, mantle, akciğer, spinal veya tüm vücut ışınlaması uygulanan ve kanserden iyileşen bayan olguları için ergenlikten sonra ayda bir hasta tarafından meme muayenesi, yılda bir ise klinik meme değerlendirilmesi önerilir.

Tiroid beziyle ilgili yan etkiler

Hipotiroidizm, sık görülen geç yan etki olup sıklıkla tiroit dışı kanserlerin tedavisi için boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda görülür. Güncel bir çalışmada 1791 tane Hodgkin lenfoma hastalığından iyileşen hastaların sağlıklı kardeşlerine kıyasla 17 kat daha sık hipotiroidizm tespit edildiği bildirilmiştir (20). Kanserden iyileşen hastalarda görülen hipotiroidizm radyoterapi dozuyla ilgilidir. Yirmi Gy altında radyoterapi uygulanan hastalarda biyokimyasal hipotiroidi gelişme riski %20'nin altındadır. Sklar'ın (20) yaptığı çalışmada 45 Gy' i aşan dozlarda radyoterapi uygulanan hastalarda 20 yıl sonra hipotiroidizm gelişme riski %50 olarak bildirilmiştir.

Boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalar geç gelişebilecek tiroit nodülleri açısından dikkat muayene edilmelidir. Kanser tedavinin tamamlanmasıyla yılda bir tirootropin ve serbest T-4 ölçülmesi önerilmektedir (2). Herhangi bir anormallik tespit edildiğinde endokrinoloji görüşü planlanmalıdır. Bu hastalara gereksiz radyografik tetkiklerden ve iyot içeren radyokontrast maddeler kullanılmasından kaçınılması gerekir.

Erkek hastalarda üreme fonksiyonları

Kanserden iyileşen erkek hastalara uygulanmış radyoterapi, cerrahi veya kemoterapi gibi tedavi yöntemleri üreme hücrelerinde azalmaya ve üremeyle ilgili endokrin fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır. Testislere uygulanan radyoterapi doza bağımlı olarak testis hacmi ve sperm üretiminde azalmaya ve folikül uyarıcı hormonda artışa neden olmaktadır. Hodgkin lenfoma için ters 'Y' şeklinde radyoterapi alan olgular skrotumun kurşun ile korunmasına rağmen 2-40 aylık takiplerde azospermik olduğu rapor edilmiştir (21). Dört-Altı Gy arasındaki dozlarda azospermi 3-5 yıl sebat ederken 6 Gy'i geçen dozlarda geri dönüşümsüzdür (2). Testiküler fonksiyonları bozulmasında kemoteropatiklerin özellikle de alkilleyici ajanların etkisi vardır. Hodgkin lenfoma için MOPP (Mekloreamine, vinkristin, prednizon ve prokarbazin) ile tedavi edilen pubertal ve erişkin erkeklerde 5 veya 6 kür tedavi

uygulandıktan sonra tedavi bitiminden 1–2 yıl sonrasında azospermi görölme oranı %80-%100 olarak bulunmuştur. Bu etkiden tedavi kesiminden yedi yıl sonra sadece %20 hasta kurtulabilmiştir (22). Doksorubusin (adriamisin), bleomisin, vinblastin ve dekarbazin (ABVD) tedavisi sonrasında azospermi görölme oranı azaldığı (%36) ve iyileşme oranı yüksek bulunduğu (%100) bildirilmiştir (23). Güncel Hodgkin lenfoma tedavisinde ABVD tercih edilmektedir. İki taraflı retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu veya kısmi veya tam pelvik eksentrasyon yapılan olgularda gonadal fonksiyonların bozulması veya retrograd ejakulasyon görülebilir (2).

Erkek üremesi üzerine olan bu olumsuz etkiler hayatı tehdit edici olmamasına rağmen tanı anında çocuk sahibi olmayan genç erkek hastalar için hayat kalitesini düşürmektedir. Bu problem, tedavi öncesi sperm bankasını güncel tutmaktadır.

Bayan hastalarda üreme fonksiyonları

Kanserden iyileşen bayan hastalar erkeklere kıyasla üreme fonksiyonlarında daha dayanıklıdır. Radyoterapi sonrası bulgular yaşa ve doza bağımlıdır. Uygulama sırasında 40 yaşından yaşlı kadınlara overlere 4–7 Gy radyoterapi uygulandıığında geri dönüşümsüz overiyal yetmezlik kaçınılmaz bir sonuçtur (2). Ergenlik öncesindeki dönemde overler radyoterapiye daha dayanıklıdır. Ortalama tedavi yaşı 6,9 yıl olan pre-pubertal hastalarda daha yüksek dozlarda (12–50 Gy) radyoterapiye rağmen gecikmiş ergenlik ve amonere sadece %68 olguda bildirilmiştir (24). Overiyal yetmezlikte radyoterapi gibi doz ve yaş bağımlı etkiye sahip diğer bir faktörde siklofosamid, busulfan, nitrojen mustard gibi kemoterapi ajanlarıdır. Beş büyük merkezin sonuçlarına göre ergenlik öncesi tedavi edilen kız olgularda premature menopoz görölme açısından kontrol grubundan büyük bir fark görölmemiştir (25).

Nefrotoksisite

Böbreklerde etki ederek fonksiyon bozukluğu veya böbrek hastalığı meydana getiren birçok ilaç mevcuttur. Nefrotoksisite akut veya kronik zehirlenme şeklinde, cıva klorür, etilen glikol, karbon tetraklorür gibi maddelerin alınmasıyla meydana gelebileceği gibi, çevresel veya endüstriyel kökenli cıva, kurşun, kadmiyum ve çeşitli hidrokarbonlara bağlı olarak da oluşabilir. Nefrotoksisitenin en sık ve yaygın sebebi ilaçlardır. Tedavi ve tanı amaçlı (radyokontrast maddeler gibi) kullanılan birçok ilacın nefrotoksik etkilerinin mevcut olduğu bilinmektedir (26–28).

İlaçların oluşturduğu nefrotoksisite iki mekanizma ile meydana gelmektedir (28, 29):

1-Direkt ilaç toksitesi:

En sık görülen nefrotoksisite şeklidir. Doz ve böbrek fonksiyonlarıyla ilgisi vardır. İlaçların direkt kendileriyle oluşabileceği gibi (örneğin; karbon tetraklorür, aminoglikozidler ve lityum), ilaçların nefrotoksik metabolitlerinden (örneğin; fenasetin, metoksifloran, kloroasetaldehit) kaynaklanabilir.

2-Hipersensivite reaksiyonu:

Direkt ilaç toksitesine göre daha az olarak rastlanmaktadır. Dozla ilişkisi yoktur. Böbrek fonksiyonlarındaki azalmalardan etkilenmezler. İmmünolojik bir olay söz konusudur. Bu mekanizmayla etki ederek böbrek hasarı yapan ilaçlar arasında penisilinler, sülfonamidler, rifampisin yer almaktadır.

Teşhis ve tedavide kullanılmak üzere birçok yeni ilaç geliştirilmektedir. Bu durum şüphesiz, böbrek problemlerini artırmaktadır. Çeşitli ajanların böbreklerde meydana getirdiği değişiklikler Tablo 2’de özetlenmiştir (26–28).

Tablo 2 Nefrotoksik ilaçların böbreklerde oluşturduğu değişiklikler

Renal etki	Mekanizma	Neden olan ajanlar
Akut böbrek yetmezliği (Akut tübüler nekroz)	Direkt tübüler hasar	Aminoglikozitler, sisplatin, amfoterisin-B, ağır metaller, radyokontrast maddeler
Akut böbrek yetmezliği (Prerenal)	Renal perfüzyon azalır	NSAİİ, ACE-inhibitörleri, radyokontrast maddeler, siklosporin
Akut böbrek yetmezliği (interstisyel nefrit)	İmmünolojik, inflamatuvar	Penisilinler, sülfonamidler, sefalosporinler, allopurinol, NSAİİ, diüretikler
Akut böbrek yetmezliği (Obstrüksiyon)	İnatratübüler tıkanma, retroperitoneal fibrozis	Methotreksat, asiklovir, metiserjit, radyokontrast maddeler
Kronik böbrek yetmezliği	Kronik tübülointerstisyel nefrit	Analjezikler, kurşun, nitroüreler, lityum, siklosporin
Nefrotik sendrom	Primer glomerülonefrit	Altın, penisilamin, kaptopril, NSAİİ
Hiperkalemi	Renal ve ekstrarenal K ⁺ hemostaz değişikliği	Beta-blokerler, NSAİİ, kaptopril, tiazidler, spironolakton, triamterin, kalsiyum kanal blokerleri, siklosporin
Hiponatremi	Su atılımında azalması	NSAİİ, klorpropamid, tiazidler, klofibrat, vinkristin, lityum, demoklosiklin

(NSAİİ: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, ACE: anjiotensin dönüştürücü enzim)

Nefrotoksisitenin fonksiyonel ve klinik bulguları

Aminoglikozid grubu antibiyotikler ve sisplatin gibi anti-kanser ajanlar mitokondriyal, lizozomal ve enzimatik hasar oluşturarak hücrel bozukluğa yol açarlar (27, 28).

Probenisid, penisilamin, tolbutamid, antiepileptik ajanlardan tridion ve paradion, eroin kullanılması, altın tedavisi, nefrotik sendrom ve proteinüri ile birlikte anormal protein yapımına neden olduğu bildirilmiştir (28).

Migren tedavisinde kullanılan metizerjit, periüretral fibrozis yoluyla obstrüktif üropati yapabilir (28).

Radyokontrast maddeler, sülfonamidler, anti-kanser ajanlardan metotreksat ve onun metaboliti olan 7 hidroksilat kristalüri yoluyla obstrüktif üropatiye neden olabilir (26, 28).

İlaçların sebep olduğu tübüler bozukluklarda glikoz, fosfor, protein, aminoasit, ürik asit, kalsiyum, magnezyum, potasyum, sodyum ve suyun böbrekte işlenmesinde bozukluk mevcuttur. Bazı ajanlar böbrek tarafından suyun korunmasının bozarak poliüri, dehidratasyon ve akut böbrek yetmezliğine neden olurken bazı ilaçlar antidiüretik hormon salgılanmasının bozarak su retansiyonuna neden olur (26, 28).

İlaça bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğinin en sık nedeni akut tübüler nekrozdur. Akut tübüler nekrozdan büyük bir sıklıkla antibakteriyel ajanlar sorumludur. Akut böbrek yetmezliğinin en nadir sebebi akut intesititsiyel nefrittir (28).

Anti-kanser ilaçların nefrotoksik etkileri

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların birçoğunun böbrek fonksiyonlarını çeşitli derecede bozarabilir. Nefrotoksik etkisi olan anti- kanser ilaçlar Tablo 3’de görülmektedir.

Tablo 3 Nefrotoksik etkisi olan anti-kanser ilaçlar

Alkilleyici ve platin temelli ajanlar

Kloroetininitrozüreler

Karmustin

Semustin

Streptozosin

Sisplatin

Karboplatin

İfosfamid

Antimetabolitler

Azasitidin

Gemsitabin

Metotreksat

Pentostatin

Diğerleri

Mitomisin

İnterferon- α

Anti-kanser ilaçların neden olduğu böbrek bozuklukları patofizyolojik nedenlere göre; pre-renal, renal, post-renal olarak sınıflanabilir (30).

Pre-renal nefrotoksisite, hipovolemi, düşük kardiyak debi, renal vazokontrüksiyon, böbrek kan akımının bozulması, hiperviskositeye bağlı böbrek perfüzyonunda azalma nedeniyle olabilir. Pre-renal nefrotoksisitenin karakteristik laboratuvar bulguları; artmış serum kreatinin ve kan azot nitrojeni ve azalmış idrar sodyum atılımıdır. Böbrek tübülleri etkilenmemiştir ve normal kan akımı ve glomerüler ultrafiltrasyonun temin edilmesini takiben tübül fonksiyonları hızlıca düzelir (30).

Ağır ve uzamış renal hipoperfüzyon intrinsek böbrek hasarına neden olabilir (29, 30). Anti-kanser ilaçlara bağlı intrinsek böbrek yetmezliği uzamış iskemiye ilave olarak nefrotoksik metabolitlere maruziyet, endojen nefrotoksinlerin serbestleşmesi, renal tübüllere endojen bileşiklerin çökmesi, renavasküler obstrüksiyon, glomerüler hastalıkları, renal mikro-vasküler hastalıklar, tübülointestinal hastalıklara bağlı olabilir (29, 31). İntrensek böbrek hasarındaki laboratuvar bulguları hasarların derecesi ve anatomik lokalizasyonla ilişkilidir. Renal tübüller hasarın klinik bulguları; idrarla elektrolit kaybı, renal tübül asidoz, idrar yoğunlaştırma kabiliyetinin kaybı, GFR'da azalmadır. Glikozüri, aminoasidüri, ürik asit ve küçük moleküler ağırlıklı proteinlerin atımda artma tübül hasarın göstergesidir. Fanconi sendromu yaygın proksimal tübül hasarı sonucu sodyum, bikarbonat, potasyum, fosfor, ürik asit, aminoasit ve glukozun artmış idrara atılımı ile karakterizedir. Fanconi sendromlu hastalarda ciddi ve uzamış hipofosfatemi ile beraber metabolik asidoz sonucu rikets ve osteomalazi gelişebilir (31). İdrarda artmış alanin aminopeptid, N-asetil- β -D-glukoaminidaz, α_1 -asid glukoprotein, β_2 -mikroglobulin atılımı proksimal tübül fonksiyonlarının takibinde kullanılır. Glomerüler bozukluğun değerlendirilmesi ve takibinde proteinüri önemlidir. Albumin veya immünglobinlerin idrarla atılımı, glomerüler hasarın takibinde belirteç olarak kullanılır (30, 31).

Postrenal üremi, idrar akımındaki mekanik tıkanıklar sonucunda olur. Klinik olarak anlamlı idrar yolu tıkanıklığı; üretra veya bilateral üreter tıkanıklığı veya kronik böbrek yetersizliği veya tek böbreği fonksiyon gören hastada ünilateral üreter tıkanıklığı sonucu olabilir. Bazı anti-kanser ajanların nefrotoksisite özellikleri Tablo 4 de gösterilmiştir (32).

Tablo 4 Anti-kanser ilaçların neden olduğu nefrotoksisite

İlaç	Özellikleri
Sisplatin	Toplam doz ile ilişkili renal tübüler hasar, hipomagnezemi, hipokalsemi
Karboplatin	Sisplatinden daha az nefrotoksiktir.
Karmustin	Toplam doz ile ilişkili renal hasar, glomerüler skleroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis
Streptozotosin	Toplam doz ile ilişkili renal hasar (proteinüri erken bulgudur), İnterstisyel nefrit, tübüler atrofi
Siklofosamid	Toplam doz ile ilişkili renal hasar (proteinüri erken bir bulgudur), İnterstisyel nefrit, tübüler atrofi
İfosamid	Toplam doz orantılı renal hasar (proteinüri erken bir bulgudur), İnterstisyel nefrit, tübüler atrofi
Metotreksat	İlaç ve metabolitlerinin çökmesi
Mitomisin-C	Akut böbrek yetmezlik, hemolitik üremik sendrom

Anti-kanser ajanların nefrotoksik özellikleri ve nefrotoksik etki mekanizmaları birbirinden farklıdır. Pratik uygulamalarda nefrotoksisiteye en sık neden olan anti-kanser ilaçlarından bazıları platinyum temelli ilaçlar (sisplatin, karboplatin), ifosamid, mitomisin, metotreksat, kloroetilnitrozüreler (karmustin, semustin, streptozosin) dir. Ayrıca kanserli çocukların değerlendirilmesinde kullanılan radyokontrast maddelerin ve bu hasta grubunda sık kullanılan aminoglikozid, vankomisin gibi antibiyotiklerin de böbrek üzerine olumsuz etkileri mevcuttur.

Platin temelli anti-kanser ajanların nefrotoksik etkileri

Platin temelli anti-kanser ajanlar DNA çift zincirinde çapraz bağlanma yaparak DNA transkripsiyonu ve replikasyonunu durdurarak etki eder. Sisplatin, karboplatin ve transplatin klinik uygulamalarda en sık kullanılan platinyum bileşikleridir (1).

Sisplatin, antineoplastik aktivitesi olduğu gösterilen ilk ağır metal kompleksidir. Üzerinde yoğun klinik ve prelinik araştırmalar yapılmıştır. Rosenberg ve arkadaşları (33) 1965 yılında elektrik dipollerin hücresel büyüme etkisini araştırırken *Escherchia coli*'nin, hücre bölünmesinin bir platin elektrotunun yanında baskılandığını ilk kez göstermişlerdir. Bu gözlemi açıklama girişimlerinin takiben aynı araştırmacılar sisplatin olarak adlandırdıkları bir metal kompleksi izole etmişlerdir (34). Bu bileşik yeni sınıflandırılmış terapötik bileşiklerin modeli haline gelmiştir. Faz I çalışmalar sırasında belirgin gastrointestinal ve böbrek toksisitesinin görülmesi nedeniyle, nerede ise terk edilmiştir. Hidrasyon ile nefrotoksitesinin azalmasından sonra bu ilaca olan ilgi yeniden artmıştır.

Sisplatinin etki mekanizması hala netleşmemiş olmasına rağmen sisplatinin sitotoksik etkisi DNA'ya direkt bağlanması ile ilgili görünmektedir. Cisplatinin DNA sentezini durdurması muhtemelen DNA tek sarmalını değiştirmesine bağlıdır (34). Sisplatin, ayrıca RNA ve proteinlere kimyasal bağ ile bağlanır.

Sisplatinin doz kısıtlayıcı yan etkisi böbrek toksisitesidir. Karboplatinin daha az nefrotoksik olduğu bilinmekle birlikte karboplatin de böbrek hasarına neden olabilir. Hem sisplatin hem de karboplatinin nefrotoksik etkileri dozla ilişkilidir. Platin bileşiklerini büyük oranda proteinlere bağlanır. Serbest sisplatin düşük moleküler ağırlığından dolayı glomerülden kolaylıkla filtre edilir. Böbreklerdeki yoğunlaşması diğer tüm organ ve plazma yoğunlaşmasından daha yüksektir. Sisplatin, hemodinamik değişiklikler, glomerül kapiller geçirgenlik değişiklikleri, tübüler obstrüksiyon, tübüler geri sızıntı sonucu nefrotoksik etkileri ortaya çıkar (35).

Sisplatin hipomagnezemi, hiponatremi, hipokalemi, akut böbrek yetmezliği (akut tübüler nekroz), kronik intersitisyel nefrit, nefrotik sendrom ve Fanconi tipi tübüler disfonksiyona neden olabilir (30). Sisplatine bağlı nefrotoksisitenin önlenmesi amacıyla değişik çalışmalar yapılmıştır. Mannitol veya diüretik kullanarak, sisplatinin doz şemasını değiştirerek nefrotoksisite sıklığında azalma tespit edilmiştir (16). Ayrıca eksojen atrial natriüretik peptid ve probenesid kullanımının sisplatinin neden olduğu nefrotoksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (36, 37).

İfosfamidin nefrotoksik etkileri

Azotlu hardal bileşikleri, DNA'yı alkilleyerek DNA transkripsiyonu, replikasyonunu durdurarak etki eder. Siklofosamid, ifosfamid, mekloreタミン, melfalan, klorambusil klinik uygulamalarda en sık kullanılan azotlu hardal bileşikleridir. Skinner ve arkadaşları (38) çocuklarda ifosfamidin tek ve toplanan dozları sonrasında nefrotoksisitenin erişkinlerden daha sık görüldüğünü ve yaklaşık nefrotoksisite sıklığının % 1,4 – 30 arasında olduğunu bildirmiştir. İfosfamid nefrotoksisitesi; aminoasidüri, glukozüri gibi sadece biyokimyasal olarak böbrek bozukluk bulguları ile görülebileceği gibi akut veya kronik böbrek yetmezliği, Fanconi tipi tübüler fonksiyon bozukluğu, renal tübüler asidoz ve böbrek kaynaklı diabetes insipidus gibi değişik klinik tablolarla da ortaya çıkabilir (29, 38-40). İfosfamid tedavisi alan çocuklarda ciddi glomerüler ve /veya tübüler hasar şeklinde nefrotoksisite tanımlamıştır. Böbrek bozuklukları geri dönüşümlü olmasına karşın son yıllar içerisinde ifosfamid ile tedavi edilen çocuklarda ciddi kalıcı nefrotoksisite bildirilmiştir. İfosfamide bağlı böbrek toksisitesinin klinik özellikleri açısından bireysel farklılıklar gösterebileceği bildirilmiştir (38-41). İfosfamid nefrotoksisitesinin klinik bulguları Tablo 5 de özetlenmiştir (39). Mesna ile ifosfamidin ve onun toksik metabolitlerinin neden olduğu nefrotoksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (42).

Tablo 5 İfosfamid nefrotoksitesinin subklinik ve klinik bulguları

Glomerüler toksisite

- Geri dönüşümlü glomerüler filtrasyon hızında azalma
- Akut böbrek yetmezliği
- Kronik böbrek yetmezliğine gidiş

Proksimal tübüler toksisite

- Glukozüri
- Fanconi sendromu (aminoasidüri, glikozüri, fosfatüri, kalsiüri, bikarbonatüri)
- Hipofosfatemi
- Hipokalemi
- Proksimal tübüler asidoz

Distal tubuler toksisite

- Nefrojenik diabetes insipidus
- Distal tübüler asidoz

Tübüler toksisite

- Renal tübüler enzimlerinin idrarla atılımında artma
 - Renal tübüler asidoz (proksimal ve/veya distal)
-

İfosfamid nefrotoksitesinde en önemli risk faktörleri; yaş, toplam ifosfamid dozu, ilacın verilmiş şekli, önceden ve/veya eş zamanlı sisplatin kullanımı, tümör tarafından böbreğin tutulumu ve nefrektomidir. Bu risk faktörleri Tablo 6 da özetlenmiştir (27, 28).

Tablo 6 İfosfamid nefrotoksitesinin risk faktörleri

-
1. Hastanın yaşı (<5 yaşta risk artar.)
 2. Toplam ifosfamid dozu (60 mg/m^2 'de risk artar.)
 3. İlacın uygulama şekli
 4. Önceden ve/veya aynı zamanda sisplatin alımı
 5. Daha önceki böbrek patoloji olması
 6. Kişisel farklılıklar
-

Metotreksatın nefrotoksik etkileri

Dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan metotreksat, kanser tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlarından biridir. Metotreksat tedavi dozları, geleneksel dozlar (15- 50 mg/m²), orta dozlar (50–1000 mg/m²), yüksek dozlar (1–12 g/m²) olarak sınıflandırılır (30). Kalsiyum folinat (lökoverin kalsiyum) ilaçla ilişkili yan etkileri engellemek için metotreksat uygulama sonrası kullanılır. Mukozit genellikle orta ve yüksek dozlarda tedaviyi takiben ortaya çıkan bir problemdir. Metotreksat uygulaması sonrası serum kreatinin seviyesinde artma, üremi, dizüri, hematüri bildirilmiştir. Akut böbrek yetmezliği yüksek doz metotreksat uygulama sonrası oluşabilirken geleneksel dozlarda uzun süreli kullanımı da nefrotoksisite ile sonuçlanabilir (43). Metotreksatın neden olduğu böbrek hasarı, 7-hidroksi metotreksat isimli metabolitinin böbrek tübüllerde kristalleşmesine bağlıdır (30).

Sistatin-C

Sistatin-C γ trace veya post-gammaglobulin olarak adlandırılan, izoelektrik noktası 9.3 olan (fizyolojik pH da pozitif elektrik yüküne sahip), düşük molekül ağırlıklı (13,359 kD), glikozillenmemiş 120 aminoasitten oluşan bir proteindir. 73–83, 97–117 pozisyonlarındaki sistein kalıntıları disülfid bağı oluşturur (44).

Sistatin-C' nin klinik önemi

Sistatin-C' nin kan düzeyinin sabit olması, glomerüllerden serbestçe filtre olması, tübüluslarda tamamen katabolize olması ve tübüluslardan salgılanmaması nedeniyle GFR tayininde iyi bir ölçüt olabileceğini göstermektedir. Son yıllarda Sys-C'nin GFR takibinde serum Cre'in yerini alıp almayacağı konusunda çalışmalar yapılmakta ise de halen rutin kullanıma geçmemiştir. Ancak ucuz, kolay ve hızlı bir test olduğundan bu konuda çalışmalar devam etmektedir (44, 45).

Anti-kanser ilaçlara bağlı nefrotoksisitenin erken tespitinde, böbrek fonksiyonlarını gösteren GFR' nin doğru hesaplanması önemlidir. Glomerüler filtrasyon hızınının tayininde en sık kullanılan parametre serum Cre düzeyidir. Çocukluk çağında serum Cre düzeyi yaş ve kas kitlesinden etkilenmektedir. Özellikle kanserli hastalar yeterli protein alamadıklarından kas kitleleri azalmıştır. Ayrıca GFR azaldıkça Cre tübüler salgılanması da artmaktadır. Bu nedenle Cre GFR' yi her zaman doğru olarak yansıtmaz (45).

Kanserli olgularda GFR' yi doğru olarak yansıtmak ve basit bir şekilde uygulanabilecek yöntem arayışı halen sürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GFR tayininde serum Sys-C' nin serum Cre' den daha iyi bir parametre olduğu tespit edilmiştir (45, 46). Sistatin-C tek bir polipeptit zincirinden oluşan, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızla yapılan bir proteindir (46). Sistatin-C düşük molekül ağırlığından dolayı böbreklerden glomerüler filtrasyon yoluyla atılır ve proksimal tübül hücreleri tarafından reabsorbe edilip metabolize edilir, Cre aksine tübüluslardan salgılanmaz, kas kitlesinden

etkilenmez. Sistatin-C, sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin grubuna ait bir inhibitördür.

Sistatin-C'nin yaşa göre plazma seviyesi Tablo 7'de görülmektedir (49).

Tablo 7 Yaşa göre plazma sistatin-C değerleri

Yaş grubu	Plazma sistatin-C seviyeleri (mg/l)
Pre-term bebekler	1,34 – 2,57
Full-term bebekler	1,36 – 2,23
> 8 gün- 1 yaş	0,75 – 1,87
> 1 yaş- 3 yaş	0,68 – 1,6
> 3 yaş-16 yaş	0,51 – 1,3

Yarılanma ömrü normal böbrek fonksiyonları altında 2 saattir. Değişik vücut sıvılarındaki insan sys-C düzeyleri Tablo 8' de gösterilmiştir (48).

Tablo 8 Vücut sıvılarında sys-C' nin normal konsantrasyonları

Vücut sıvısı	Ortalama (mg/L)	Dağılım oranı (mg/L)
Kan plazması	0,96	0,57 – 1,79
Beyin omurilik sıvısı	5,8	3,2 – 12,5
İdrar	0,095	0,033 – 0,29
Tükrük	1,8	0,36 – 4,8
Seminal plazma	51,0	41,2 – 61,8
Amniyotik sıvı	1,0	0,8 – 1,4
Gözyaşı	2,4	1,3 – 7,4
Süt	3,4	2,2 – 3,9

Sistatinin- C' nin fonksiyonu

Sistatin-C insanlarda ve hayvanlarda sistein proteinaz inhibitörüdür.

Sistatin-C' nin birçok biyolojik görevleri vardır. Bunlardan bazıları; Sistatin peptidazları (özellikle katepsin B, H, L ve S) inhibe ederek ekstraselüler proteolizi kontrol etmek, immun sistemi kontrol etmek, antibakteriyel ve antiviral aktiviteleri uyarmak, beyin hasarına vücut cevabını düzenlemek, kanser hücrelerinin normal sağlıklı dokulara yayılmasını sağlamaktır (45).

Sistatin süper ailesinin 3 alt grubu vardır. Birinci alt grup hücre içi yerleşimlidir. Sistatin-C'nin de yer aldığı ikinci alt grup hücre dışı yerleşimlidir. Üçüncü grup ise damar içi yerleşimlidir. Sistatin ailesi Tablo 9 da gösterilmektedir (46).

Tablo 9 İnsan sistatin süper-ailesi

Aile-1 Hücre içi	Aile-2 Hücre dışı ve/ veya hücreler arası	Aile-3 Damar içi
Sistatin-A	Sistatin-C	Düşük molekül ağırlıklı kininojen
Sistatin- B	Sistatin-D	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen
	Sistatin-E	
	Sistatin-F	
	Sistatin-G	
	Sistatin-S	
	Sistatin-SA	
	Sistatin-SN	

Sistatin-C'nin vücut sıvılarında stabilitesi

Sistatin-C tayini için alınan plazma ve serum örnekleri buzdolabında veya dondurulmuş olarak aylarca saklanabilir. Sistatin-C'nin kan örneklerindeki stabilitesinin iyi olmasının nedeni kanda α_1 -makroglobulin, α_1 -antitripsin, kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin ve transferin gibi doğal prezervatiflerin yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Sistatin-C idrarda istikrarlı değildir. Mesanede bulunan veya idrara dışardan bulaşmış mikroorganizmalar ile veya değişik nedenlerle zarar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde Sys-C'yi tam olarak istikrarlı hale getirmek mümkün değildir (44).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 01 Şubat 2006 – 28 Şubat 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Pediatrik Onkoloji Bilim Dallarında tanı alan ve tedavi edilen ALL, AML ve HDL hastaları dâhil edildi. Bilinen böbrek hastalığı olan, son bir hafta içinde ciddi beslenme bozukluğu, ishal, aşırı kan kaybı gibi hipovolemik bulguları olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 02.02.2006 tarih ve 2006–028 sayılı kararı ile onay alındı.

Çalışmaya dâhil edilen hastaların hücum tedavisi başlangıcında, pekiştirme tedavisi başlangıcında ve idame tedavisi başlangıcında, serum üre, Cre, Sys-C değerleri kaydedildi ve Schwartz ve arkadaşlarının (51) formülüyle Cl_{Cre} hesaplandı:

Serum üre, Cre değerleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez laboratuvarında Beckman-Coulter marka, Synchron ELX–20® (Boulevard, USA) model otomatik analizöründe ölçüldü.

Kreatinin klerens hesaplanması

Hastaların GFR'ları boy ve plazma kreatinin değerlerinden yararlanılarak Schwartz ve arkadaşlarının (50) formülüyle hesaplandı:

$$GFR_{Schw} (ml/dk/1,73 m^2) = k \times Boy (cm) / P_{Cre} (mg/dl)$$

P_{Cre} : plazma kreatinin düzeyi

k sabiti; pretermier için: 0,33

term bebekler için: 0,45

çocuklarda ve adölesan kızlarda: 0,55

adelösan erkeklerde: 0.70 olarak bildirildi.

Yaşa göre serum üre, Cre ve Cl_{Cre} normal değerleri için Nicholsan ve Pesce'nin (51) bildirdiği referanslar kullanıldı (Tablo 10) :

Tablo 10 Yaşa göre serum üre, serum Cre ve Cl_{Cre} normal değerleri

Üre (mg/dl)		Cre (mg/dl)		Cl_{Cre} (ml/dk/1,73 m ²)	
Yaş aralığı	Normal değerler	Yaş aralığı	Normal değerler	Yaş aralığı	Normal değerler
Kord kanı	21-40	Kord kanı	0,6-1,2	Yenidoğan	40-65
Prematüre	3-25	Yenidoğan	0,3-1	<40 yaş Kız	88-128
Yenidoğan	3-12	Süt çocuğu	0,2-0,4	<40 yaş Erkek	97-137
Süt çocuğu/çocuk	5-18	Çocuk	0,3-0,7	(Her 10 yılda 6,5 ml/dk azalır.)	
Daha büyükler	7-18	Adölesan	0,5-1		
		Erişkin Kız	0,5-1,1		
		Erişkin Erkek	0,6-1,2		

Sistatin-C ölçümü

Sistatin-C ölçümleri için her hastadan 2 cc venöz kan örneği kuru tüpe alındı, 1500 ppm de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum Sys-C düzeyleri N-Latex cystatin-C® kit kullanılarak BN-Pro-Spect® (Dade Behring) otomatik analizör ile nefelometrik yöntemle niceleyici olarak ölçüldü. Plazma sistatin-C değerlerinin yaşa göre dağılımı için Harmoinen ve arkadaşlarının (49) bildirdikleri değerler referans olarak alındı (Tablo 7).

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kişisel bilgisayarda SPSS® 10.0 for Windows paket programı kullanıldı.

Değerlendirmelerde students t testi, Mann-Whitney U testi, Paired t testi, ki kare testi ve Fisher-Exact testi kullanıldı, $p < 0,05$ önemli istatistiksel fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar ait bilgiler

Bu çalışmaya yaşları 1,5 ile 16 yaş arasında değişen (ortanca yaş, 10 yıl) toplam 27 hasta dâhil edildi. Hastaların 20'si (%74) erkek, 7'si (%26) kız idi. Hastaların tanıları ise ALL: 13 (%48,1), AML: 8 (%29,6) ve HDL: 6 (%22,3) idi. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan bir tanesi (5 numaralı hasta) hücum tedavisi sırasında hiperlökositoz, beyin kanaması nedenleriyle kaybedildi. Pekiştirme tedavisi başlangıcında bir hasta (6 numaralı hasta) ise beyin kanaması nedeniyle, bir hasta (16 numaralı hasta) Steven Johnson sendromu, febril nütropeni nedeniyle, bir hasta (7 numaralı hasta) ise graft versus host hastalığı nedeniyle kaybedildi.

Hastalar hakkında bilgiler Tablo 11'da gösterilmiştir.

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Çalışmaya dâhil edilen hastaların üre, Cre, Cl_{Cre} ve Sys-C değerleri Tablo 12' de verilmiştir.

Tablo 11 Hastaların genel özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Tedavi Protokolü
1	Erkek	16	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
2	Erkek	9	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
3	Erkek	10	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
4	Erkek	16	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
5	Erkek	16	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
6	Erkek	12	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
7	Kız	1,5	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
8	Erkek	2,5	AML	¹ Modifiye St. Jude AML protokolü
9	Erkek	6	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
10	Kız	8	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
11	Kız	2	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
12	Erkek	16	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
13	Kız	12	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
14	Erkek	1,5	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
15	Erkek	6	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
16	Erkek	3	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
17	Erkek	3	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
18	Erkek	3	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
19	Kız	11	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
20	Erkek	10	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
21	Kız	10	ALL	² Modifiye St. Jude ALL protokolü
22	Erkek	12,5	HDL	³ BFM-95 Protokolü
23	Erkek	10	HDL	³ BFM-95 Protokolü
24	Erkek	8	HDL	³ BFM-95 Protokolü
25	Erkek	12	HDL	³ BFM-95 Protokolü
26	Erkek	11	HDL	³ BFM-95 Protokolü
27	Kız	4,5	HDL	³ BFM-95 Protokolü

(¹Modifiye St Jude AML protokolünün hücum ve pekiştirme kısımlarında; 30 mg/kg/gün dozunda metilprednisolon, 10–100 -1500 mg/m² dozunda sitarabin, 10 mg/m² dozunda mitoksantron, 150 mg/m² dozunda etoposid, 30 mg/ m² dozunda adriamisin, intratekal metotreksat, sitarabin, prednisolon içermektedir.

²Modifiye St Jude ALL protokolünün hücum ve pekiştirme kısımlarında; 2-10-20 mg/kg dozunda prednisone, 1,5 mg/m² dozunda vinkristin, 25 mg/m² dozunda adriamisin, 10000u /m² dozunda asparajinaz, 300 mg/m² dozunda etoposid, 300 mg/m² dozunda sitarabin, 2 gr/m² dozunda metotreksat, 75 mg/m² dozunda mercaptopurin, intratekal metotreksat, sitarabin, prednisolon içermektedir.

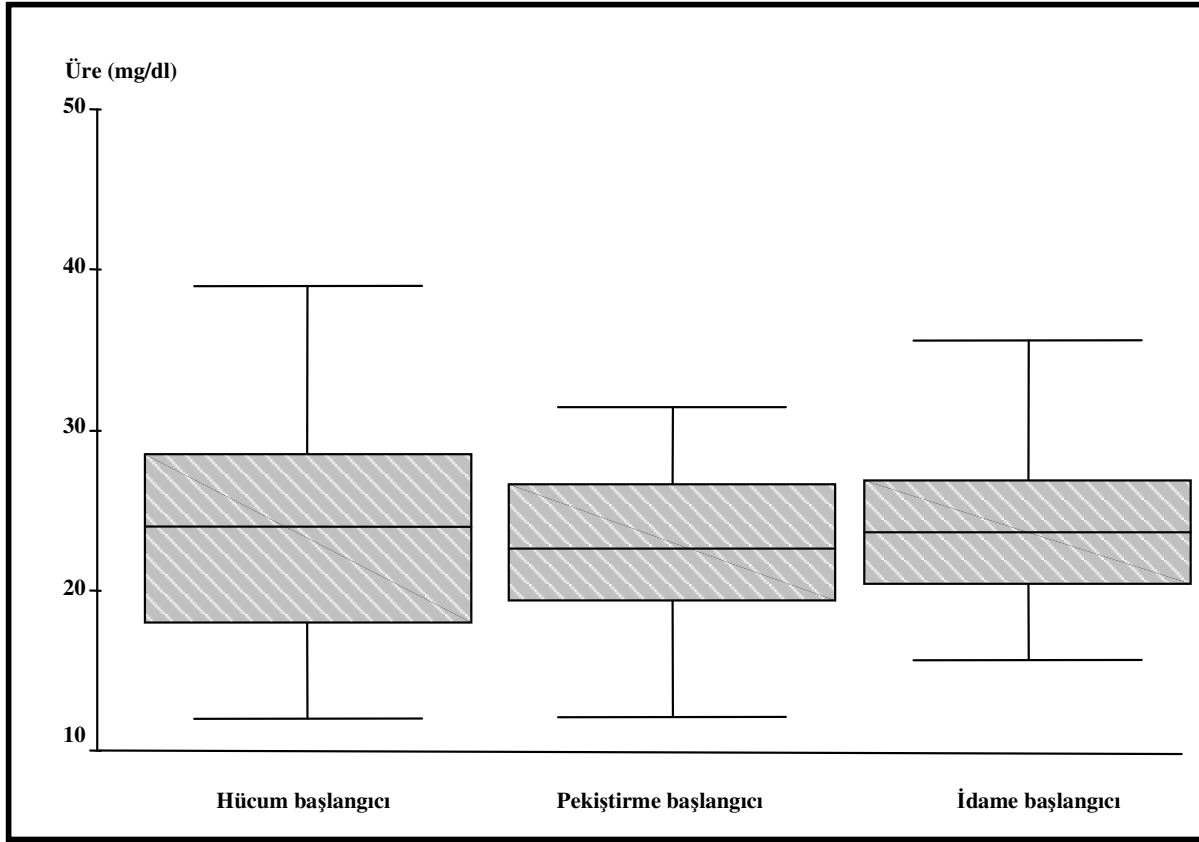
³BFM-95 protokolünde; 10 mg/m² dozunda deksametazon, 1,5 mg/m² dozunda vinkristin, 200 mg/m² dozunda siklofosamid, 25 mg/m² dozunda adriamisin, 5 gr/m² dozunda metotreksat, 800mg/m² dozunda ifosfamid, 100 mg/m² dozunda etoposid, 3 gr/m² dozunda sitarabin, intratekal metotreksat, sitarabin, prednisolon mevcuttur.)

Tablo 12 Hastaların üre, kreatinin, kreatinin klerens ve sistatin C değerleri

Hasta No	Tam	Hücum başlangıcı				Pekleştirme başlangıcı				İdame başlangıcı			
		Üre (mg/dl)	Cre (mg/dl)	Cl _{Cre} (ml/dk/1,73m ²)	CysC (mg/l)	Üre (mg/dl)	Cre (mg/dl)	Cl _{Cre} (ml/dk/1,73m ²)	CysC (mg/l)	Üre (mg/dl)	Cre (mg/dl)	Cl _{Cre} (ml/dk/1,73m ²)	CysC (mg/l)
1	AML	32	0,8	158	1,05	12	0,9	141	0,7	13	0,9	141	0,70
2	AML	21	0,4	165	1,09	9	0,1	660	0,48	17	0,3	223	0,72
3	AML	12	1	74,25	1,47	12	0,4	185,63	0,70	13	0,2	371	0,30
4	AML	30	0,9	136	0,75	14	0,5	246	0,47	16	0,7	176	0,97
5	AML	32	1,8	51,9	2,08								
6	AML	22	0,5	167,5	0,46	147	5,1	16	2,8				
7	AML	17	0,4	103,12	0,84	136	0,3	137,5	1,89				
8	AML	27	0,4	141,63	1,25	13	0,2	266	0,72	20	0,3	177,8	0,78
9	ALL	24	0,4	144,35	0,67	11	0,4	144,3	0,68	12	0,3	184,3	0,78
10	ALL	21	0,4	165	0,41	10	0,2	330	0,57	16	0,4	165	0,74
11	ALL	27	0,4	129,25	1,38	18	0,3	174	0,64	15	0,2	264	0,44
12	ALL	39	0,8	153,13	0,73	21	0,7	176	0,71	21	0,7	177	0,77
13	ALL	20	0,5	154	0,81	27	0,4	192,5	0,98	32	0,6	128	0,86
14	ALL	25	0,4	115,5	0,61	12	0,3	140	0,81	10	0,4	115	0,67
15	ALL	34	0,7	82,5	0,52	26	0,4	144,37	0,48	22	0,4	144,37	0,68
16	ALL	15	0,5	101,2	0,57	58	0,9	56	1,65				
17	ALL	17	0,3	177,8	0,54	7	0,4	126,5	0,73	7	0,4	126,5	0,93
18	ALL	26	0,4	123,75	0,57	17	0,3	165	0,54	17	0,3	165	0,63
19	ALL	24	0,8	96,25	0,98	16	0,3	260	0,34	19	0,5	155,1	0,78
20	ALL	17	0,9	82,5	0,93	16	0,4	185,62	0,74	19	0,5	148,5	0,77
21	ALL	18	0,5	146,3	0,32	13	0,3	247	0,57	12	0,4	185,6	0,58
22	HDL	20	0,5	162,8	0,98	3	0,5	162,8	0,65	12	0,4	203	0,75
23	HDL	13	0,5	150,7	0,66	17	0,5	149,6	0,82	23	0,4	185,6	0,91
24	HDL	18	0,5	145,2	0,65	10	0,4	181,5	0,98	18	0,3	135	0,90
25	HDL	31	0,5	163,9	0,73	60	1	94	1,74	8	0,5	163,9	0,78
26	HDL	31	0,5	157	0,72	21	0,5	157	0,58	46	0,6	132,9	1,34
27	HDL	25	0,6	87	0,51	17	0,3	174	0,62	35	0,6	87	1,8

Üre düzeyleri

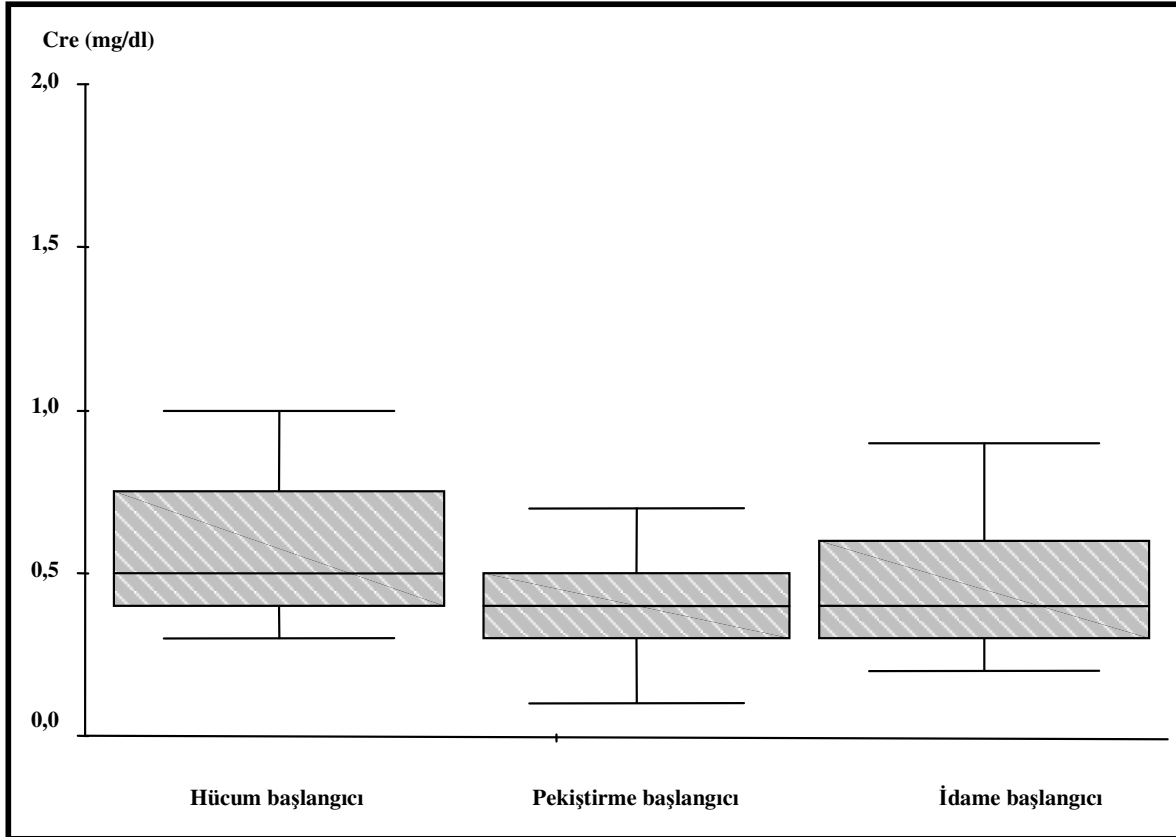
Çalışmaya dâhil edilen 27 hastanın 19'unda (%70,4) hücum tedavisi başlangıcında üre değerlerinde yükseklik saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 9'unda (%34,6) üre değeri yüksekti. İdame tedavisinin başlangıcında üre bakılan 22 hastanın 9'unda (%41) üre değeri yüksek bulundu. Hastaların hücum tedavisi başlangıcında, pekiştirme başlangıcında ve idame tedavisi başlangıcındaki üre değerlerinin ortalaması sırasıyla $23,33 \pm 6,7$ mg/dl, $27,8 \pm 35,98$ mg/dl ve $18,7 \pm 9,02$ mg/dl idi. Tedavinin ilerleyen dönemlerindeki üre değer değişiklikleri (Şekil 1) istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 1. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde serum üre değerleri

Kreatinin düzeyleri

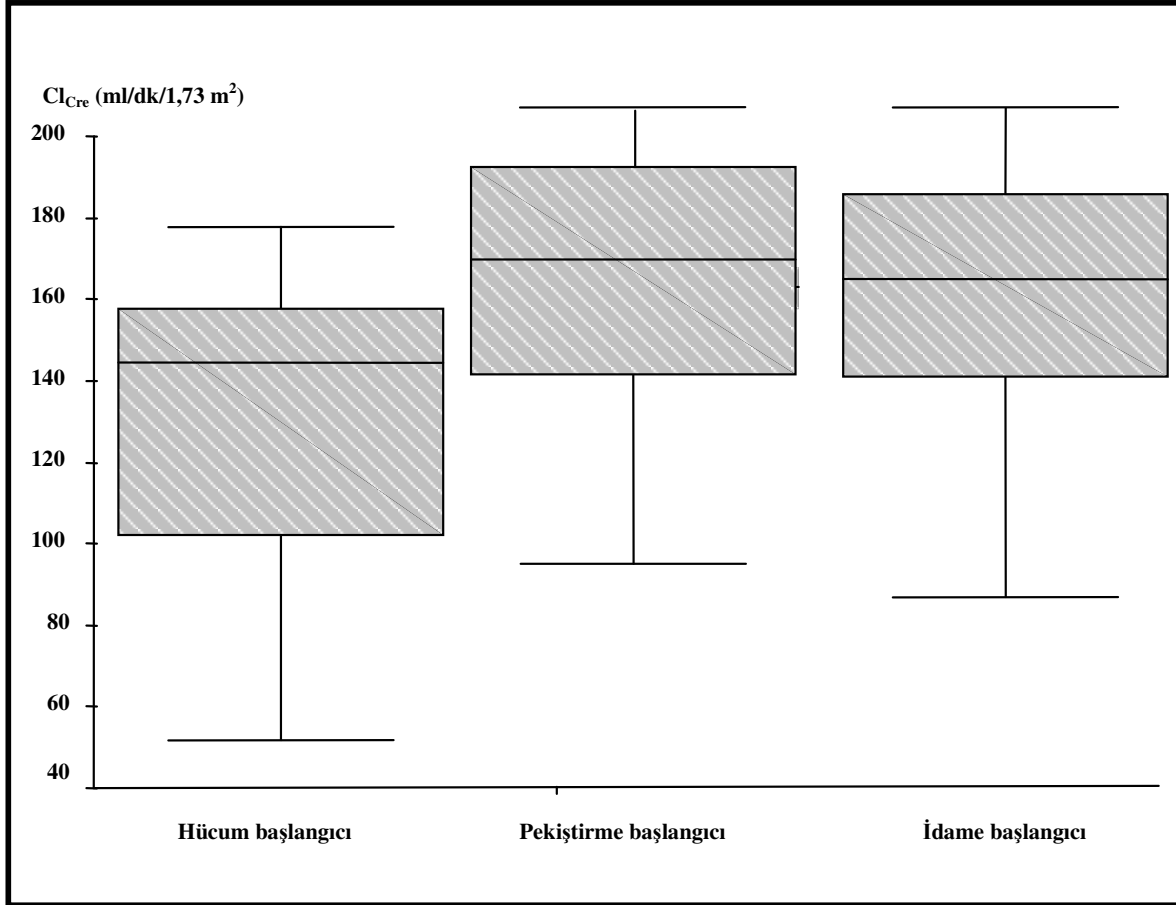
Çalışmaya dâhil edilen 27 hastanın 4'ünde (%14,8) hücum tedavisi başlangıcında Cre değerlerinde yükseklik saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 3'ünde (%11,5) Cre değeri yüksekti. İdame tedavisinin başlangıcında Cre bakılan 22 hastanın 2'sinde (%9,1) Cre değeri yüksek bulundu. Hastaların hücum başlangıcı, pekiştirme başlangıcında ve idame tedavisi başlangıcındaki Cre değerlerinin ortalaması sırasıyla $0,55\pm 0,19$ mg/dl, $0,61\pm 0,94$ mg/dl ve $0,45\pm 0,17$ mg/dl idi. Tedavinin ilerleyen dönemlerindeki Cre değişiklikleri Şekil 2'de görülmektedir. İndüksiyon başlangıcı ile pekiştirme başlangıcında ve hücum başlangıcı ile idamenin başlangıcında alınan Cre değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmazken ($p>0,05$), pekiştirme başlangıcı ile idame tedavisi başlangıcındaki Cre değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($P=0,003$).



Şekil 2. Tedavi sırasında serum kreatinin değerleri

Kreatinin klerens düzeyleri

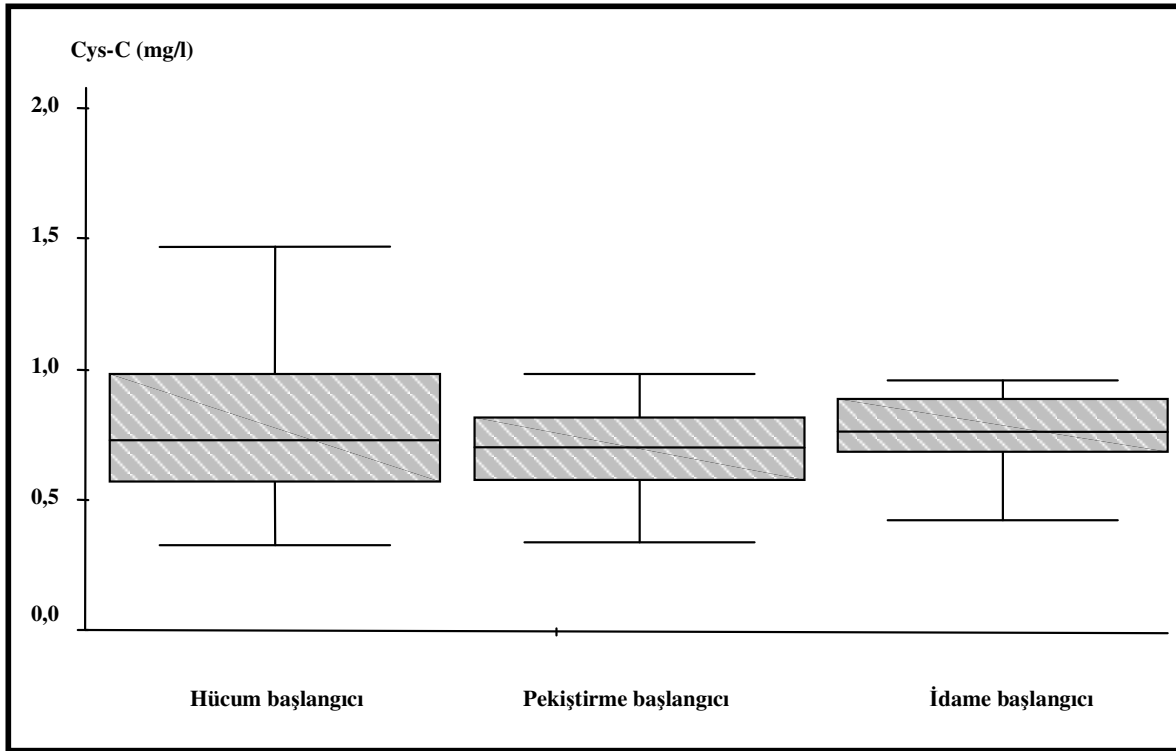
Çalışmaya dâhil edilen 27 hastanın 3'ünde (%11,1) hücum tedavisi başlangıcında Cl_{Cre} değerlerinde düşüklük saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 3'ünde (%11,5) Cl_{Cre} değeri düşüktü. İdame tedavisinin başlangıcında Cl_{Cre} bakılan 22 hastanın 1'inde (%4,5) Cl_{Cre} değeri düşük bulundu. Hastaların hücum tedavisi başlangıcında, pekiştirme ve idame tedavisi başlangıcındaki Cl_{Cre} değerlerinin ortalaması sırasıyla 133, $98 \pm 31,17$ ml/dk/1,73 m², $188,93 \pm 115,88$ ml/dk/1,73 m² ve $174,52 \pm 57,3$ ml/dk/1,73 m² idi. Tedavinin ilerleyen dönemlerindeki Cl_{Cre} değer değişiklikleri (Şekil 3) istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 3. Tedavi izleminde kreatinin klerens değerleri

Sistatin-C düzeyleri

Çalışmaya dâhil edilen 27 hastanın 2'sinde (%7,4) hücum tedavisi başlangıcında Sys-C değerlerinde yükseklik saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 4'ünde (%15,4) Sys-C değeri yüksekti. İdame tedavisinin başlangıcında Sys-C bakılan 22 hastanın 2'sinde (%9,1) Sys-C değeri yüksek bulundu. Hastaların hücum tedavisi başlangıcında, pekiştirme başlangıcında ve idame tedavisi başlangıcındaki Sys-C değerlerinin ortalaması sırasıyla $0,77\pm 0,3$ mg/l, $0,86\pm 0,55$ mg/l ve $0,81\pm 0,3$ mg/l idi. Tedavinin ilerleyen dönemlerindeki Sys-C değer değişiklikleri (Şekil 4) istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 4. Tedavi izlemi sırasında serum sistatin C düzeyleri

Sistatin C'nin serum üre ve kreatinin değerleri ile kreatinin klerens' e göre değerlendirilmesi

Hastaların serum üre değerine göre Sys-C değerleri değerlendirildiğinde: hücum tedavisi başlangıcında üre düzeyi yüksek olan 19 hastanın serum Sys-C değerleri $0,85\pm 0,4$ mg/l iken, serum üre düzeyleri normal olan 8 hastanın serum Sys-C değerleri $0,74\pm 0,34$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Pekiştirme başlangıcında ise üre düzeyi yüksek olan 9 hastanın serum Sys-C değerleri $1,27\pm 0,78$ mg/l iken, normal olan 17 hastanın serum Sys-C değerleri $0,65\pm 0,15$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0,04$). İdame tedavisi başlangıcında üre düzeyi yüksek olan 9 hastanın serum Sys-C değerleri $0,96\pm 0,36$ mg/l iken, normal olan 14 hastanın serum Sys-C değerleri $0,7\pm 0,18$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0,03$).

Hastaların serum Cre düzeylerine göre Sys-C değerleri: hücum tedavisi başlangıcında Cre düzeyi yüksek olan 4 hastanın serum Sys-C değerleri $1,36\pm 0,53$ mg/l iken, serum Cre düzeyleri normal olan 23 hastanın serum Sys-C değerleri $0,73\pm 0,26$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,001$). Pekiştirme başlangıcında ise Cre düzeyi yüksek olan 3 hastanın serum Sys-C değerleri $2,6\pm 0,63$ mg/l iken, normal olan 23 hastanın serum Sys-C değerleri $0,71\pm 0,29$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0,0001$). İdame tedavisi başlangıcında Cre düzeyleri tüm hastalarda normal sınırlar içerisinde olduğu saptandı.

Hastaların serum Cl_{Cre} değerine göre sistatin C değerleri: hücum tedavisi başlangıcında Cl_{Cre} değeri normal olan 24 hastanın serum Sys-C değerleri $0,75\pm 0,26$ mg/l iken, düşük olan 3 hastanın serum Sys-C değerleri $1,35\pm 0,78$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p=0,008$). Pekiştirme başlangıcında ise Cl_{Cre} normal olan 23 hastanın serum Sys-C değerleri $0,75\pm 0,36$ mg/l iken, düşük olan 3 hastanın serum Sys-C değerleri $1,72\pm 1,03$ mg/l idi ve aradaki fark anlamlıydı ($p=0,002$). İdame tedavisi başlangıcında Cl_{Cre} normal olan 22 hastanın serum sys-C değerleri $0,76\pm 0,2$ mg/l iken, normal olan 1 hastanın serum Sys-C değeri ise 1,8 mg/l idi.

Serum sistatin C düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tanımlama ile doğruluk oranlarının değerlendirilmesi

Kreatinin klerense göre serum Sys-C düzeylerinin duyarlılık değerleri tedavi süresince %91 ile %100, özgüllük ise %50 ile %100, pozitif tanımlama oranı %66,6 ile %100, negatif tanımlama oranı %0 ile %50, doğruluk oranı ise %92,3 ile %96,2 arasında değişiyordu (Tablo 13).

Tablo 13. Serum sistatin C düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tanımlama ile doğruluk oranları

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PTO (%)	NTO (%)	DO (%)
İndüksiyon başlangıcı	100	50	66,6	0	96,2
Pekiştirme başlangıcı	91	66,6	95,4	50	92,3
İdame başlangıcı	95,4	100	100	50	95,6

PTO: Pozitif tanımlama oranı
NTO: Negatif tanımlama oranı
DO: Doğruluk oranı

Serum sistatin C'nin nefrotoksisitesiyi erken saptamadaki rolü

Tanı anında Sys-C düzeyi yüksek olan 2 hastanın birisi (5 numaralı hasta) hücum sırasında kaybedildi. Diğer hastanın ise (3 numaralı hasta) tedavisi süresince serum üre ve Cre değerleri ile Cl_{Cre} düzeyleri normal sınırlar içerisinde seyretti. Buna karşın hücum başlangıcında serum Sys-C düzeyi normal sınırlarda olan 25 hastanın pekiştirme başlangıcında 9 hastada (%36) serum üre yüksekliği, 3 hastada (%12) serum Cre yüksekliği, 3 hastada ise (%12) Cl_{Cre} düşüklüğü saptandı. Aynı hastaların idame başlangıcında 9 hastada (%40,9) serum üre yüksekliği saptanırken, Cl_{Cre} düşüklüğü bir olguda (%4,5) bulundu.

Pekiştirme başlangıcında serum Sys-C düzeyleri yüksek olan 4 hastanın 3' pekiştirme tedavisi sırasında kaybedildi. Yaşayan tek hastanın idame tedavisi başlangıcında serum üre ve Cre değerleri ile Cl_{Cre} düzeyi normal sınırlar içerisindeydi. Pekiştirme başlangıcında serum Sys-C düzeyi normal olan 22 olgunun idame tedavisi başlangıcında 9 hastada (%40,9) serum üre yksekligi saptanırken, Cl_{Cre} düşüklüğü bir olguda (%4,5) bulundu.

TARTIŞMA

İlaçların neden olduğu nefrotoksisite, tedavi edici ajanların birçoğuyla meydana gelebilen ve günümüzde önemi giderek artan bir sorundur. Nefrotoksisitenin erken tespit edilmesi, bu bozukluğa neden olan ajanın kesilmesi veya doz ayarlanmasına gidildiği zaman geri dönüşümlü olmasından dolayı çok önemlidir (52).

Kanser hastalarında görülen nefrotoksisite hastalığın kendisiyle ilişkili veya iyatrojenik olabilir. Multipl myeloma veya renal hücreli kanserde olduğu gibi böbrek fonksiyon bozukluğu patofizyolojik olayın bir parçası olabilir. İleri evre prostat veya serviks kanseri olguları postrenal obstruksiyonla ilişkili bozukluklar için yüksek riske sahiptirler. İleri evrede olan bazı kanser olgularında görülebilen hiperkalsemi böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Yüksek kanser yükü olan olgularda kemoterapi sonucu hücre yıkımıyla ilişkili tümör lizis sendromu da böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bununla beraber sepsis ile ilişkili hipotansiyon ve nefrotoksik anti-mikrobiyal ajanların kullanımı böbrek bozukluğuna katkıda bulunur (52).

Kanser tedavisinde kullanılan ajanların kullanımı esnasında doktoru telaşlandıran ve bu ilaçların uygularken tedbirli olmaya zorlayan nedenlerin biri fonksiyonel ve yapısal böbrek hasarı yapabilme özellikleri gelmektedir. Olgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut lösemili olgularda tanı anında elektrolit bozukluklarının ileri dönemlerde böbrek yetmezliğinin erken göstergesi olabileceği bildirilmiştir (53).

Bu çalışmamızda kliniğimizde tanı alan ve tedavi gören ALL, AML, HDL hastalarında prospektif olarak böbrek fonksiyonları tedavileri süresince serum üre, Cre, Cl_{Cre} ve serum Sys-C düzeyleri ile nefrotoksisite sıklığını ve nefrotoksisitenin erken dönemde Sys-C artışı ile belirlenmesinin mümkün olup olmayacağını araştırılmasını planlandık.

Sistatin-C' nin kanserli hastalarda GFR'yi yansıtmaya kapasitesi hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda bir birinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bardi ve arkadaşları (52) Sys-C'nin kanserli çocuklarda glomerüler fonksiyonları göstermede uygun bir belirteç olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada 92 kemoterapi uygulanan hasta, 108 kanserden iyileşmiş olgu, herhangi hastalığı olmayan 40 sağlıklı çocuk ve kronik böbrek yetmezliği olan 18 hastada olmak üzere toplam 258 çocukta serum Sys-C, Cre, Cl_{Cre} çalışılmıştır. Kemoterapi uygulanan hastalardan çalışma için kemoterapi öncesi ve sonrasında örnekler alınmıştır. Bu çalışma sonucunda serum Cre ve serum Sys-C seviyeleri arasında ve 1/serum Sys-C ile Cl_{Cre} arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca sisplatin, ifosfamid ve çoklu ilaç kemoterapileri sonrasında serum Sys-C düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Karboplatinin ise Sys-C serum düzeylerinde artmaya neden olmadığına dikkat çekilmiştir. Bu çalışma sonunda çok az miktarda serum gerekmesi, idrar toplamaya gerek olmaması, kolay ve ucuz ölçülebilmesinden dolayı kanserli çocuklarda GFR'ı göstermede serum Sys-C' nin kullanışlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Güncel bir çalışmada Lankisch ve arkadaşları (54) Sys-C'nin böbrek fonksiyonlarını göstermede etkin olduğu bildirilmiş ve genç kanser hastalarında serum Cre gibi GFR'yi etkin şekilde yansıtacağı öngörülmüştür. Bu çalışmada yaş dağılımı 0,17–17,9 yıl arasında olan (ortalama yaş: $8,7 \pm 5,8$) 80 kanser hastasında (35 kız, 45 erkek) serum Sys-C, Cre seviyeleri, Schwartz formülü gibi değişik Cre hesaplama formülleri ile hesaplanan ve 24 saat idrar toplanarak hesaplanan Cl_{Cre} çalışılmıştır. Hastaların tanılara göre dağılımı incelendiğinde; 37 akut lenfoblastik lösemi (%47), 11 nöroblastom (%14), 9 akut myeloid lösemi (%11), 6 germ hücreli tümör (%7), 4 Ewing sarkom (%5), 13 diğer kanser tanılı hasta (%16) olduğu görüldü. Onbeş hasta 3 yaşında küçük idi. Bu çalışmanın sonucunda 31 hastada Cl_{Cre} ' de azalma saptanırken, 49 hastanın Cl_{Cre} normal sınırlarda idi. Kreatinin klerensi normal olan grupta serum Sys-C ve Cre düzeyleri ortalaması sırasıyla $0,78 \pm 0,18$ mg/l, $0,02 \pm 0,14$ mg/dl olarak saptanmıştır. Buna karşılık Cl_{Cre} düşük olan grupta serum Sys-C ve Cre düzeyleri sırasıyla $1,04 \pm 0,40$ mg/l, $0,19 \pm 0,4$ mg/dl olarak bildirilmiştir. Kreatinin klerensinin azalmasıyla serum

Sys-C düzeyi arasındaki ilişki anlamlı bulunmuşken serum Cre düzeyi ile ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca tüm hasta grubu ve 3 yaşında küçük hastalar için kreatinin klerensine göre serum Sys-C düzeylerinin tanısal değerlerini incelenmiştir. Tüm hastalarda Cl_{Cre} göre serum Sys-C düzeylerinin duyarlılık değeri; %39, özgüllük ise %84, pozitif tanımlama oranı %60, negatif tanımlama oranı %68, doğruluk oranı ise %66 olarak bulunmuştur. Üç yaşında küçük hastalarda Cl_{Cre} ' e göre serum Sys-C düzeylerinin duyarlılık değeri; %50, özgüllük ise %75, pozitif tanımlama oranı %60, negatif tanımlama oranı %67, doğruluk oranı ise %64 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak kanserli çocuk hastalarda özellikle de zamanlı idrar toplamanın zor olduğu 3 yaşında küçük olgularda serum Sys-C düzeyinin GFR göstermede iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır (54).

Lankisch ve arkadaşlarının (54) çalışmasından böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için serum Cre, Sys-C ölçümü ve Cl_{Cre} hesaplanması bir kez yapılmıştır, farklı olarak bizim çalışmamızda hastalarımızdan böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için serum Cre, Sys-C düzeyi, Cl_{Cre} hızları kemoterapinin üç ayrı noktasında ölçülmüştür. Benzer olarak bizim hastalarımızın %48' i akut lenfoblastik lösemi idi ve yaş dağılımı benzerdi. Çalışma grubumuzdaki hastaların Cl_{Cre} göre serum sistatin düzeylerinin duyarlılık değerleri tedavi süresince %91 ile %100, özgüllük ise %50 ile %100, pozitif tanımlama oranı %66,6 ile %100, negatif tanımlama oranı %0 ile %50, doğruluk oranı ise %92,3 ile %96,2 arasında değişiyordu. Bulgularımız Lankisch ve arkadaşlarının (54) çalışmasıyla uyumlu idi.

Stabuc ve arkadaşları (55) ise sisplatin içeren kombine kemoterapi alan erişkin kanser hastalarında Sys-C'nin metastaz ve kemoterapiden bağımsız olarak azalmış Cl_{Cre} göstermede serum Cre' den daha üstün olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada yaş dağılımı 27-77 yıl arasında (ortanca yaş; 57 yıl) olan 72 hasta (23 erkek, 49 bayan) mevcuttu. Bu hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında; 24 (%33,3) malign melanom, 29 (%40,3) mide kanseri, 19 (%26,4) over kanseri idi. Bu çalışmada; tanı anında serum Cre, Sys-C düzeyleri sırasıyla;

94,2 $\mu\text{mol/l}$, 1,31 mg/l iken sisplatin içeren dört kür kemoterapi sonrasında 90,8 $\mu\text{mol/l}$, 1,26 mg/l olarak bildirilmiştir. Klinik olarak metastaz saptanan 35 olgunun serum Cre ve Sys-C seviyeleri sırasıyla; 116,6 $\mu\text{mol/l}$, 1,46 mg/l ve Cl_{Cre} ; 69 ml/dk/1,73m² idi. Metastaz bulgusu olmayan 37 hastanın serum Cre ve Sys-C seviyeleri sırasıyla; 131 $\mu\text{mol/l}$, 1,62 mg/l ve Cl_{Cre} ; 64 ml/dk/1,73m² idi. Kreatinin klerensi 78 ml/dk/1,73m²'nden düşük olan hastaların GFR tespit etmede serum Sys-C düzeyinin serum Cre'e göre daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Kreatinin klerensi 78 ml/dk/1,73m²'den düşük olan hastalarda Sys-C'nin cutoff değeri 1,33 mg/l iken (%100 özgüllük ve %87 duyarlılık), Cre'nin cutoff değeri 101 $\mu\text{mol/l}$ idi (%61 özgüllük ve %98 duyarlılık). Poliklinik şartlarında birçok hataya neden olan Cl_{Cre} hesaplamadaki hatalardan dolayı böbrek fonksiyonlarının tespitinde ve ilaçların dozlarının modifikasyonunda serum Sys-C düzeyinin kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Al-Tonbary ve arkadaşlarının (56) yaptığı çalışmada yaş dağılımı 2-14 yıl arasında değişen (ortanca 5,5 yıl) 34 çocuk kanser hastalarında (18 ALL, 11 HDL, 5 nöroblastom) kemoterapi öncesinde ve bir ay sonrasında serum Cre ve Sys-C seviyesi ve düzeltilmiş Cl_{Cre} hesaplanmıştır. Çalışma grubunun sonuçları yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu olan 14 sağlıklı kontrol ile mukayese edilmiştir. Kemoterapi öncesinde serum Cre, Sys-C düzeyleri sırasıyla; 0,7 (0,6-0,8) mg/dl, 0,57 (0,4-0,7) mg/l ve Cl_{Cre} 115,35 ml/dk/1,73 m² iken kemoterapi sonrasında aynı değerler sırasıyla 0,7 (0,6-0,8) mg/dl, 1,1 (0,89-1,32) mg/l, 84,6 ml/dk/1,73 m² olarak bildirilmiştir. Kemoterapi uygulandıktan bir ay sonra hastaların serum Cre düzeylerinde anlamlı değişiklik olmaksızın, serum Sys-C düzeylerinde anlamlı bir artış ve Cl_{Cre} anlamlı bir azalma saptanmıştır. Kreatinin klerenslerinde %20 oranındaki azaltmayı erken tahmin etmede serum Sys-C ve Cre karşılaştırıldığında sadece serum Sys-C düzeyinin anlamlı olduğunu bildirmişler ve %77,8 duyarlılık, %63 özgüllük ile serum Sys-C için 0,57 mg/l düzeyinin cutoff noktası olarak ileri sürmüşlerdir.

Kanserden iyileşen olgulardaki geç böbrek bozukları hakkında Bardi ve arkadaşlarının (57) güncel başka bir çalışmasında akut nefrotoksisitelerin çoğunun spontan iyileşmesine rağmen orta ve hafif derecede subklinik glomerüler ve tübüler hasar görülebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada kanserden en az 48 ay önce iyileşen 115 çocuk, genç erişkinin ve 86 kontrolün serum Sys-C konsantrasyonu ve idrar N-asetil β -Dglukzaminidaz aktivitesi, mikroalbuminüri çalışılmıştır. Proteinüri kantitatif olarak çalışılmış ayrıca elektroforez yapılmıştır, ayrıca anjiotensin dönüştürücü enzim polimorfizmi tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda sadece Willms tümörlü olgularda serum Sys-C seviyesi yüksek bulunurken, 30 hastada bariz proteinüri görüldüğü, lösemi/lenfomadan iyileşen olguların %38'inde, solid tümöründen iyileşen olguların %54'ünde, Willms tümöründen iyileşen olguların %20'sinde idrar N-asetil β -D glukozaminidaz aktivitesinde artma saptanmıştır. İlginç olarak, geniş olgu sayısına sahip çalışmada; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lösemi/lenfoma ve solid tümörlü olan olguların serum Sys-C seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir.

Krawczuk-Rybak ve arkadaşlarının (58) yaptığı çalışmada; 21 akut lenfoblastik lösemi hastanın tanı anında ve tedavisi sırasında (grup 1), 37 akut lenfoblastik tedavisi tamamlamış olgu (grup 2) ve kontrol olarak 20 sağlıklı çocukta böbrek fonksiyonlarını değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için serum Sys-C, serum ve idrar Cre, β 2 mikroglobulin seviyeleri, Cl_{Cre} , mikroalbuminüri, osmolarite çalışılmıştır. Bu çalışma sonucunda; kontrol grubuyla kıyaslandığında grup 1 ve grup 2 arasında fark tespit edilmemiştir. Sadece, metotreksat uygulaması sonrasında ve tedavi bitiminde normal sınırlarda olmasına rağmen serum Sys-C düzeylerinde hafif bir artış bulunmuştur. Böbrek hasarını engellemek için böbrek belirteçlerin yakın takibi, nefrotoksik ilaçların dikkatli kullanımı ve anlamlı hidrasyon önerilmiştir.

Krawczuk-Rybak ve arkadaşlarının (58) bulgularına paralel olarak bizim çalışmamızda da AML, ALL ve HDL hastalarında tedavi için kullanılan kombine ilaçların böbrek hasarıyla ilişkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda lösemi hastalarımız idame sonu ve tedavi bittikten sonrasında izlenmediği için, uzun dönemde böbrek hasarının olup olmadığını bilemiyoruz.

Sistatin-C'nin nefrotoksik etkilerini göstermedeki başarısına dair çalışmalara zıt olarak başka çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir;

Bizim hastalarımızın tedavisinde kullanılan nefrotoksik kemoterapi ajanlarından biri olan metotreksatın yüksek dozlarda (5 – 8 gr/m²) neden olduğu nefrotoksisitenin erken tespiti için Skarby ve arkadaşları (59) 264 ALL ve HDL hastalarının 1164 metotreksat uygulamasından önce ve 2 gün sonra böbrek fonksiyonlarını değerlendirmiştir. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için serum Sys-C, Cl_{Cre}, idrar albumin, IgG ve seviyeleri ölçülmüştür. Bu çalışmaya göre yüksek doz metotreksat uygulamasının nefrotoksisitenin erken belirlenmesi için kullanılan parametreler arasında serum Cre değerinde %50'lik bir artışın en anlamlı belirteç olduğu bildirilmiştir.

Page ve arkadaşlarının (60) yaptığı çalışmada ise serum Sys-C'in erişkin kanser hastalarında yüksek bulunmasının böbrek kaynaklı olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla Sys-C, 45 kanser tedavisi alan hasta, 52 böbrek nakli yapılmış hasta, 41 kontrol olgusu olmak üzere üç ayrı grupta Cl_{Cre}'e göre kıyaslama yapılmıştır. Kontrol grubunda serum Sys-C düzeyinin Cl_{Cre} göstermedeki duyarlılığı %78, özgüllüğü %78 olarak saptanırken böbrek nakli yapılan grupta bu oranlar sırasıyla %100, % 13 olarak bildirilmiştir. Onkoloji hastalarında serum Sys-C düzeyinin Cl_{Cre}'nin göstermedeki duyarlılığı %60 iken, özgüllüğü %75 olarak saptanmıştır. Bütün çalışma gruplarında Sys-C'nin duyarlılık ve negatif tanımlama oranı serum Cre' den daha yüksek bulunmuştur. Bununla beraber serum Cre pozitif tanımlama oranı (%89,7), serum Sys-C düzeyinin pozitif tanımlama oranından (%65,1) daha yüksek

olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda serum Sys-C düzeyinin azalmış glomerüler hızın kısa dönemde tespitinde iyi bir gösterge olduğunu bildirmekle beraber böbrek nakli yapılan hastalarda ve malign hastalıkların seyri sırasında Cl_{Cre} ' den bağımsız olarak GFR gösterme gerçekliğinin azaldığını bildirmişlerdir.

Demirtaş ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada Sys-C'nin GFR'yi göstermede yetersiz olduğu ve böbrek dışı nedenlerden etkilendiği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada ALL, AML, kronik myeloid lösemi nedeniyle kemik iliği nakli yapılan, 19 (11 erkek, 8 bayan) lösemi hastasında (yaş dağılımı; erkekler için: $30,1 \pm 11,2$ yıl, bayanlar için: $27,9 \pm 7,1$ yıl;) kemik iliği nakli öncesinde, kemik iliği naklinden 24 saat, bir hafta, iki hafta, üç hafta sonrasında ve 20 sağlıklı erişkinde (yaş dağılımı: $29,1 \pm 8,9$) serum üre, Cre, Sys-C düzeyleri ve Cl_{Cre} hesaplanmıştır. Bu hastalardan dokuzu amfoterisin B, 15 hasta amikasin alırken, tüm hastalar asiklovir, siklosporin tedavisi aldığı belirtilmiştir. Kemik iliği nakli yapılmadan önce serum üre, Cre, Sys-C ve Cl_{Cre} değerleri sırasıyla; $5,1 \pm 3$ mmol/l, $59,2 \pm 26,5$ μ mol/l, $5,14 \pm 4,16$ mg/l, $148,4 \pm 71,3$ ml/dk/m² olarak saptanmıştır. Kontrol grubuyla kıyaslandığında serum üre, Cre ve Cl_{Cre} anlamlı fark yok iken serum Sys-C düzeyinde anlamlı bir yükseklik olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde kemik iliği nakli yapıldıktan 24 saat, bir, iki, üç hafta sonraki değerlendirmelerde kontrol grubuyla kıyaslandığında serum üre, Cre ve Cl_{Cre} anlamlı fark yok iken serum Sys-C düzeyinde anlamlı bir yükseklik devam etmiştir. Bu sonuçların ışığı altında, serum Sys-C düzeylerindeki artışın kanser hastalarında metastaz kabiliyeti ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Kos ve arkadaşlarının (62) yayınladığı makalesinde Sys-C'nin kanserli hastalarda böbrek dışı nedenlerden etkilenebileceği belirtilmiştir. Kanserlerde metastatik tümör hücrelerinin fenotipine bağlı olarak serin proteaz ve inhibitörlerindeki denge mevcut olduğu bilgisine dayanarak; 97 malign melanomlu hasta (63) ve 401 kolorektal kanserli olguda (64) sistein proteazlarından olan katepsin B ve H seviyelerindeki artışın bu kanserlerden ölüm

hızları ile yakından ilişkisi olduğuna dair daha önce yaptıkları çalışmalara atıf yapmışlardır. Sistein proteazlarındaki bu artışın ekstraselüler sistein proteaz inhibitörleri olan Sys-C, kininojen ve α 2-makroglobulin ile kompanse edildiğine vurguda bulunulmuştur. Kanser hastalarında serum Sys-C düzeyi ile Cre düzeyi arasındaki ilişkinin sağlıklı insanlardakinden daha zayıf olduğu belirtilmiştir. Özellikle kanserli hastalarda glomerüler filtrasyon hızını tespit etmede Sys-C ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varmışlardır.

Newman (65), Kos ve arkadaşlarının (62) makalesine editöre mektup olarak eleştiri yazmıştır. Glomerüler filtrasyon hızındaki değişiklikleri göstermek için serum Sys-C değerleri ile birlikte serum Cre değerlerini belirtilmediğinden ve GFR referans olan metotlardan biriyle hesaplamadığına işaret etmiştir.

Newman (65), Kos ve arkadaşlarının (62) makalesinin tanımlayıcı değere sahip bir makale olmadığını ve sadece Sys-C'nin böbrek dışı faktörlerden etkilenip etkilenmeyeceğinin araştırılmasına teşvik edici olduğunu belirtmiştir.

Kos ve arkadaşlarının (62–64) bulgularına zıt olarak hasta grubunda 29 erişkin malign melanom da içeren Stubuc ve arkadaşları (54) Sys-C'nin metastaz ve kemoterapiden bağımsız olarak azalmış Cl_{Cre} göstermede serum Cre' den daha üstün olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamızda serum Sys-C düzeyinin glomerüler filtrasyonu göstermedeki etkinliği birincil olarak hedeflendiği için serum Sys-C düzeyine etki edebilecek diğer ek-faktörler araştırılmamıştır.

Mulaomerovic ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmada Hodgkin dışı B-hücreli lenfoma hastası olan 59 hastada (yaş dağılımı; 18-81 yıl, ortanca; 59 yıl; 27 erkek 32 bayan) ve 43 kontrol olgusunda serum Sys-C ve tanı amaçlı eksize edilen lenf nodları immünohistokimyasal olarak anti-Sys-C, anti-CD68, anti-p41 ile boyanarak incelenmiştir. Tedavi uygulanmayan 6 hastanın serum Sys-C seviyesi; $1136 \pm 105,7$ ng/ml iken, tedavi alan hastalarda; 1073 ± 52 ng/ml, relaps olan hastalarda ise; 1680 ± 196 ng/ml olarak saptanmıştır.

Relaps olan hastalardaki serum Sys-C düzeyi, relaps olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulguyla beraber etkilenmiş lenf nodlarında Sys-C ekspresyonunun hangi hücrelerde olduğunu tespiti için yapılan immünohistokimyasal boyamalarda; anti-Sys-C ile pozitif boyanan hücrelerin aynı zamanda anti-p41 ile pozitif boyanmasına rağmen anti-CD68 ile boyanmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular Sys-C eksprese eden hücrelerin dentritik hücreler olduğuna işaret etmektedir. Olgun, aktifleşmiş dentritik hücrelerde Sys-C ekspresyonu daha çok hücre zarına yakın iken immatür dentritik hücrelerde Sys-C ekspresyonu hücre çekirdeğine yakın yerleşimli bulunmuştur.

Serum Sys-C düzeyine etki edebilecek bir diğer faktör ise glukokortikoid kullanımınıdır. Böbrek nakli yapılan ve kortikosteroid kullanan hastalarda, nakil yapılmayan ama böbrek yetmezliği olanlara kıyasla daha yüksek serum Sys-C değerlerinin tespit edilmesinden yola çıkarak Risch ve Huber (67) glukokortikoid kullanımının serum Sys-C düzeyinde artışa neden olduğunu bildirmiştir. Kreatinin klerensi 20 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda 500 mg metil prednisolon kullanımının serum Sys-C düzeyinse 2,1 mg/l'lik bir artışa neden olduğu bildirmiştir. Bizim çalışma grubundaki tüm hastalarımıza steroid tedavisi uygulanmasına rağmen Sys-C düzeyinde tedaviyle beraber Risch ve Huber'in (67) bildirdiği oranda bir artış saptanmamıştır.

Sistatin-C glomerüler filtrasyon hızını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir. Bundan dolayı özellikle idrar toplamasında sorun olan çocuk hastalarda GFR'nin iyi bir göstergesi olabilir. Kanserli hastalarda serum Sys-C düzeyine etki edebilecek diğer faktörler için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- I. Çalışmaya dâhil edilen 27 hastanın 19'unda (%70,4) hücum tedavisi başlangıcında üre değerlerinde yükseklik saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 9'unda (%34,6) üre değeri yüksekti. İdame tedavisinin başlangıcında üre bakılan 22 hastanın 9'unda (%41) üre değeri yüksek bulundu. Tedavini ilerleyen dönemlerdeki üre değer değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi
- II. İndüksiyon tedavisi başlangıcında 27 hastanın 4'ünde (%14,8) Cre değerlerinde yükseklik saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 3'ünde (%11,5) Cre değeri yüksekti. İdame tedavisinin başlangıcında 22 hastanın 2'sinde (%9,1) Cre değeri yüksek bulundu. Pekiştirme başlangıcı ile idame tedavisi başlangıcındaki Cre değerleri arasında anlamlı fark tespit edildi.
- III. Çalışmaya dâhil edilen 27 hastanın 3'ünde (%11,1) hücum tedavisi başlangıcında Cl_{Cre} değerlerinde düşüklük saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 3'ünde (%11,5) Cl_{Cre} değeri düşüktü. İdame tedavisinin başlangıcında Cl_{Cre} bakılan 22 hastanın 1'inde (%4,5) Cl_{Cre} değeri düşük bulundu. Tedavini ilerleyen dönemlerdeki Cl_{Cre} değer değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- IV. İndüksiyon tedavisi başlangıcında 27 hastanın 2'sinde (%7,4) serum Sys-C değerlerinde yükseklik saptandı. Pekiştirme başlangıcında ise 26 hastanın 4'ünde (%15,4) serum Sys-C değeri yüksekti. İdame tedavisinin başlangıcında serum Sys-C bakılan 22 hastanın 2'sinde (%9,1) Sys-C değeri yüksek bulundu. Tedavinin ilerleyen dönemlerdeki serum Sys-C değişiklikleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- V. İndüksiyon tedavisinin başlangıcında Cl_{Cre} göre serum Sys-C düzeylerinin duyarlılığı %100, özgüllüğü %50, pozitif tanımlama oranı %66,6, negatif tanımlama oranı %0, doğruluk oranı %96,2 olarak bulunmuştur.

- VI. Konsolidasyon tedavisinin başlangıcında Cl_{Cre} göre serum Sys-C düzeylerinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %66,6, pozitif tanımlama oranı %95,4, negatif tanımlama oranı %50, doğruluk oranı %92,3 olarak bulunmuştur.
- VII. İdame tedavisinin başlangıcında Cl_{Cre} göre serum Sys-C düzeylerinin duyarlılığı %95,4, özgüllüğü %100, pozitif tanımlama oranı %100, negatif tanımlama oranı %50, doğruluk oranı ise %95,6 olarak bulunmuştur.

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde tanı alan ve tedavi gören akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi ve Hodgkin-dışı lenfoma hastalarında böbrek fonksiyonları tedavileri süresince nefrotoksisite sıklığını ve nefrotoksistenin erken dönemde sistatin-C artışı ile belirlenmesinin mümkün olup olmayacağını araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Şubat 2006 - Mart 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Pediatrik Hematoloji ve Pediatrik Onkoloji Bilim Dallarında tanı alan ve tedavi edilen 13 akut lenfoblastik lösemi, 8 akut myeloid lösemi ve 6 Hodgkin dışı lenfoma olmak üzere 27 (20 erkek, 7 kız) hastanın; hücum tedavisi başlangıcında, pekiştirme başlangıcında ve idame tedavisi başlangıcında boy, serum üre, kreatinin, kreatinin klerens ve sistatin-C değerleri kaydedildi.

Bulgular: Tedavinin ilerleyen dönemlerindeki serum üre, sistatin-C ve kreatinin klerens değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmazken serum kreatinin değerinde; idame öncesinde pekiştirme öncesine göre anlamlı azalma mevcuttu.

Sonuç: Akut lenfoblastik, myeloid lösemi, Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde kullanılan çoklu kanser ilaçları ile ciddi böbrek bozukluğu görülmedi. Sistatin-C glomerüler filtrasyon hızını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir. Bundan dolayı özellikle idrar toplamasında sorun olan çocuk hastalarda glomerüler filtrasyon hızının iyi bir göstergesi olabilir. Kanserli hastalarda serum sistatin-C düzeyine etki edebilecek diğer faktörler için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

The importance of cystatin-C for predicting nephrotoxicity in children with acute leukemia's and non-Hodgkin lymphomas

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the incidence of nephrotoxicity in patients with acute lymphoblastic, myeloid leukemia and non-Hodgkin lymphoma and to evaluate the effectiveness of serum cystatin-C for an early prediction of impairment of renal function.

Material and Methods: Twenty-seven (20 boy, 7 girl; 13 children with acute lymphoblastic leukemia, 8 children with acute myeloid leukemia, 6 children with non-Hodgkin lymphoma) were enrolled in the study from February 2006 to March 2007. Serum urea, creatinine, creatinine clearance and cystatin-C concentrations and the heights of the patients were determined before the introduction, consolidation and maintenance therapies.

Results: The values of urea, cystatin-C, and creatinine clearance did not differ statistically by duration of the treatment. The values of serum creatinine before consolidation were significantly lower than the values before maintenance.

Conclusions: Multi-agent treatment for acute lymphoblastic, myeloid leukemia and non-Hodgkin lymphoma is not associated with severe impairment of renal functions. Cystatin-C has high values of sensitivity and specificity to predict the glomerular filtration rate. Therefore it can be useful for determination of glomerular filtration rate in children with cancer; especially who have difficulties in collecting 24-hours urine sample. Further studies are needed to elucidate the effect of non-renal factors on cystatin-C.

KAYNAKLAR

1. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 2006: 290-396.
2. Bhatia S, Blatt J, Meadows. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 2006: 1490-1514.
3. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. J Am Soc Nephrol. 2002; 13: 2140-2144.
4. Grubb A, Lofberg H. Human gamma trace structure function and clinical use of concentration measurements. Scand J Clin Lab Invest. 1985; 177: 7-13.
5. Garre ML, Gandus S, Cesana B, Haupt R, De Bernardi B, Comelli A, et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood. Results of an institutional study in Italy. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994; 16: 143-152.
6. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BM. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. Cancer. 2000; 88: 1687-1695.
7. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol. 2004; 22: 4979-4990.

8. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr.* 1986; 108: 219-223.
9. Noorda EM, Somers R, van Leeuwen FE, Vulsma T, Behrendt H; Dutch Late Effects Study Group. Adult height and age at menarche in childhood cancer survivors. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 605-612.
10. Birkebaek NH, Clausen N. Height and weight pattern up to 20 years after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child.* 1998; 79: 161-164.
11. Melin AE, Adan L, Leverger G, Souberbielle JC, Schaison G, Brauner R. Growth hormone secretion, puberty and adult height after cranial irradiation with 18 Gy for leukaemia. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 703-707.
12. Brown RT, Sawyer MB, Antoniou G, Toogood I, Rice M, Thompson N, et al. A 3-year follow-up of the intellectual and academic functioning of children receiving central nervous system prophylactic chemotherapy for leukemia. *J Dev Behav Pediatr.* 1996; 17: 392-398.
13. Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL, Glass JO, Elkin TD, Kun LE et al. Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol.* 1999; 46: 834-841.
14. Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol.* 1989; 7: 754-760.
15. Ilveskoski I, Saarinen UM, Wiklund T, Perkkio M, Salmi TT, Lanning M, et al. Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the "8 in 1" chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 27: 26-31.

16. Bossi G, Lanzarini L, Laudisa ML, Klersy C, Raisaro A, Arico M. Echocardiographic evaluation of patients cured of childhood cancer: a single center study of 117 subjects who received anthracyclines. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 36: 593-600.
17. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voute PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 191-196.
18. Nysom K, Holm K, Hertz H, Hesse B. Risk factors for reduced pulmonary function after malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998; 30: 240-248.
19. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 618-629.
20. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3227-3232.
21. Speiser B, Rubin P, Casarett G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1973; 32: 692-698.
22. da Cunha MF, Meistrich ML, Fuller LM, Cundiff JH, Hagemester FB, Velasquez WS, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1984; 2: 571-577.
23. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 27-37.

24. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 139: 62-66.
25. Byrne J. Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol.* 1999; 33: 24-28.
26. Cooper K, Bennett WM. Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1213-1218.
27. Chesney RW, Jones DP. Nephrotoxins. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric Nephrology.* 5th ed. Philadelphia-New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 977-996
28. San A, Gökmen L. Nefrotoksik ilaçlar. *Türkiye Klinikleri* 1983; 4; 349-54.
29. Sutton TA, Molitoris BA. Mechanisms of cellular injury in ischemic acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998; 18: 490-497.
30. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24: 19-38.
31. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2: 80-91.
32. Graver RG, Greishaber CK. Toxicology by organ system. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE editors. *Holland-Frei Cancer medicine e.5 2nd ed.* Hamilton London: BC Decker, 2000: 602-11.
33. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature.* 1965; 205: 698-699.
34. Rosenberg B. Possible mechanisms for the antitumor activity of platinum coordination complexes. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59: 589-598.
35. Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25; 1-9.

36. Deegen PM, Basigner MA, Jones MM, Hande KR. Prevention of cisplatin nephrotoxicity by exogenous atrial natriuretic peptide. *Toxicology* 1996;106; 159-166.
37. Jacobs C, Kaubisch S, Halsey J, Lum BL, Gosland M, Coleman CN, et al. The use of probenecid as a chemoprotector against cisplatin nephrotoxicity. *Cancer*. 1991; 15; 1518-1524.
38. Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol* 1993; 1; 173-190.
39. Berns JS, Haghghat A, Staddon A, Cohen RM, Schmidt R, Fisher S et al. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients. *Cancer* 1995; 76; 497-500.
40. Ho PT, Zimmerman K, Wexler LH, Blaney S, Jarosinski P, Weaver-McClure L, et al. A prospective evaluation of ifosfamide related nephrotoxicity in children and young adults. *Cancer* 1995; 76; 2557-2564.
41. Berns JS, Ford PA. Renal toxicities of antineoplastic drugs and bone marrow transplantation. *Semin Nephrol* 1997; 17; 54-66.
42. Hilgard P, Burkert H. Sodium-2-mercaptoethanesulfonate (MESNA) and ifosfamid nephrotoxicity. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20; 1451-1452.
43. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1985;12; 35-39
44. Grubb A. diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: 20-27.
45. Madero M, Sarnak MJ, Stevens LA. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006; 15: 610-616.

46. Filler G, Witt I, Preim F, Ehrich JHH, Jung K. Are cystatin C and β_2 microglobulin better marker than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem* 1997; 43: 1077-1078.
47. Willems HL, Hilbrands LB, van de Calseide JF, Monnens LA, Swinkels DW. Is serum cystatin C the marker of choice to predict glomerular filtration rate in paediatric patients? *Ann Clin Biochem.* 2003; 40: 60-64.
48. Filler G, Bokenkamp A, Hofman W, Le Bricon T, Martinez BC, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. *Clin Biochem* 2005; 38: 1-8.
49. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15: 105-108.
50. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 1987; 34: 571-590.
51. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2006: 2396-2427.
52. Bardi E, Bobok I, Olah AV, Olah E, Kappelmayer J, Kiss C. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 1145-1147.
53. Olgar S, Yetgin S, Cetin M, Aras T, Akhan O. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27: 202-206.

54. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 46: 767-772.
55. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*. 2000; 46: 193-197.
56. Al-Tonbary YA, Hammad AM, Zaghoul HM, El-Sayed HE, Abu-Hashem E. Pretreatment cystatin C in children with malignancy: can it predict chemotherapy-induced glomerular filtration rate reduction during the induction phase? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26: 336-341.
57. Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 668-673.
58. Krawczuk-Rybak M, Kuzmicz M, Wysocka J. Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 782-785.
59. Skarby T, Jönsson P, Hjörth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 311-320.
60. Page MK, Bukki J, Luppia P, Neumeier D. Clinical value of cystatin C determination. *Clin Chim Acta*. 2000; 297: 67-72.
61. Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia. *Clin Biochem*. 2006; 39: 115-118.

62. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem.* 1998; 44: 2556-2557.
63. Kos J, Stabuc B, Schweiger A, Krasovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, et al. Cathepsins B, H, and L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 1997; 3: 1815-1822.
64. Kos J, Nielsen HJ, Krasovec M, Christensen IJ, Cimerman N, Stephens RW, et al. Prognostic values of cathepsin B and carcinoembryonic antigen in sera of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 1511-1516.
65. Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem.* 1999; 45: 718-719
66. Mulaomerovic A, Halilbasic A, Cickusic E, Zavasnik-Bergant T, Begic L, Kos J. Cystatin C as a potential marker for relapse in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer letter* 2007; 248: 192-197.
67. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clinica Chimica Acta* 2002; 320: 133-134.