

Malign Hastalıkların Seyrinde Böbreğin Etkilenmesi ve Kemoterapiye Bağlı ABY

Renal Abnormalities During Malignancies and Chemotherapy Related ARF

Bülent Tokgöz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kayseri

2006;15 (Ek / Supplement 1) 79-86

Malign hastalıkların seyrinde böbrek fonksiyonları çok çeşitli nedenlere bağlı olarak bozulabilir. Kemoterapi bu nedenlerden en sık rastlanandır. Bu yazı, daha çok, kemoterapiye bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği üzerine odaklanacaktır. Bununla beraber, kemoterapi, malign hastalıkların seyri esnasında böbrek fonksiyonlarının bozulmasının tek sebebi değildir.

Malign hastalıkların seyrinde böbrek fonksiyon bozukluğunun nedeni malign hastalığın böbreği infiltre etmesi veya tümörün bası etkisine bağlı idrar yolu obstrüksiyonu gibi hastalığın doğrudan kendisine de bağlı olabilir. Bir diğer neden, neoplastik hücre yıkımının artmasına bağlı gelişebilecek tümör lizis sendromudur. Öte yandan malign hastalıklar, değişik mekanizmalarla gelişen hiperkalseminin sık rastlanan sebeplerinden biridir ve hiperkalsemi böbrek hasarına yol açabilir. Hastalığa ya da tedaviye bağlı immünsüpresyon nedeniyle, bu hastalar infeksiyon tehdidi altındadır ve hem infeksiyonlara hem de kullanılan antimikrobiyalere bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir. Nefrotoksik potansiyeli olan antimikrobiyal ilaçlara aminoglikozid yapıdaki antibakteriyellerin tümü örnek gösterilebilir. Benzer şekilde, antifungal etkideki amfoterisin B ve antiviral etkiye sahip siddofovir de böbrek fonksiyonlarını bozabilir. Bir diğer sebep, malign hastalıkların tedavisinde kullanılan

radyoterapidir. Radyoterapi, böbreklerin etki sahası dışında tutulmadığı durumlarda, özellikle tübüller ve interstisyumda hasara yol açabilir. Öte yandan lenfoid dokunun malign hastalığı multipl miyelomanın seyri boyunca, çok sayıda neden, böbreği bozabileceği gibi, böbreklerde tamamıyla kendine özgü patolojiler de gelişebilir. Multipl miyelomada akut geri çevrilebilir böbrek yetmezliği nedenlerini, sadece isimleriyle dahi olsa, anmak faydalı olabilir. Multipl miyelomada akut geri çevrilebilir böbrek yetmezliği nedenleri, hiperkalsemi, hiperürisemi, 'cast' nefropatisi, plazma hücrelerinin böbreği infiltre etmesi, dehidratasyon ve kontrast madde uygulamasının süperpoze olmasıdır (1). Bütün bunların, malign hastalıkların seyri esnasında gelişebilecek böbrek fonksiyon bozukluğu nedenlerinin tümü değil, birer örnek olduklarını vurgulamak gerekir. Tablo 1'de sık rastlanan nedenlerin birçoğu bir arada görülmektedir.

Kemoterapiye Bağlı ABY

Kemoterapi ilaçları glomerül, tübül veya interstisyum düzeyinde etkili olarak böbrek fonksiyonlarını bozabilir (2). Klinik tablo, belirti vermeyen serum kreatinin düzeyinde yükselme şeklinde kendini gösterebileceği gibi, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği de gelişebilir (3).

Öncelikle nefrotoksisite için risk oluşturan bazı durumları hatırlamak gerekir. Kemoterapi uygulanacak bir hastada eşlik eden bazı durumlar, böbrek fonksiyonlarının bozulma olasılığını yükseltir. Bu gibi durumları risk faktörleri olarak adlandırıp dört ana başlık altında toplamak mümkündür (4):

- Volüm depleasyonu,
- Nefrotoksik başka ilaçların eşzamanlı kullanımı,

Yazışma Adresi: Bülent Tokgöz
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Semiha Kibar Organ Nakli ve Diyaliz Hastanesi, 38039 Kayseri
Tel: 0 (352) 437 93 49
Faks: 0 (352) 437 58 07
E-posta: tokgozb@erciyes.edu.tr

| Tablo I. Malign hastalıkların seyrinde gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu nedenleri |
|--|
| İlaç nefrotoksitesisi: Kemoterapi ilaçları Antimikrobiyal ilaçlar Antibakteriyeller (Ör: Aminoglikozidler) Antifungaller (Ör: Amfoterisin B) Antiviraller (Ör: Sidofovir) |
| Malign hastalığın kendisine bağlı etkilenmeler: Multipl miyelomada böbrek etkilenmeleri ‘Cast’ nefropatisi Böbreğin plazma hücreleriyle infiltrasyonu İmmünglobülin birikim bozuklukları Amiloidoz Fanconi sendromu Renal hücreli karsinom Lenfoma böbrek tutulumu Kitle etkisine bağlı obstrüksiyon (Ör: Prostat kanseri, serviks kanseri vb) |
| Tümör lizis sendromu |
| Hiperkalsemiye bağlı böbrek etkilenmeleri |
| Kemik iliği nakli sırasında gelişebilen böbrek fonksiyon bozuklukları Akut böbrek yetmezliği Akut tübüler nekroz (ilaçlara veya masif hemolize ikincil) Hepatik venooklüzif hastalıkla birlikte böbrek yetmezliği Kronik böbrek yetmezliği (Radyasyon nefritine ikincil) |
| Paraneoplastik sendrom – Glomerülopatiler |

- İdrar yolu obstrüksiyonu,
- Zeminde var olan böbrek hasarı.

Kemoterapi uygulaması başlatılacak hastada böbrek fonksiyonlarını tedavi başında belirlemek gerekir. Çünkü böbrekler, antineoplastik ilaçların birçoğunun uzaklaştırılması için kullanılan başlıca yollardan biridir. Böbrek yetmezliği durumunda bu tip ilaçların birikimi, bu ilaçların böbrek dışı yan etkilerinin sıklığını artırır. Dolayısıyla böbreklerle uzaklaştırılan kemoterapötikler kullanılacağı zaman böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlamaları gerekebilir. Öte yandan kemoterapötik ilaç kullanılırken serum ilaç konsantrasyonlarının ölçümü pratikte başvurulan bir uygulama değildir. Klinik uygulamada doz ayarlamaları, glomerül filtrasyon hızına (GFH) göre yapılır ve aynı zamanda ilaç toksisitesinin klinik belirtileri dikkatle takip edilir (2). Klinik pratikte, GFH tespiti için en çok başvurulan yöntem kreatinin klirensinin hesaplanmasıdır. Kreatinin klirensi

hesabı, alışıldığı şekilde, 24 saat idrar toplayarak yapılabileceği gibi, serum kreatinin düzeyleri kararlı seyreden hastalarda, kolaylık sağlama bakımından, Cockcroft-Gault formülü de kullanılabilir (2).

Kemoterapiye bağlı sık rastlanan böbrek fonksiyon bozuklukları, patogenetik mekanizma ve varsa korunma yöntemleri Tablo II’de toplu halde incelenebilir (2).

Platin Bileşikleri

Platin bileşikleri kemoterapide çok yaygın kullanılan bir ilaç grubudur. Bu grup içinde bugün için 3 molekül mevcuttur: sisplatin, karboplatin ve oksaliplatin. Bunlar içinde sisplatin en nefrotoksik olanıdır.

Karboplatin, deneysel çalışmalarda daha az nefrotoksik bulunmuştur ve ön klinik sonuçlar da bu bulguyu destekler niteliktedir (2,3). Karboplatine bağlı nefrotoksiste sisplatinle kıyasla çok daha azdır (4,5);

| Tablo II. Bazı kemoterapi ilaçlarına bağlı nefrotoksisite mekanizmaları ve korunma | | | |
|--|--|---|---|
| İlaç | Nefrotoksisite | Mekanizma | Korunma |
| Siklofosamid | Hiponatremi Hemorajik sistit | Distal tübül hasarı | Mesna ile kombinasyon Yeterli hidrasyon |
| Ifosamid | Fanconi sendromu RTA Nefrojenik DI Hemorajik sistit | Proksimal tübül hasarı | Mesna ile kombinasyon Yeterli hidrasyon |
| Sisplatin | Böbrek yetmezliği RTA Hipomagnezemi | Tübül ve interstisyum hasarı | Agresif hidrasyon Forse diürez Sitoprotektan (Ör: Amifostin) |
| Karboplatin | Hipomagnezemi Rekürren tuz kaybı | Tübül hasarı | |
| Nitrozürelere | İlerleyici böbrek yetmezliği | Glomerüloskleroz ve tübül hasarı | |
| Streptozosin | Proteinüri Tübül fonksiyon bozukluğu | Proksimal tübül hasarı | |
| Mitomisin C | HÜS | Mikroanjyopati | |
| Metotreksat | Böbrek yetmezliği | İnatübüler birikime bağlı hasar | Agresif hidrasyon İdrar alkalinizasyonu Forse diürez |
| İnterlökin-2 | Prerenal azotemi | Renal hipoperfüzyon ('kapiller sızma sendromu') | |
| İnterferonlar | Proteinüri Böbrek yetmezliği | Minimal değişiklik hastalığı ATN | |

ancak nefrotoksisite olması durumunda en yaygın bulgu hipomagnezemi (6,7). Karboplatinin daha güvenli olmasının nedeni molekül farklılığından kaynaklanır; bu farklılık "cis" pozisyonunda bulunan karboksilat ve siklobütan dallara bağlıdır (8). Nefrotoksisite doğrudan tübül hasarı ve interstisyumda zedelenme şeklinde gerçekleşir. Seyrek görülen renal yan etkisi rekürren tuz kaybettiren nefropatidir (9,10). Renal yetmezliği olanlarda karboplatin dozu GFH'ye göre her uygulamada hesap edilerek ayarlanmalıdır (2).

Oksaliplatin

Üçüncü kuşak platin bileşiği olarak tanımlanan oksaliplatin yeni bir moleküldür ve nefrotoksik olmadığını söylemek için henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Sisplatine Bağlı Nefrotoksisite

Sisplatin böbrek tübül yapılarını hedef alır ve proksimal tübül özellikle etkilenir; ancak daha distal bölümlerin de etkilenmesi mümkündür (11). Sisplatin, özellikle, hücre içi sıvı gibi, klorür içeriği düşük ortamlarda nefrotoksik etki kazanır. Nefrotoksisitenin, düşük klorür içeren ortamda "cis" pozisyonundaki klorür molekülünün su ile yer değiştirmesi ve bunu takiben sitokrom P450 enzimlerinin etkisiyle, DNA üzerindeki nükleofilik bölgelere bağlanarak hasara yol açan, çok reaktif hidroksil radikallerinin açığa çıkması sonucunda gerçekleştiği düşünülmektedir (5,12). DNA hasarlı hücrenin ölümü apoptoz veya nekroz yoluyla olur (13). Sitokinlerin, özellikle TNF-alfa'nın da patogeneze rolü olduğu bilinmek-

tedir, TNF-alfa muhtemelen serbest radikal oluşumunu artırarak etki etmektedir (14).

İlk defa sisplatin kullanan hastaların yaklaşık %25-42'sinde kısmen geri dönüşlü renal hasarlanma gelişir (15). Takip eden dozlar, böbrek yetmezliği sıklık ve şiddetini artırır; sonunda geri dönüşsüz hasara ilerleme gelişir. Dolayısıyla, serum kreatinin düzeyi hızlı yükseliş gösteren bir hastada tedavinin genellikle kesilmesi gerekir. Bu öneriler, konvansiyonel dozda platin bileşiği ile yapılan tedavi gözlemlerine dayanmaktadır; kemik iliği transplantasyonu öncesi daha yüksek doz uygulamaları elbette ki daha yüksek risk anlamına gelmektedir.

Sisplatin ve bleomisin birlikte kullanılmaları durumunda hemolitik üremik sendrom veya trombotik trombositopenik purpura özelliklerine benzer bir trombotik mikroanjiyopati gelişebilir (16). Böyle bir durumda gelişen böbrek yetmezliği tablosu ani ve dikkat çekici olabileceği gibi, sessiz ve az belirtili de olabilir. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni birlikteliğinde trombotik mikroanjiyopati olasılığını akla getirmek gerekir.

Etkilenen hastalar genellikle nonoligüriktir, idrar miktarı genellikle 1000 mL'nin üzerinde ve idrar ozmolaritesi plazmaya yakındır; ancak daha ileri yetmezlik durumunda oligüri gelişebilir. İdrarın plazma ozmolaritesine yakın olması Henle kulpu veya toplayıcı kanallarda platine bağlı hasarlanmanın bir yansımasıdır. Bilindiği gibi, idrarın konsantrasyonu karşıt-akım için gereken gradiyentin sağlandığı bölge tam olarak Henle kulpu ve toplayıcı kanallardır (3). Etkilenen olguların yarısında idrarla kayba bağlı hipomagnezemi gelişebilir (3). Serum magnezyum düzeyleri tedavi gerektirecek kadar düşebilir.

Sisplatin nefrotoksitesisi etkin sıvı tedavisiyle önemli ölçüde azaltılabilir. Etkin sıvı tedavisi saatte 250 mL izotonik NaCl infüzyonuyla sağlanabilir (5). İlacın 250 mL %3'lük NaCl gibi hipertonic bir solüsyon içinde uygulanmasının da toksisite riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (17). Yüksek klor konsantrasyonu hem yüksek reaktif platin bileşiklerinin oluşumunu, hem de sisplatinin tübül hücrelerince tutulumunu önleyerek etki eder (17).

Sisplatin Tedavisinde Böbreği Koruyucu Yaklaşımlar: Amifostin ve Glisin

Amifostin, yeni bir bileşiktir. Birlikte uygulanması halinde, sisplatin nefrotoksitesisini azalttığı öne sürülmektedir (3,11). Koruyucu etkisi 'tiyol' grubu içermesine bağlanmaktadır ve sisplatin ile birlikte

kullanılması durumunda antitümöral etkiyi azaltmaktadır (3). Bu gelişmeler göz önüne alınarak sisplatin uygulamalarında amifostin kombinasyonu önerilmeye başlanmıştır; ancak eldeki deneyimin henüz sınırlı olduğu belirtilmelidir (18). Yüksek doz kemoterapi gerekmedikçe sisplatine alternatif rejimlere geçmek ya da karboplatini tercih etmek bugün için daha çok kabul gören yaklaşımdır.

İntraperitoneal tümörlerde, intraperitoneal sisplatin veya karbolatin uygulaması alternatif bir yaklaşımdır. Bu durumda, aynı anda uygulanacak intravenöz tiyosülfat uygulaması sistemik dolaşıma geçen platin bileşiklerinin etkisini köreltir; öte yandan, intraperitoneal ilaç aktif kalmaya devam eder (19).

Deneyisel hayvan çalışmaları 'glisin'in sisplatin nefrotoksitesisini azaltabileceğine işaret etmektedir; ancak henüz klinik denemeler yapılabilmemiş değildir (20).

Sisplatin tedavisinin kesilmesi, genellikle böbrek yetmezliğinin ilerlemesini durdurur. Öte yandan, magnezyum eksikliğinin devam etmesi gelişmiş tübül hasarının tam olarak düzelmediğinin işaretidir (21).

Siklofosamid

Hemorajik sistit, siklofosamid tedavisinin iyi bilinen bir ürolojik komplikasyonudur. Öte yandan, siklofosamide bağlı en önemli renal yan etki hiponatremidir (22,23). Hiponatremi, ADH'nin artmış etkisi nedeniyle su ekskresyonunun bozulmasına bağlı gelişir. Hiponatremi daha çok intravenöz yüksek doz siklofosamid tedavisi sonrası izlenebilir. Hiponatremi genellikle akut gelişir ve ilacın kesilmesiyle 24 saat içinde düzelir. Volüm yüklenmesi olan hastalarda, ayrıca bu hasta grubunda sık görülen bulantı ve kusmalar da dikkate alındığında bazen hayatı tehdit eden hiponatremi gelişebileceği unutulmamalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda siklofosamid kullanımında doz ayarlaması gerekip gerekmediği tartışmalıdır.

İfosfamid

İfosfamidin en önemli toksik etkisi, tıpkı siklofosamid gibi, hemorajik sistittir. Öte yandan, ifosfamidin nefrotoksitesisi siklofosamide göre daha fazladır. İfosfamid, proksimal renal tübül üzerine olumsuz etkide bulunur ve tübül fonksiyon bozukluklarından birine yol açabilir. Renal tübül fonksiyon bozukluğu tip 1 ve tip 2 renal tübüler asidoz, hipofosfatemi, renal glukozüri, aminoasidüri, β_2 mikroglobülinüri, nefrojenik diabetes mellitusa bağlı poliüri veya hipokalemi bulgularından biri veya birkaçıyla

kendini belli eder. Altta yatan böbrek hastalığı ifosfamid nefrotoksitesini riskini artırır. Renal fonksiyon bozukluğu varsa, serum kreatinini 3.0 mg/dL'nin üzerindeyse ilaç tercih edilmemeli, serum kreatinini 2.1-3.0 mg/dL arasındaki durumlarda ise doz %25-50 arasında azaltılmalıdır (2).

Nitrozüreler

Karmustin, semustin ve streptozotosin gibi nitrozüre grubu ilaçların uzayan kullanımları yavaş ilerleyen ve genellikle geri dönüşü olmayan kronik interstisyel nefrite yol açabilir. Nefrotoksitesite mekanizmaları tam aydınlatılmamış olmasına rağmen tübül hücre proteinlerinin alkilenmesi altta yatan sebep olabilir. Nefrotoksitesiteden sorumlu olabilecek metabolitleri, kullanılmalarından 72 saat sonrasına kadar idrarda tespit edilebilir.

Böbrek hasarı geliştiğinin ilk bulguları genellikle hafif proteinüri veya asemptomatik kreatinin yükselişidir. Daha sonra fosfatüri, glukozüri, aminoasidüri ve bikarbonatüri gibi proksimal tübüler hasarı yansıtan bulgular gelir. Nitrozüre nefrotoksitesitesi bir kez oluştuysa böbrek fonksiyon kaybı ilerleyicidir ve bugün için progresyonu durdurabilecek bir tedavi yaklaşımı geliştirilememiştir. İyi hidrasyonun önemi açıkça ortaya konamasa da, halen uygulanmaya devam edilmektedir (2).

Mitomisin C

Mitomisin C'ye bağlı nefrotoksitesite esas olarak mikroanjiyopatiye bağlı gelişir (24). Genellikle tedavi başladıktan en az altı ay sonra ortaya çıkar; kümülatif doza bağlanmakta ve doğrudan endotel hasarıyla başladığı tahmin edilmektedir (25,26). Etkilenen hastalar yavaş ilerleyen böbrek yetmezliği ve hipertansiyonla kendini belli eder. Böbrek yetmezliği plazmaferez veya stafilokokal protein A ile immünabsorpsiyon tedavisiyle genellikle tedavi edilebilir (27).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda mitomisin tedavisi, TTP/HÜS belirtileri yakından izlenerek uygulanabilir. Bazı merkezler, serum kreatinini 2.4 mg/dL'ye kadar olan grupta %50 doz azaltımı, serum kreatinini 2.4 mg/dL'nin üzerindeki hastalarda ise ilaçtan kaçınmayı benimsemişlerdir (28).

Bleomisin

Bleomisin tedavisine bağlı nefrotoksitesite bugüne kadar bildirilmemiştir. Bununla beraber, var olan böbrek yetmezliği durumunda bleomisin dozunun

ayarlanması gerekir. Kreatinin klirensi (KK) 10-50 mL/dk arasındaki hastalarda %25, KK 10 mL/dk'nın altındaki hastalarda ise %50 doz azaltımı önerilmektedir (2).

Kapesitabin ve 5-Fluorourasil

5-Fluorourasilin aksine kapesitabin kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında kontrendikedir. KK 30-50 mL/dk arasındaki olgularda %25 doz azaltımı önerilmektedir (2).

Metotreksat

Metotreksat nefrotoksitesitesi genellikle dozla ilişkilidir; altta yatan böbrek hasarı olmadıkça, 1 g/m² altındaki dozların nefrotoksitesiteye yol açması beklenmez. Öte yandan yüksek doz (1-15 g/m² arası) ve intravenöz uygulama, metotreksatın tübüllerde çökmesine ve tübül hasarına yol açabilir. Nefrotoksitesiteden korunmak için yeterli idrar çıkışı sağlayacak şekilde hastaların hidrate edilmesi ve idrar alkalinizasyonu önerilir (2).

Metotreksat, tübül üzerine bahsedilen toksik etkisi haricinde, GFH'de geçici bir azalmaya da yol açabilir. Bu etki, ilacın kesilmesiyle 6-8 saat içinde düzelir. Bu etkiden sorumlu mekanizma, muhtemelen, aferent arteriyol veya mezangiyal hücrelerin kontraksiyonuna bağlı etkin filtrasyon alanının daralmasıdır (2).

Son dönem böbrek yetmezliğinde metotreksat kullanımından tamamen kaçınılması önerilir. Son döneme varmamış böbrek yetmezliğinde ise, metotreksat ekskresyonu azalacağı için mutlaka GFH'ye göre doz ayarlaması yapılmalıdır; aksi takdirde ilaca bağlı kemik iliği ve gastrointestinal toksitesite riski artar. GFH'ye göre doz ayarı için kullanılan şemalardan biri şu şekildedir (2):

| KK (mL/dk) | Metotreksat doz azaltması (%) |
|------------|-------------------------------|
| 51-80 | 75 |
| 10-50 | 30-50 |

Pemetreksed

Pemetreksed metotreksat türevi olan yeni bir moleküldür. 2004 yılında plevral mezotelyoma tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (2). Pemetreksed yine böbrekler yoluyla, ancak hiç değişime uğramadan uzaklaştırılır. Böbrek üzerine etkisi ve böbrek yetmezliği durumunda nasıl bir doz ayarlaması gerektiğiyle ilgili henüz bir bilgi bulunmamaktadır. İlaç üreten firma, kreatinin klirensi 45 mL/dk'nın altın-

da kullanımı durumunda böbrek fonksiyonlarını daha da bozabileceğini, bunun dışında doz ayarlamasının gereksiz olduğunu ileri sürmektedir (2,29).

Fludarabin ve Kladrinin

Fludarabin dozu, kreatinin klirensi 50 mL/dk altındaysa %10, 10 mL/dk'nın altındaysa %50 azaltılmalıdır (2). Bu konuda kladrinin ile ilgili veriye rastlanmamaktadır.

Vinka Alkaloidleri

Vinkristin, vinblastin ve vinorelbin kullanımının uygunsuz ADH sendromuna yol açabildiği, az sayıda olguda ileri sürülmüştür (30).

Topotekan

Topotekan nefrotoksik değildir; ancak böbrekten uzaklaştırıldığı için, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Kreatinin klirensi 20 mL/dk'nın altında ise ilaçtan tamamen kaçınmak temkinli bir yaklaşımdır; ancak bu durumda ve daha hafif böbrek yetmezliklerinde %75'e varan farklı oranda doz azaltmalarını benimseyenler de vardır (2).

Etoposid

Etoposid böbrek yetmezliği varlığında doz ayarlaması gerektiren ilaçlardandır. Kreatinin klirensi 10-50 mL/dk arasındaysa %25, 10 mL/dk'nın altındaysa %50 doz azaltılması önerilir (2).

İnterlökin-2

Rekombinan insan kaynaklı interlökin-2 (İL-2) ödem, plazma volüm depleasyonu ile karakterize, görece ciddi kapiller sızma sendromuna yol açabilir. GFH'de hızlı bir düşme gözlemlenebilir, ancak genellikle çabuk düzelir (31-33). İL-2 tedavisine bağlı gelişen böbrek yetmezliğinde destekleyici yaklaşımlar yeterlidir. Yaşlılar, altta yatan böbrek hastalığı olanlar ve nefrotoksik potansiyeli olan başka ilaç kullanan hastaların yüksek riskli olduğu unutulmamalıdır.

İnterferonlar

İnterferon alfa ve gama tedavilerinin her ikisi de renal hasara yol açabilir. İnterferon alfa şiddetli derecede proteinüriye yol açabilir; histolojik olarak lezyon minimal değişiklik hastalığıyla uyumludur (2). Öte yandan interferon gama, akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanıldığında akut tübül nekroza yol açabilir (34).

Ritüksimab

CD20'ye yönelik bir monoklonal antikor olan ritüksimab lenfoid malignitelerin tedavisinde günde gelmektedir. Nefrotoksik potansiyeli hakkında yeterli veri birikmemiştir. Ancak dolaşan tümör yükü yüksek (>25 000/mm³) hastalarda veya tümör lizis sendromu varlığında kullanıldığı zaman ciddi renal toksisiteye yol açabileceği bildirilmiştir (35,36).

Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Böbrek Yetmezliği

Kemik iliği transplantasyonu (KİT), akut ve kronik böbrek yetmezliğine yol açabilir (37,38). İlerleyici böbrek yetmezliği gelişmemesi için, KİT sonrası serum kreatinin düzeyinin çok yakından izlenmesi önerilmektedir.

KİT sonrası ABY gelişiminin sık nedenleri akut tübül nekroza yol açabilen amfoterisin B, aminoglikozid antibiyotikler ve asiklovir gibi ilaç kullanımları öncelikle araştırılmalıdır. KİT uygulanan hastalarda, farklı tipte bir böbrek yetmezliği hepatik veno-oklüzif hastalıkla birlikte görülür (39,40). Hepatorenal benzeri olarak da isimlendirilen bu böbrek yetmezliğinin patofizyolojisi henüz aydınlatılamamıştır. Bu durumda böbrek fonksiyon bozukluğu, genellikle, karaciğer fonksiyon testleri bozulduktan sonra gelişir (41). Peritransplant dönem içinde diyaliz ihtiyacı gelişirse, bu kötü prognoz işaretidir; aslında bu durumdaki hastalarda renal hasar çoklu organ hasarının bir parçasıdır (42-45).

KİT tedavisinin başarılı olduğu hastalarda uzun dönemde böbrek fonksiyon bozuklukları sık tespit edilmektedir (46). Bu durumun ilk bildirildiği hasta gruplarında tüm vücut ışınlanması en olası neden olarak görülmüştür ve genellikle hastalık ilerleyişi çok yavaş seyirlidir. Siklosporin veya takrolimus gibi, kalsinörin inhibitörü içeren rejimlerde serum kreatinin düzeyinin daha hızlı yükselmesiyle karşılaşılabilir. Ayrıca ABO kan grubu uyumu olmayan donörden KİT uygulanan hastalarda hemoliz ve buna bağlı hemoglobinüri nedeniyle gelişebilecek böbrek hasarı akıldaki tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Winearls CG. Myeloma Kidney. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds), Comprehensive Clinical Nephrology, Mosby 2003, pp 235-243.
2. Merchan J, Eder JP. Chemotherapy and renal insufficiency. UpToDate Version 13.3, www.uptodate.com.
3. Rose BD. Cisplatin-induced acute renal failure. UpToDate Version 13.3, www.uptodate.com.

4. Boesler B, Czock D, Keller F, Griesshammer M, Seufferlein T, Karges W, Rasche FM. Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1187-91. Epub 2005 Apr 19.
5. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8(5):368-79.
6. Vogelzang NJ. Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management. *Oncology (Huntingt)* 1991;5(10): 97-102, 105; disc. 105, 109-11.
7. Ettinger LJ, Gaynon PS, Krailo MD, Ru N, Baum ES, Siegel SE, Hammond GD. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1994;73(4):1297-301.
8. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90(3):386-91.
9. Tscherning C, Rubie H, Chancholle A, Claeysens S, Robert A, Fabre J, Bouissou F. Recurrent renal salt wasting in a child treated with carboplatin and etoposide. *Cancer* 1994;73(6): 1761-3.
10. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996;4(5):341-50.
11. Jefferson A, Zager AR. Causes of Acute Renal Failure. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds), *Comprehensive Clinical Nephrology*, Mosby 2003, pp 235-243.
12. Leibbrandt ME, Wolfgang GH, Metz AL, Ozobia AA, Haskins JR. Critical subcellular targets of cisplatin and related platinum analogs in rat renal proximal tubule cells. *Kidney Int* 1995;48(3):761-70.
13. Megyesi J, Safirstein RL, Price PM. Induction of p21WAF1/CIP1/SDI1 in kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure. *J Clin Invest* 1998;101(4):777-82.
14. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 2002;110(6):835-42.
15. De Jongh FE, Van Veen RN, Veltman SJ, De Wit R, Van der Burg ME, Van den Bent MJ, Planting AS, Graveland WJ, Stoter G, Verweij J. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer* 2003;88(8):1199-206.
16. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, Yang JP, Rudnick MR, Effenbein IB, Narins RG. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med* 1984; 101(1):41-4.
17. Ozols RF, Corden BJ, Jacob J, Wesley MN, Osthega Y, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 1984;100(1):19-24.
18. Capizzi RL. Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects. *Semin Oncol* 1999;26(2 Suppl 7):72-81.
19. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, Green M. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982;97(6):845-51.
20. Heyman SN, Spokes K, Egorin MJ, Epstein FH. Glycine reduces early renal parenchymal uptake of cisplatin. *Kidney Int* 1993;43(6):1226-8.
21. Hansen SW, Groth S, Daugaard G, Rossing N, Rorth M. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1988;6(11):1728-31.
22. Bode U, Seif SM, Levine AS. Studies on the antidiuretic effect of cyclophosphamide: vasopressin release and sodium excretion. *Med Pediatr Oncol* 1980;8(3):295-303.
23. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985;145(3):548-9.
24. Price TM, Murgo AJ, Keveney JJ, Miller-Hardy D, Kasprisin DO. Renal failure and hemolytic anemia associated with mitomycin C. A case report. *Cancer* 1985;55(1):51-6.
25. Poch E, Gonzalez-Clemente JM, Torras A, Darnell A, Botey A, Revert L. Silent renal microangiography after mitomycin C therapy. *Am J Nephrol* 1990;10(6):514-7.
26. Cantrell JE Jr, Phillips TM, Schein PS. Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy. *J Clin Oncol* 1985;3(5):723-34.
27. Snyder HW Jr, Mittelman A, Oral A, Messerschmidt GL, Henry DH, Korec S, Bertram JH, Guthrie TH Jr, Ciavarella D, Wuest D, et al. Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorption of plasma. *Cancer* 1993; 71(5):1882-92.
28. Chang AY, Kuebler JP, Tormey DC, Anderson S, Pandya KJ, Borden EC, Davis TE, Trump DL. Phase II evaluation of a combination of mitomycin C, vincristine, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 1986;57(1):54-9.
29. Pemetrexed için reçeteleme bilgisi: www.fda.gov/cder/foi/label/2004/021462lbl.pdf (3/10/05).
30. Garrett CA, Simpson TA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with vinorelbine therapy. *Ann Pharmacother* 1998;32(12):1306-9.
31. Belldegrin A, Webb DE, Austin HA, Steinberg SM, White DE, Linehan WM, Rosenberg SA. Effects of interleukin-2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(6):817-22.
32. Mercatello A, Hadj-Aissa A, Negrier S, Allaouchiche B, Coronel B, Tognet E, Bret M, Favrot M, Pozet N, Moskovtchenko JF, et al. Acute renal failure with preserved renal plasma flow induced by cancer immunotherapy. *Kidney Int* 1991;40(2): 309-14.
33. Guleria AS, Yang JC, Topalian SL, Weber JS, Parkinson DR, MacFarlane MP, White RL, Steinberg SM, White DE, Einhorn JH, et al. Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12(12):2714-22.
34. Ault BH, Stapleton FB, Gaber L, Martin A, Roy S, Murphy SB. Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon. *N Engl J Med* 1988;319(21):1397-400.
35. Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 1999; 62(4): 247-50.
36. Jensen M, Winkler U, Manzke O, Diehl V, Engert A. Rapid tumor lysis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia and lymphocytosis treated with an anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8, rituximab). *Ann Hematol* 1998; 77(1-2):89-91.

37. Rose BD, Negrin RS. Renal failure following hematopoietic cell transplantation. UpToDate Version 13.3, www.uptodate.com.
38. Cohen EP. Renal failure after bone-marrow transplantation. *Lancet* 2001;357(9249):6-7.
39. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989;13(3):210-6.
40. Hingorani SR, Guthrie K, Batchelder A, Schoch G, Aboulhosn N, Manchion J, McDonald GB. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: Incidence and risk factors. *Kidney Int* 2005;67(1):272-7.
41. Zager RA. Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994;46(5):1443-58.
42. Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecdar T, Merouani A, Taylor J, Slat-Vasquez V, Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI, Schrier RW. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2002;62(2):566-73.
43. Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, McSweeney P, Storb R, Sandmaier BM. Comparison of ARF after myeloablative and nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):502-9.
44. Parikh CR, Sandmaier BM, Storb RF, Blume KG, Sahebi F, Maloney DG, Maris MB, Nieto Y, Edelstein CL, Schrier RW, McSweeney P. Acute renal failure after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7):1868-76.
45. Parikh CR, McSweeney P, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int* 2005;67(5):1999-2005.
46. Leblond V, Sutton L, Jacquaud C, Item C, Sadoun R, Jaudon MC, Raymond F, Jacobs C, Deray G. Evaluation of renal function in 60 long-term survivors of bone marrow transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(6):1661-5.