



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSERLİ HASTALARDA SİSPLATİN TEDAVİSİ
ÖNCESİ VE SONRASI İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN
VE PARAOKSONAZ-1 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NESLİHAN ERTUNÇ**

DÜZCE-2022



DÜZCE-2022



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSERLİ HASTALARDA SİSPLATİN TEDAVİSİ
ÖNCESİ VE SONRASI İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN
VE PARAOKSONAZ-1 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NESLİHAN ERTUNÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI
PROF. DR. TANSU SAV**

DÜZCE-2022

ÖZET

Giriş: Sisplatin kanser tedavisinde kullanılan ancak nefrotoksisite, ototoksisite, miyelosupresyon gibi doz sınırlayıcı yan etkileri olan güçlü bir kemoterapötik ajandır. Sisplatin nefrotoksisitesi çeşitli şekillerde kliniğe yansır. Bunlardan en sık görüleni akut böbrek hasarı (ABH)'dır. Bu çalışmada sisplatin kemoterapisi alan kanserli hastalarda iskemi modifiye albümin (İMA) ve paraoksonaz-1 (PON-1) moleküllerinin sisplatin ilişkili nefrotoksisiteye bağlı henüz kliniğe yansımamış akut böbrek hasarının erken ve doğru bir göstergesi olup olmayacağını değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma, Düzce Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji kliniğinde sisplatin kemoterapisi başlanan 40 hasta ile yapılmıştır. Daha önce herhangi bir kemoterapi tedavisi almış, nefrotoksik herhangi bir ilaç kullanımı olan, diyabeti, hipertansiyonu, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalarda sisplatin tedavisi öncesi ve 3.kür tedavisi sonrası İMA ve PON-1 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların tedavi sonrası İMA, PON-1, İMA/Albümin oranı, kreatinin klirensi, albümin, hemoglobin, venöz kan gazı pH'sı, lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil ve bazofil sayılarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenirken; venöz kan gazı laktat düzeylerinde ise anlamlı bir artış saptandı ($p<0,05$). Ayrıca hastaların 3.kür tedavi sonrası vücut kitle indekslerinde (VKİ) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p=0,007$) izlendi. Tedavi öncesi ve sonrasında İMA, PON-1, İMA/Albümin değerlerindeki değişim ile diğer biyokimya parametrelerindeki değişim düzeyleri arasındaki korelasyonlar karşılaştırıldığında; PON-1 ile kreatinin klirensi ve serum albümin düzeyleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon görülürken, PON-1 ile CRP arasında zayıf düzeyde ancak negatif yönlü korelasyon saptandı. İMA ve

İMA/Albümin ile diğer biyokimya parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada sisplatin tedavisi sonrası hastalarda İMA, PON-1, İMA/Albümin oranı ve kreatinin klirensi anlamlı düzeyde azalmıştır. Akut böbrek hasarında PON-1 düzeyinin erken tanı ve hastalığın seyrinde önemli bir takip parametresi olabileceği düşünülmekle birlikte; laktat düzeylerindeki artış ile ilişkili düşündüğümüz İMA düzeyindeki düşüşün, İMA'in tanısal duyarlılığını azaltması sebebiyle akut böbrek hasarının bir göstergesi olabileceği düşünülmemiştir.

Anahtar kelimeler: sisplatin, akut böbrek hasarı, İMA, PON-1



ABSTRACT

Introduction: Cisplatin is a potent chemotherapeutic agent used in cancer treatment but has dose-limiting side effects such as nephrotoxicity, ototoxicity, and myelosuppression. Cisplatin nephrotoxicity is clinically reflected in various ways. The most common of these is acute kidney injury (AKI). In this study, it was aimed to evaluate whether ischemia modified albumin (IMA) and paraoxonase-1 (PON-1) molecules can be an early and accurate indicator of acute kidney injury due to cisplatin-related nephrotoxicity in cancer patients receiving cisplatin chemotherapy.

Materials and methods: The study was conducted with 40 patients who started cisplatin chemotherapy in Düzce University Training and Research Hospital Oncology Clinic. Patients with previous chemotherapy, any nephrotoxic drug use, diabetes, hypertension, and chronic kidney disease (CKD) were excluded from the study. IMA and PON-1 levels were evaluated before cisplatin treatment and after the third cure treatment.

Results: After the treatment, statistically significant decreases were observed in the numbers of IMA, PON-1, IMA/Albumin ratio, creatinine clearance, albumin, hemoglobin, venous blood gas pH, leukocytes, neutrophils, lymphocytes, eosinophils and basophils; A significant increase was found in venous blood gas lactate levels ($p < 0.05$). A statistically significant decrease ($p = 0.007$) was observed in the body mass index (BMI) of the patients after the third cycle of treatment. When the correlations between the changes in IMA, PON-1, IMA/Albumin values before and after the treatment and the changes in other biochemistry parameters were compared; While there was a weak positive correlation between PON-1 and creatinine clearance and serum albumin levels, a weak but negative correlation was found between PON-1 and CRP. No statistically significant correlation was found between IMA IMA/Albumin and other biochemistry parameters.

Conclusion: In this study, IMA, PON-1, IMA/Albumin ratio and creatinine clearance were significantly decreased in patients after cisplatin treatment. Although PON-1 level is thought to be an important follow-up parameter in the

early diagnosis and course of the disease in acute kidney injury; The decrease in the IMA level, which we think is related to the increase in lactate levels, was not considered to be an indicator of acute kidney injury, since it reduces the diagnostic sensitivity of IMA.

Keywords: cisplatin, acute kidney injury, IMA, PON-1



ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde değerli katkılarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Prof. Dr. Tansu SAV'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi, beceri ve tecrübeleri ile katkı sağlayan ve emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Onur EŞBAH, Prof. Dr. Serkan TORUN, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Doç. Dr. Attila ÖNMEZ, Doç. Dr. Türkay AKBAŞ, Dr. Öğr. Ü. Kürşad ÖNEÇ, Dr. Öğr. Ü. Salih TOKMAK'a,

İstatistiksel analizlerde yardımcı olan değerli hocam Dr. Öğr. Ü. Mehmet Ali SUNGUR'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Uzm. Dr. Gülşah ALTUN'a, Diyaliz Ünitesi ve Endoskopi Ünitesi ekibine, kliniğimiz hemşirelerine, sekreter Sultan Hanım'a ve tüm hastane personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime,

Her anımda yanımda olan, desteğini ve sevgisini hep hissettiğim, hayattaki en büyük şansım biricik eşim Bertan ERTUNÇ'a ve beni ilk günden beri aileden biri gibi hissettiren anne, baba ve ablalarıma,

Tez çalışmamı 2021.04.03.1231 numaralı proje ile destekleyen Düzce Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne,

Teşekkür ve Saygılarımı Sunarım...

Dr. Neslihan ERTUNÇ

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Böbrek Hasarı	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi ve Nedenleri	6
2.1.2.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı (Prerenal Azotemi)	6
2.1.2.2. Renal (İntrinsik) Akut Böbrek Hasarı	9
2.1.2.2.1. Tübüler Nedenler	9
2.1.2.2.2. Renal Akut Böbrek Hasarının Diğer Nedenleri (İnterstisyel- Glomerüler-Vasküler Nedenler)	11
2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı	13
2.2. Sisplatin	14
2.2.1. Sisplatinin Moleküler Yapısı	14
2.2.2. Sisplatinin Farmakokinetik Yapısı	15
2.2.3. Sisplatinin Hücresel Alımı	16
2.2.4. Sisplatin Toksisitesi	17
2.2.5. Sisplatin Nefrotoksisitesi	18

2.2.5.1. Sisplatin Nefrotoksitesisi Patogenezi	18
2.2.5.2. İnflamasyon ve Fibrojeniz	21
2.2.5.3. Reaktif Oksijen Bileşikleri ve Antioksidan Savunma Sistemleri	21
2.2.5.3.1. İskemi Modifiye Albümin	23
2.2.5.3.2. Paraoksonaz-1	25
2.2.5.4. Sisplatin Nefrotoksitesinin Klinik Yansımaları	27
2.2.5.4.1. Böbrek Hastalığı	27
2.2.5.4.2. Hipomagnezemi	29
2.2.5.4.3. Fanconi Benzeri Sendrom	29
2.2.5.4.4. Anemi	29
2.2.5.4.5. Trombotik Mikroanjyopati	29
2.2.5.4.6. Tuz Kaybı	30
2.2.6. Akut Böbrek Hasarını Önleme ve Tedavisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması	33
3.3. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
4.1. Rutin Biyokimyasal Parametreler	35
4.2. Hastaların İMA ve PON-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKÇA	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Cis-diamminedichloroplatinum 15
- Şekil 2.** Sisplatin nefrotoksisitesindeki patofizyolojik olaylara genel bakış..... 19
- Şekil 3.** İskemi ile modifiye edilmiş albümin (İMA) oluşumu. İMA; albüminin hipoksik kapiller yatakta N-terminal ucunun modifiye olması ile oluşur. 24
- Şekil 4.** Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA düzeyleri 37
- Şekil 5.** Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası PON-1 düzeyleri..... 38
- Şekil 6.** Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA/Albümin düzeyleri 38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. RIFLE sınıflaması.....	4
Tablo 2. AKIN sınıflaması	5
Tablo 3. KDIGO sınıflaması.....	6
Tablo 4. Prerenal ABH nedenleri.....	7
Tablo 5. Renal ABH nedenleri.....	12
Tablo 6. Postrenal ABH nedenleri	13
Tablo 7. Sisplatinin farmakokinetik özellikleri.....	16
Tablo 8. Sisplatine bağlı yan etkiler.....	17
Tablo 9. Sisplatin tedavisinin böbreğe etkileri.....	27
Tablo 10. Sisplatin nefrotoksitesi risk faktörleri	28
Tablo 11. Acil Hemodiyaliz Endikasyonları.....	31
Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri.....	36
Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA, PON-1 ve İMA/Albümin düzeyleri	37
Tablo 14. İMA, PON-1, VKİ ve İMA/Albümin değerlerindeki değişim miktarı ile diğer biyokimyasal parametrelerin değişim miktarları arasındaki korelasyon	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ACB: Albumin Cobalt Binding

ADEİ: Anjiotensin II Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADH: Anti Diüretik Hormon

AİN: Allerjik İnterstisyel Nefrit

AKIN: Acute Kidney Injury Network

ARB: Anjiotensin II Reseptör Blokörü

ATN: Akut Tübüler Nekroz

ATP: Adenozin Trifosfat

AVP: Arjinin Vazopressin Sistemi

BUN: Kan Üre Nitrojen

CAT: Katalaz

Cl: Klor

Co: Kobalt

CTR-1: Bakır taşıyıcısı-1 'Copper Transporter-1'

Cu: Bakır

dK: Dakika

dL: Desilitre

DM: Diyabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DTT: Dithiothreitol

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz
HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom
İMA: İskemi Modifiye Albümin
KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAPK: Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
mL: Mililitre
mg: Miligram
Mg: Magnezyum
Ni: Nikel
NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar
OCT: Organik Katyon Taşıyıcısı
PON-1: Paraoksonaz-1
RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RNA: Ribo Nükleik Asit
ROM: Reaktif Oksijen Mediyatörleri
ROS: Reaktif Oksijen Türleri
RPGN: Hızlı İlerleyen Glomerülonefrit
RRT: Renal Replasman Tedavisi
SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SLE: Sistemik Lupus Eritomatozus
SOD: Süperoksit Dismutaz

TCA: Trikarboksilik Asit

TGF-B: Transforming Growth Factor Beta

TNF- α :Tümör Nekroz Faktör Alfa

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

VKİ: Vücut Kitle İndeksi



1. GİRİŞ

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarında saatler-günler-haftalar içerisinde hızlı kayıp sonucunda glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ile karakterize klinik bir sendromdur. Akut böbrek hasarının etiyolojisinde sepsis, iskemi, ilaç toksisitesi gibi birçok etken yer almaktadır. Özellikle kemoterapötik ajanlar akut böbrek hasarının önemli sebeplerinden biridir (1).

Nefrotoksisite; böbrek yoluyla atılan bazı moleküllerin glomerül, tübül ve diğer böbrek alanlarına hasar vermesiyle karakterize genellikle reversibl olan klinik bir durumdur. Hasar; kullanılan ilacın dozu, uygulama sıklığı ve kümülatif dozu ile artar. Takip eden dozlar, böbrek yetmezliği sıklık ve şiddetini artırır ve sonunda geri dönüşsüz hasara neden olabilir. Klinik uygulamada doz ayarlamaları glomerül filtrasyon hızına (GFH) göre yapılır ve aynı zamanda ilaç toksisitesinin klinik belirtileri dikkatle takip edilir. Klinik pratikte GFH tespiti için en çok başvurulan yöntem 24 saatlik idrarda kreatinin klirensinin hesaplanmasıdır.

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum [CDDP]); baş, boyun, akciğer, testis, over ve meme de dahil olmak üzere bir çok solid organ kanserlerinin tedavisinde kullanılan bir antineoplastik ajandır. Sisplatinin en sık görülen yan etkileri ototoksisite, bulantı ve kusma, nörotoksisite, miyelosupresyon ve nefrotoksisitedir (2). Nefrotoksisite, sisplatin kullanımını sınırlandıran önemli bir yan etkidir ve doza bağlıdır (3). Sisplatinin ilk dozunu takiben hastaların yaklaşık %20'sinde nefrotoksisite meydana gelir (4). Sisplatin ilişkili nefrotoksisite; glomerüler filtrasyonda azalma, serum kreatinin ve üre düzeylerinde artış, hipokalemi ve hipomagnezemi ile karakterizedir (5). Sisplatin özellikle proksimal tübülün S₃ bölgesi, glomerül ve distal tübülde hasara neden olur (6).

Albümin karaciğerde sentezlenen bir proteindir. İskemi sırasında oluşan oksidatif serbest radikaller, albümin molekülünde bazı kimyasal değişikliklere yol açar. N-terminalinde meydana gelen değişikliklerle albüminin kobalt bağlama kapasitesi düşer. Bu yeni albümin molekülüne “iskemi modifiye albümin (İMA)”

denir. İMA oluşumu, iskeminin en erken belirteçlerindedir. İMA'in kan seviyeleri, iskeminin başlamasından sonra hızla yükselir (5 ile 10 dakika içinde) ve iskemi devam ederken yükselmeye devam eder. İskemik olaylar ve oksidatif strese bağlı İMA'in yükselmesine sebep olan başlıca hastalıklar; koroner arter hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, travmalar, neoplastik hastalıklar ve ciddi enfeksiyonlardır (7–13).

Plazma paraoksonazları (PON), organik fosfat ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidrolize eden bir enzim ailesidir. Oksitlenmiş fosfolipidleri hidrolize etme yetenekleriyle erken aterogenez ile ilişkilidirler. PON ailesinin üç üyesi vardır. PON-1; esas olarak karaciğerde sentezlenen, insan serumunda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) yapısında bulunan, glikoprotein yapısında Ca^{+2} bağımlı bir ester hidrolazdır (14,15). PON-1, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine sahip, çok çeşitli substratlarla reaksiyona girebilen bir enzimdir.

PON-1, hem lipoproteinlerle ilişkili peroksidler (kolesteril linoleat hidroperoksidler) hem de hidrojen peroksit (H_2O_2) üzerine etkilidir. PON-1 H_2O_2 'i hidrolize ederek aterogenezi inhibe eder (16–19). PON-1'in LDL'in oksidatif modifikasyonunu engellediği ve HDL'e atfedilen antioksidan aktivitenin çoğuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca oksidatif stresin karaciğer ve akut böbrek hasarı ile hiperlipemi gibi komplikasyonlara neden olduğu da gösterilmiştir (19,21,22). PON-1, HDL'in antioksidatif aktivitesine katkıda bulunur, böylece oksidasyonun önlenmesi için tüketimi nedeniyle oksidatif stres koşullarında seviyesi düşer (18,23). Ayrıca PON-1 negatif akut faz proteini olarak kabul edilir ve vücutta devam eden inflamatuvar süreçler altında azalabilir (24). Antioksidan, antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkileri sebebiyle PON-1 metabolizma için önemli ve faydalı bir biyobelirteçtir.

Bu çalışmada sisplatin tedavisi alan kanserli hastalarda İMA ve PON-1 düzeyleri tedavi öncesi ve 3. kür tedavisi sonrası dönemde değerlendirilmiş ve sisplatin ilişkili nefrotoksisitenin henüz kliniğe yansımamış akut böbrek hasarının erken ve doğru bir göstergesi olup olamayacağı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Böbrek Hasarı

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Akut böbrek hasarı (ABH), glomerüler filtrasyon hızında ani azalma ile birlikte; serum üre ve kreatinin gibi nitrojen metabolizması ürünlerinin birikimi, metabolik asidoz ve ekstrasellüler volüm regülasyonunun bozulması ile karakterize klinik bir sendromdur.

ABH, daha önceden böbrek hastalığı olmayanlarda ya da kronik böbrek hastalığı zemininde meydana gelebilir. İdrar çıkışında azalma genellikle ABH'na eşlik eder, ancak tanı için mutlak olması gereken bir klinik bulgu değildir. Bazen asemptomatik olup, biyokimyasal testler sonucunda böbrek fonksiyonundaki bozulma fark edilir. Akut böbrek hasarı sıklıkla geri dönüşümlü bir süreçtir ve bu özelliği nedeni ile kronik böbrek hastalığından ayrılır (25,26).

Akut böbrek hasarının toplumda görülme sıklığı %1'in altında olmasına rağmen, hastanede yatan hastalarda %2-7, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda %5-30 oranında görülmektedir. Hastaneye ABH nedeniyle yatan hastaların %5'inde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle bazal kreatinin seviyeleri yüksek olan hastalarda gelişen akut böbrek hasarı, son dönem böbrek yetmezliği gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (27,28). Hastalığın mortalitesi komplikasyon olmayan olgularda %5-10 iken özellikle yoğun bakım hastalarında %40-90 gibi yüksek seviyelerdedir (29).

2004 yılında Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (Acute Dialysis Quality Initiative [ADQI] Group) tarafından geniş bir uzman ortak uzlaşma görüşü ile akut böbrek fonksiyon bozukluğunun tanımlanması ve sınıflandırılması için RIFLE isimli bir sistem geliştirilmiştir (Tablo 1). İlk üç evre (risk, hasar, yetersizlik) ABH tanımını kapsarken, son iki evre (kayıp, son dönem böbrek yetmezliği) ABH seyriindeki klinik sonuçları kapsamaktadır.

Tablo 1. RIFLE sınıflaması

Sınıf	GFH veya Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkışı Kriterleri
R Risk: <i>Risk</i>	SCr'de 1,5 kat artış veya GFH'nda %25 azalma	6 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'ten az idrar
I Injury: <i>Hasar</i>	SCr'de 2 kat artış veya GFH'nda %50 azalma	12 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'ten az idrar
F Failure: <i>Yetersizlik</i>	SCr'de 3 kat artış veya GFH'nda %75 azalma veya SCr \geq 4 mg/dl olması	24 saatten fazla süreyle 0,3 ml/kg/saat'ten az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri
L Loss: <i>Kayıp</i>	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E End-Stage Renal Disease: <i>Son</i> <i>Dönem Böbrek</i> <i>Yetmezliği</i>	Son dönem böbrek yetmezliği (>3 ay)	

SCr: Serum kreatinin, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

RIFLE kriterlerinin modifikasyonu niteliğinde olan bir diğer sınıflama sistemi de 2007'de Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından tanımlanmıştır (27). Bu sınıflamaya göre ABH üç evreye ayrılmış olup son 48 saat içinde serum kreatinin değerinde 0,3 mg/dl artış ABH olarak kabul edilmiştir (Tablo 2) (28,30).

Tablo 2. AKIN sınıflaması

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Artışı	İdrar Hacmi
Evre 1	SCr \geq 0.3mg/dL ya da Bazal SCr değerinin 1,5-2 kat artışı	6 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'ten az idrar
Evre 2	SCr'de 2-3 kat artış	12 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'ten az idrar
Evre 3	SCr'de 3 kattan fazla artış veya SCr \geq 4 mg/dL olması	24 saatten fazla süreyle 0,3 ml/kg/saat'ten az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri

SCr: Serum kreatinin

2012 yılında ise Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları yayınlanmıştır (Tablo 3). KDIGO kılavuzu AKIN ve RIFLE kriterleri baz alınarak klinik uygulama, araştırma ve halk sağlığı çalışmaları için daha basit ve tek bir tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir. KDIGO kılavuzunda AKIN kriterlerine ek olarak son bir hafta içinde bazal kreatinin değerinde 1,5 kat artış eklenmiştir ve bu sınıflamada ABH üç evreye ayrılmıştır (31).

Tablo 3. KDIGO sınıflaması

ABH sınıfı	Serum Kreatinin Artışı	İdrar Hacmi
Evre 1	Serum kreatininde bazal değerinden 1,5 - 1,9 kat artış veya SCr \geq 0,3 mg/dL olması	6 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'ten az idrar
Evre 2	Serum kreatininde bazal değerinden 2 - 2,9 kat artış	12 saatten fazla süreyle 0,5 ml/kg/saat'ten az idrar
Evre 3	Serum kreatininde bazal değerinden \geq 3 kat artış veya SCr \geq 4 mg/dL olması veya RRT başlanması	24 saatten fazla süreyle 0,3 ml/kg/saat'ten az idrar veya 12 saatten uzun süredir anüri

SCr: Serum kreatinin, RRT: Renal replasman tedavisi

2.1.2. Akut Böbrek Hasarı Patofizyolojisi ve Nedenleri

ABH, anatomik olarak ve patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal (fonksiyonel), renal (intrinsik-yapısal) ve postrenal (obstrüktif) olarak üç gruba ayrılmaktadır ve sıklığı sırasıyla; %55-60, %35-40 ve %5'tir.

2.1.2.1. Prerenal Akut Böbrek Hasarı (Prerenal Azotemi)

Prerenal azotemi ABH'nın en sık görülen nedeni olup, glomerüler filtrasyonu sağlamak için yeterli renal kan akımı veya intraglomerüler hidrostatik basıncın olmaması sonucu serum kreatinin ve/veya üre konsantrasyonunda artışla ortaya çıkar. Böbreklere gelen kan akımını azaltacak her türlü sebebe bağlı olarak

prerenal azotemi gelişebilmektedir. Prerenal azoteminin en sık nedenleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Prerenal ABH nedenleri

<p>1. İnvasküler volümün azalması</p> <ul style="list-style-type: none">- Hemoraji (travma, cerrahi, gastrointestinal sistem (GİS), postpartum)- Gastrointestinal kayıplar (kusma, nazogastrik aspirasyon, diyare)- Renal kayıplar (diüretik, diyabetes insipidus, adrenal yetmezlik)- Cilt ve müköz membran kayıpları (yanık, terleme, hipertermi)- Üçüncü boşluklara kayıp (Crush sendromu, pankreatit, peritonit, retroperitoneal kanamalar vb)
<p>2. Kardiyak debinin azalması</p> <ul style="list-style-type: none">- Ciddi konjestif kalp yetmezliği- Perikardiyal tamponad- Pulmoner tromboemboli- Ciddi aritmiler- Kardiyopulmoner arrest
<p>3. Periferik damar direncinde azalma</p> <ul style="list-style-type: none">- Sepsis- Sedatif intoksikasyonu- Hepatorenal sendrom- İnterlökin tedavisi- Aşırı vazodilatatör alımı
<p>4. Renal otheregölasyonun bozulması</p> <ul style="list-style-type: none">- Afferent arteriyoler vazokonstrüksiyon- Nonsteroid antiinflatuvar ilaç kullanımı- Hiperkalemi- Kalsinörin inhibitör toksisitesi- Efferent arteriyoler vazodilatasyon- Anjiotensin II dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) kullanımı- Anjiotensin II reseptör blokörü (ARB) kullanımı
<p>5. Abdominal kompartman sendromu</p>

Prerenal azotemi renal hipoperfüzyona verilen fizyolojik bir yanıttır. Böbrek parankiminde henüz hasar oluşmadığı için genellikle altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelme sağlanır. Ancak hipoperfüzyon süresi ve şiddeti arttıkça renal hasarlanma başlar ve renal akut böbrek hasarı meydana gelir (32). Etkin arteriyel volüm eksikliği ortalama arteriyel basınçta azalmaya yol açarak, arteriyel ve kardiyak baroreseptörleri uyarır. Baroreseptörlerin uyarılması ile vücutta sempatik sistem, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ve arjinin vazopressin sistemi (AVP) aktive olur. Salınan norepinefrin, endotelin, anjiyotensin II ve AVP ile splanknik ve muskulokutanöz arteriyollerde vazokonstriksiyon meydana gelir. Terleme ile kaybedilen su ve tuz azalır ve böylece kardiyak ve serebral perfüzyon korunmaya çalışılır (33).

Anjiyotensin II ile böbrekte efferent arteriyollerde vazokonstriksiyon meydana gelir ve böylelikle glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon korunmaya çalışılır. Oluşan vazokonstriksiyon ile proksimal tübüllerde su ve tuz geri emilimi artar. Aynı zamanda afferent arteriyollerdeki gerilme reseptörleri düşük perfüzyon basıncını algılayarak lokal miyojenik refleks ile afferent arteriyollerde vazodilatasyona sebep olurlar ve bu şekilde glomerüler filtrasyon korunmaya çalışılır. Bu otoregülasyon sistemi ortalama arteriyel basınç 80-150 mmHg arasında iken düzgün bir şekilde çalışır ancak ortalama kan basıncı 80 mmHg'nın altına düştüğünde bu mekanizma tam çalışamaz ve GFH azalmaya başlar (34). Yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylerde de renal otoregülasyonun tam olarak çalışmaması sebebiyle ABH daha kolay meydana gelebilmektedir (33,35). Renal hipoperfüzyon sırasında nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi afferent arteriyollerdeki dilatasyonu azaltan ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) gibi efferent arteriyollerde vazokonstriksiyonu azaltan ilaçlar akut böbrek hasarı gelişimini daha da kolaylaştırır. Prerenal ABH yalnızca hipovolemide meydana gelmez. Kalp yetmezliği gibi hipervolemi ile seyreden durumlarda, ekstrasellüler sıvıda artış olmasına rağmen kardiyak debinin azalması sonucu renal hipoperfüzyon ve akut böbrek hasarı meydana gelebilmektedir. Ayrıca sepsis ve karaciğer sirozu gibi durumlarda da hipervolemi olabilmesine rağmen sistemik vazodilatasyona bağlı olarak renal kanlanma azalabilmekte ve prerenal azotemi oluşabilmektedir (25,33).

2.1.2.2. Renal (İntrinsik) Akut Böbrek Hasarı

Renal ABH; böbreğin en küçük anatomik ve fonksiyonel birimi olan nefronun yapısını oluşturan glomerül, tübüller, intrarenal damarlar ve interstisyumun hasarlanması sonucunda oluşur (Tablo 5). ABH olgularının yaklaşık %35-40'ını oluşturur (36). Renal ABH'nın %80-90'ından tübüller nedenler sorumlu olup en sık nedeni iskemik akut tübüller nekroz (ATN)'dur.

2.1.2.2.1. Tübüler Nedenler

Hastanede gelişen ABH'nın en sık nedenidir. Yoğun bakımdaki hastalarda gelişen ABH'nın üçte ikisi renal perfüzyonda bozulma, sepsis ve nefrotoksik ajanlara bağlı olarak gelişir (32). Bu sebeple sıklıkla renal ABH ile ATN birbirlerinin yerine kullanılmaktadır. ATN iskemik ve nefrotoksik olmak üzere iki gruba ayrılır.

2.1.2.2.1.1. İskemik ATN

İskemik akut böbrek hasarı gelişimi multifaktöriyeldir. Bunlar, hemodinamik faktörler, endotel ve tübül hücreleri ile ilişkili faktörler ve inflamatuvar faktörlerdir (32). Sepsis, kanama ve uzamış prerenal azotemilerde proksimal tübülde nekroz, distal tübülde apoptozis gelişir. İskemik ATN'da, prerenal azotemiden farklı olarak tübül epitelinin eşlik ettiği renal parankimde hasar vardır. Bu nedenle ATN, kan akımının düzeltilmesi ile hemen düzelmez. Genellikle geri dönüşümlüdür, ancak renal kortikal nekroz durumunda kalıcı böbrek hasarı oluşabilir.

2.1.2.2.1.2. Nefrotoksik ATN

Nefrotoksik ATN endojen ve ekzojen toksinlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Endojen toksinler:

- Myoglobin

- Hemoglobin
- Ürik asit kristalleri ve myeloma hafif ve ağır zincirleri

Ekzojen toksinler:

- Antibiyotikler (Aminoglikozitler, asiklovir, foskarnet, pentamidin, amfoterisin B)
- Organik çözücüler (Etilen glikol)
- Zehirler (Parakuat, yılan sokması)
- Kemoterapötikler (Sisplatin, İfosfamid)
- Radyokontrast ajanlar
- Bakteriyel toksinler

Toksinler; intrarenal vazokonstrüksiyon, tübül toksisitesi ve/veya intratübüler obstrüksiyona yol açarak ABH'na sebep olabilmektedirler. Nefrotoksik ajanlar, özellikle yaşlı ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde, hipovolemi durumlarında ve başka toksik ajanların varlığında sıklıkla böbrek hasarına sebep olurlar. Kontrast nefropatisi; yaşlı, beraberinde KBH, diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi ya da multiple myelom gibi hastalıkları bulunan, yüksek doz kontrast verilen, kardiyak cerrahi operasyon geçiren, NSAİİ kullanan, hipovolemi ya da anemisi olan hastalarda daha fazla ABH'na neden olur (37). Kontrast nefropatisi, kontrast verilmesinden 1-2 gün sonra gelişir ve 4-5 günde pik yaparak 7-10 gün içinde düzelebilir (32). Kontrast maddeye bağlı ABH genelde doza bağımlı gelişir. Siklosporin, takrolimus gibi kalsinörin inhibitörleri afferent glomerüler arterlerde vazokonstrüksiyon yaparak renal perfüzyonun ve GFH'nın azalmasına neden olurlar. Aminoglikozid, amfoterisin B, asiklovir, foskarnet gibi antibiyotikler, antifungal ve antiviral ilaçlar ile sisplatin, karboplatin, ifosfamid gibi kemoterapötik ilaçlar tübül epitel hücrelerine direkt hasar vererek ya da intratübüler obstrüksiyona yol açarak ABH gelişimine neden olurlar (32,38). NSAİİ; böbrek hemodinamisini bozarak GFH'nı azaltırlar, nadiren

ATN, papiller nekroz ya da tübülointerstisyel nefrite yol açabilir (32). ADEİ ve ARB'leri ise efferent arteriyoler vazokonstriksiyonu inhibe ederek böbrek hemodinamisini bozar ve renal hasara yol açarlar (32).

2.1.2.2.2. Renal Akut Böbrek Hasarının Diğer Nedenleri (İnterstisyel-Glomerüler-Vasküler Nedenler)

İnterstisyel tutulum, renal parankimin en sık ilaçlar ve enfeksiyonlar sonucu inflamasyonu ile meydana gelir. Renal ABH'nın %10-15'inden sorumludur. En sık ateş, döküntü ve eozinofili ile karakterize allerjik interstisyel nefrit (AİN) görülür (26,39). Akut interstisyel nefrit genellikle günler, haftalar veya aylar içinde iyileşme gösteren, iyi prognozlu bir tablodur. Nadiren son dönem böbrek hastalığına ilerler (40,41). Glomerülleri ve küçük damarları tutan hastalıklar intrinsek renal ABH'nın yaklaşık %5'ini oluşturur. Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit (RPGN) gibi şiddetli akut glomerülo nefritler veya sistemik lupus eritomatozus (SLE), Wegener granülomatozu, infektif endokardit gibi sistemik hastalıklara bağlı gelişen böbrek hasarı en kötü prognoza sahiptir. İntrarenal kan damarlarındaki hasarlanma sonucu böbrek kan akımında azalma ve GFH'nda düşme sonucu ABH meydana gelir. Malign hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik trombositopenik purpura (TTP), ateroembolik hastalıklar gibi mikrovasküler hastalıklar da mikroanjiopatik hemoliz ile glomerüler kapillerlerde oklüzyona sebep olarak renal perfüzyonu bozar (1).

Tablo 5. Renal ABH nedenleri

ABH Tipi	Oluşum Mekanizması	Altta Yatan Neden			
Tübüler	İskemik ATN	<ul style="list-style-type: none">• Renal hipoperfüzyon• Nefrotoksik ajanlar• Ağır travma• Cerrahi• Sepsis			
	Toksik ATN	<table border="1"><thead><tr><th>Endojen Toksinler</th><th>Ekzojen Toksinler</th></tr></thead><tbody><tr><td><ul style="list-style-type: none">• İntratübüler protein• İntratübüler pigment• İntratübüler kristal</td><td><ul style="list-style-type: none">• Radyokontrast madde• Analjezikler• Kemoterapötikler• Antibiyotikler• Ağır metaller• Anestezikler• Organik çözücüler• Zehirler</td></tr></tbody></table>	Endojen Toksinler	Ekzojen Toksinler	<ul style="list-style-type: none">• İntratübüler protein• İntratübüler pigment• İntratübüler kristal
Endojen Toksinler	Ekzojen Toksinler				
<ul style="list-style-type: none">• İntratübüler protein• İntratübüler pigment• İntratübüler kristal	<ul style="list-style-type: none">• Radyokontrast madde• Analjezikler• Kemoterapötikler• Antibiyotikler• Ağır metaller• Anestezikler• Organik çözücüler• Zehirler				
İnterstisyel	Akut İnterstisyel Nefrit	<ul style="list-style-type: none">• İlaçlar• Konnektif doku hastalıkları• İnfiltratif doku hastalıkları (lösemi, lenfoma vb.)• Otoimmün hastalıklar• Enfeksiyonlar			
Glomerüler		<ul style="list-style-type: none">• Glomerülonefritler (Poststreptokokal, Kresentik, Lupus Nefriti vb.)• Antiglomerüler Bazal Membran Hastalıkları			
Vasküler	Vaskülitler	<ul style="list-style-type: none">• HELLP sendromu• Postpartum ABH• Trombotik trombositopenik purpura (TTP)• Hemolitik üremik sendrom (HÜS)• Ateroembolik hastalıklar			
	Makrovasküler	<ul style="list-style-type: none">• Abdominal aorta hastalıkları• Renal arterlerin oklüzyonu			
	Malign Hipertansiyon				

2.1.2.3. Postrenal Akut Böbrek Hasarı

Postrenal ABH, üriner traktın herhangi bir sebeple obstrüksiyonu ile meydana gelir ve tüm akut böbrek olgularının %5'ten daha azını oluşturur. Bu obstrüksiyon üreter, mesane veya üretra düzeyinde olabilir (Tablo 6). Mesane boynu obstrüksiyonu postrenal ABH'nın en sık sebebidir ve neoplazi, hipertrofi, enfeksiyon, prostatik hastalık, nörojenik mesane veya antikolinergik ilaç kullanımına bağlı gelişir. Postrenal akut böbrek hasarı, erken müdahale edildiğinde hızlı düzelebilen bir tablo olmasına rağmen geç kalınması durumunda böbrek parankiminde hasara yol açarak irreversibl böbrek hasarına neden olabilir (1,32).

Tablo 6. Postrenal ABH nedenleri

Oluşum Mekanizması	Altta Yatan Neden
Üreterle İlişkili Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Taş• Pıhtı• Neoplazi• Retroperitoneal Fibrozis• Ligasyon
Mesane ve Prostat İle İlişkili Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Prostat Hiperplazisi• Neoplazi• Enfeksiyonlar• Nörojenik Mesane• Antikolinergik İlaçlar
Üretra İle İlişkili Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Üretral Darlık• Posterior Üretral valv• Fimozis

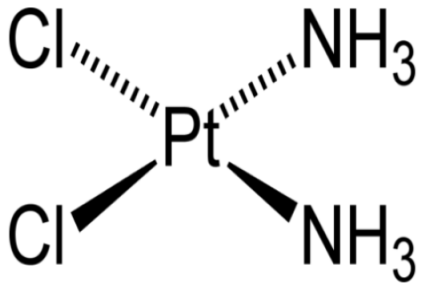
2.2. Sisplatin

Sisplatin iyi bilinen bir kemoterapötik ajandır. Mesane, baş ve boyun, akciğer, over ve testis kanserleri dahil olmak üzere çok sayıda solid organ kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Karsinomlar, germ hücreli tümörler, lenfomalar ve sarkomlar dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerine karşı etkilidir (42).

Sisplatinin hücre bölünmesini inhibe ettiği ilk kez 1965 yılında tesadüfen ortaya çıkarılmıştır. O dönemde elektriksel alanın bakteri büyümesi (*E.coli*) üzerine etkisini araştıran Rossenberg ve arkadaşları araştırmaları sırasında elektrik alanına maruz kalan bakterilerin çoğalmadıklarını, hatta büyüklüklerinin 300 kat azaldığını, elektrik akımı kapatıldığında bakterilerin çoğalmaya devam ettiğini fark etmişlerdir. Analizleri sonucunda hücre çoğalmasını durduran şeyin elektrik alanı değil, elektrotlardan salınan bir platin bileşiği olduğu anlaşılmıştır. Bu etkinin elektrotlar arasında elektrik akımı ilerlerken, platin elektrotlarından ortaya çıkan elektroliz ürünlerinin varlığı neticesinde oluştuğu anlaşılmıştır. Elektroliz ürünlerinin analiziyle ilk olarak ammonium chloroplatinate elde edilmiş, bu ajanın nötral ürünü olan cis izomerlerine dönüşmesiyle cis-diamminodikloroplatinum elde edilmiştir (43). Sisplatinin hayvan modellerinde antitümör etkinliği 1969'da bulunmuştur (44). 1972 yılında ileri evre (metastatik) testis kanserli hastalarda ilk klinik çalışmalara başlanmış olup 1978'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından testis kanseri tedavisi için onay almıştır.

2.2.1.Sisplatinin Moleküler Yapısı

Sisplatin; divalant, inorganik, suda çözünen platinum içeren bir komplekstir. Moleküler yapısı, cis yapılandırmanın içinde, merkezde iki klor iyonu (Cl^-) ile çevrili platin atomu ve iki amonyak (NH_3) grubundan oluşmaktadır.

<p>Sistematik Ad: <i>Cis-diaminodikloroplatinum</i> Moleküler Formül: $C_{12}H_{16}N_2Pt$ Moleküler Ağırlık: 301.1 g/mol Renk: Koyu sarı kristal toz /berrak çözelti Suda Çözünürlük: 2.53 g/L (25 °C) Erime Noktası: 270 °C</p>	
---	--

Şekil 1. Cis-diamminedichloroplatinum

Sisplatin DNA'da sarmal içi ve sarmallar arasında nükleer DNA çapraz bağları oluşturarak oluşan tümör hücrelerini öldürür (45). Hücre içi platinin yalnızca %1'i nükleer DNA'ya bağlanır. Büyük bir kısmı fosfolipidler hücre iskeleti ve membran proteinleri, ribonükleik asit (RNA) ve mitokondriyal DNA gibi diğer hücre alanlarında etkileşim oluşturabilmektedir (46). Sisplatinin sitotoksik etkilerini, nükleer DNA'ya bağlanıp transkripsiyon ve DNA replikasyonunu bozarak ve çeşitli sinyal iletim yollarını aktive ederek sağladığı düşünülmektedir. Sisplatin; hücre mitokondrisine zarar verir, hücre siklusunu duraklatır, ATPaz aktivitesini engeller, hücresel transport sistemlerini değiştirir ve sonuç olarak apoptoz, inflamasyon, nekroz ve hücre ölümüne neden olur (47).

2.2.2. Sisplatinin Farmakokinetik Yapısı

Sisplatin gastrointestinal kanaldan emilmediği için oral kullanılmaz, plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Kandan kaybolması iki fazlı bir seyir gösterir. İlk faz, sisplatinin intravenöz uygulanmasından sonra başlangıç yarı ömrü 25-49 dakika kadar süren safha olup bunu daha sonra günlerle ifade edilen ikinci faz (ortalama yarı ömrü 58-73 saat) takip eder. Uygulamadan sonraki ilk beş günde ürünün sadece %27-43'lük kısmı değişmeden atılır. Karaciğer, böbrek ve prostatta yüksek oranda biriken sisplatinin yarı ömrü böbrek yetmezliğinde uzamaktadır.

Tablo 7. Sisplatinin farmakokinetik özellikleri

Oral emilim	<ul style="list-style-type: none">• Hayır
Dağılım	<ul style="list-style-type: none">• Böbrek, karaciğer ve prostatta en yüksek seviyelere ulaşır.• Anne sütüne geçer, asit ve plevral mayi gibi üçüncü boşluk sıvılarına geçer.• Plasentayı geçer.• Kan beyin bariyerini kolaylıkla geçemez.
Metabolizma	<ul style="list-style-type: none">• Enzimatik olmayan yollarla aktif ve inaktif metabolitlere dönüştürülür.
Atılım	<ul style="list-style-type: none">• Öncelikle idrar (%90) ile atılır.• Renal sekresyon ve atılıma uğrar.• Platin 6 aya kadar dokularda bulunur.• İntestinal atılım önemsizdir.• Yarılanma ömrü: Sisplatin: 20-30 dk Serbest kompleksler : ≥ 5 gün

2.2.3. Sisplatinin Hücresel Alımı

Sisplatinin hücreye alımı yüksek dozlarda pasif diffüzyonla gerçekleşmektedir (48). Son zamanlarda aktif transport sistemi önem kazanmıştır ve tümör direnciyle ilişkili bulunmuştur. Sisplatin nefrotoksitesisi ile ilişkili olan kolaylaştırılmış transport sistemi, organik katyon taşıyıcısı OCT-2 ve bakır taşıyıcı copper transporter-1 (CTR-1) aracılığı ile olmaktadır (49,50). Sisplatin, hücre içine bakır taşıyıcı CTR-1 ile taşınır (49,51). İnteraleüler Cl^- iyonlarının düşük olmasına bağlı olarak, Cl^- iyonları platinden ayrılır. Pozitif yüklü platin iyonu DNA, RNA ve proteinlerdeki hücresel nükleofillere bağlanır (52). Diğer yandan, renal sistemde organik katyon taşıyıcıları (OCT) renal tübül hücrelerinde birkaç katyon bileşiğinin bazolateralinden apikale taşınmasını sağlar (53).

2.2.4. Sisplatin Toksisitesi

Sisplatinin önemli yan etkileri; bulantı ve kusma, nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksisite ve seyrek olarak da oküler toksisitedir (54). Nefrotoksisite doz kısıtlayıcı esas yan etkisidir (55). Terapötik etkileri doz artışıyla belirgin olarak artmaktadır, ancak yüksek doz sisplatin terapisi kümülatif nefrotoksisite ve nörotoksisite nedeniyle kısıtlanmaktadır (56). Yine de sisplatin, platin bazlı rejimlerde halen en çok kullanılan kemoterapötik ajanlardan biridir.

Tablo 8. Sisplatine bağlı yan etkiler

ORGAN - SİSTEM	YAN ETKİ
Kardiyovasküler	Bradikardi, sol dal bloğu (nadiren), hipertansiyon, serebral arterit, serebrovasküler olay (nadiren)
Nörolojik	İşitme kaybı, tinnitus* (%31), vertigo, otonomik nöropati (nadiren), nöbet (nadiren), arka kolon nöropatisi (nadiren), hıçkırık, periferik nöropati, optik nörit, görme bulanıklığı, renk algısında değişiklik, akut ensefalopati (nadiren)
Gastrointestinal	Bulantı ve kusma* , diyare* , istahsızlık* , tad duyusunda bozukluk
Hematolojik	Miyelosupresyon* (%25-30, nadir dönemi 18-23 gün), anemi, hemolitik anemi (coombs pozitif), trombotik mikroanjyopati (nadiren)
Neoplastik	Akut lösemi
Dermatolojik	Alopesi/ saç dökülmesi, cilt döküntüsü
Hepatik	Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, bilirubin yüksekliği (geçici ve nadiren)
Hipersensitivite	Tip 1 (anaflaktik), Tip 2 (hemolitik anemi)
Renal/Metabolik	Toksik nefropati* (%28-36), hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hiponatremi, hipofosfatemi, hiperürisemi, uygunsuz ADH sendromu
Reproduktif	İnfertilite
Diğer	Kas krampları, serum demir düzeyinde yükselme, Raynaud fenomeni (nadiren)

*: Doz sınırlayıcı etki

2.2.5. Sisplatin Nefrotoksisitesi

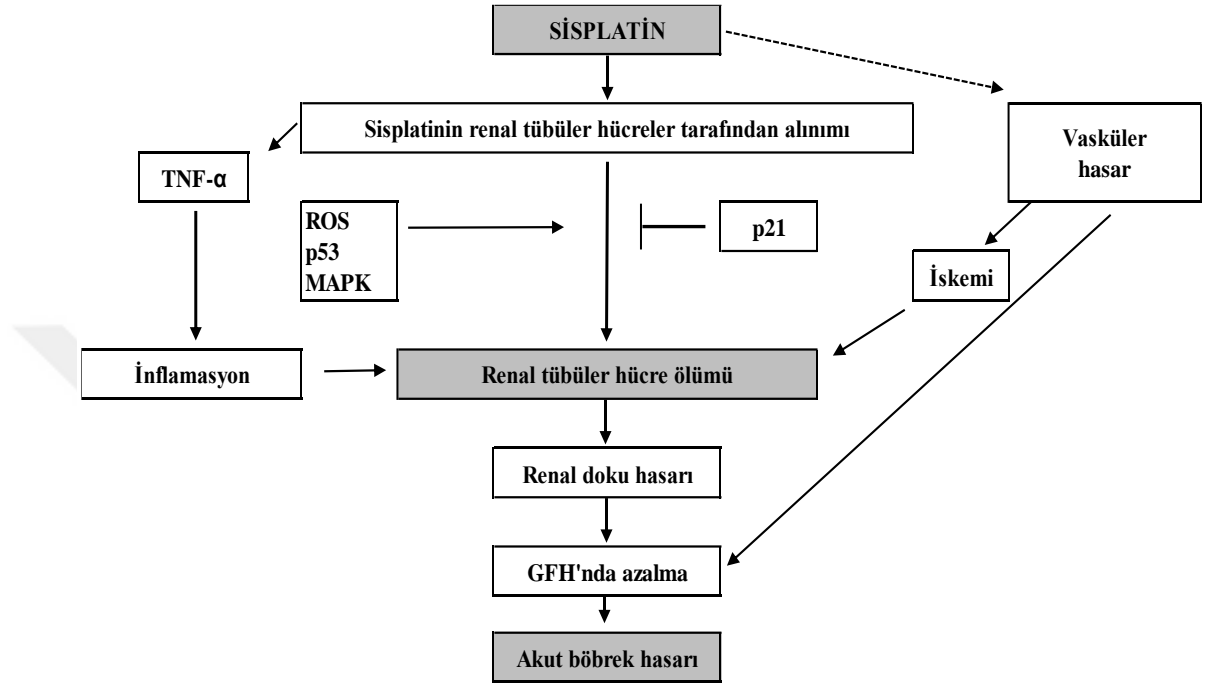
2.2.5.1. Sisplatin Nefrotoksisitesi Patogenezi

Antineoplastik ilaçların kullanımı ile oluşan yan etkilerden en fazla etkilenen organ böbrektir. Böbreklerdeki bu hassasiyetin sebebi; böbreğin yüksek kan akımına maruz kalması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneğine ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olmasıdır (57). Sisplatin böbrekler sayesinde vücuttan uzaklaştırılır. Böbreklerde proksimal tübül, distal tübül ve glomerüllerde hasar oluşturarak fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Distal tübül hasarında idrarda pH artarken, proksimal tübülde sodyum (Na^+), potasyum (K^+), klor (Cl^-), magnezyum (Mg^{+2}) ve fosfat (PO_4^{-3}) artışı gözlemlenir. Yüksek doz alındığında glomerüllerde oluşan hasar sebebiyle GFH'nda azalma, idrar protein/kreatinin oranında artış görülür (58,59). Proksimal tübül hücrelerinde, diğer organlara göre daha fazla tutularak (serum konsantrasyonunun yaklaşık 5 katı konsantrasyonunda) ciddi böbrek hasarına yol açar (60). Proksimal tübülün S_3 segmentinde en yüksek konsantrasyonda birikir, bunu distal toplayıcı tübül ve proksimal tübülün S_1 segmenti izler (61). Hücrelerin sisplatine olan duyarlılığının mitokondri yoğunluğu ile korele olduğu düşünülmektedir (62). Bu gözlem sisplatin toksisitesine özellikle proksimal tübülün duyarlılığını açıklayabilir. Bu segment, böbrekte en fazla mitokondri yoğunluğuna sahip olan bölgelerden biridir (63).

Sisplatin uygulamasını takiben birden fazla mekanizma böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Tübüler hücrelerin sisplatine maruz kalması, tübüler hücre hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanan karmaşık sinyal yollarını aktive eder. Güçlü bir inflamatuvar yanıtın yanı sıra renal vaskülerite hasar vazokonstrüksiyona, kan akışının azalmasına ve iskemik hasara neden olur. Toplu olarak bu değişiklikler ABH'na yol açar (Şekil 2) (64).

Sisplatin böbrek hücrelerine pasif ve/veya kolaylaştırılmış mekanizmalarla girer. Sisplatine maruz kalan tübüler hücreler, hücre ölümünü sağlayan mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), p53, reaktif oksijen mediyatörleri (ROM) veya sistoprotektif (p21) sinyal yollarını aktive eder. Bu arada sisplatin tübüler hücrelerde, güçlü bir inflamatuvar yanıtı tetikleyen tümör nekroz faktör-alfa (TNF-

α) üretimini indükler ve tübüler hücre hasarı ve ölümü meydana gelir. Sisplatin aynı zamanda renal vasküler hasar meydana getirir, iskemik tübüler hücre ölümüne ve GFH'nda azalmaya neden olur. Bütün bu patolojik olaylar akut böbrek hasarı ile sonuçlanmaktadır.



Şekil 2. Sisplatin nefrotoksitesindeki patofizyolojik olaylara genel bakış

Sisplatinin hücre içine pasif difüzyonun yanı sıra esas olarak taşıyıcı aracılıklı sistem ile alındığı düşünülmektedir. Böbrek hücrelerinde ana taşınma şekli taşıyıcı aracılı taşınmadır (61). Bu taşınmada iki taşıyıcı etkilidir. Bunlar; CTR-1 ve OCT-2'dir. CTR-1; esas olarak bakır taşınmasında görevlidir, aynı zamanda sisplatinin hücrelere taşınmasını sağladığı tespit edilmiştir (49). Bu protein özellikle proksimal tübüllerin bazolateralinde sentezlenmektedir (50). OCT-2 de sisplatin taşınmasında görevli bir diğer taşıyıcıdır (65). İnsan ve hayvan çalışmaları sisplatinin proksimal tübüllere alınmasında OCT proteininin kritik bir rol üstlendiğini göstermiştir. OCT'lar, renal tübüler hücrelerde birçok katyonik molekülün apikal ve bazolateral membrandan transportuna aracılık ederler (54). İnsanlarda OCT'nın üç izoformu tanımlanmıştır. Böbrekte görülen başlıca izoform OCT-2 iken karaciğerde OCT-1, plasentada ise OCT-3 görülür. Sisplatin OCT-1 tarafından transport edilemez ki, bu durum sisplatinin organ spesifik toksisitesini

açıklamada yardımcı olabilir. Sisplatinin daha az nefrotoksik türevleri olan karboplatin ve oksaliplatinin insan OCT-2 ile reaksiyona girmedikleri gösterilmiştir (66).

Sisplatin glutatyon ile konjuge edilir ve gama glutamil transpeptidaz ve sistein S-konjugat beta-liyaz bağımlı yollarla etkin bir nefrotoksin olan reaktif tiol molekülüne dönüşür (67). Sisplatin, hidrolitik reaksiyonlarda monohidrat kompleksler oluşturur. Monohidrat kompleks, böbrek hücrelerine sisplatinin kendisinden daha çok zarar verir ancak böbreğe özgül değildir. Düşük intrasellüler Cl⁻ konsantrasyonu, bu kompleksin oluşumuna katkıda bulunur (65). Serbest sisplatin glomerülden filtre edilir, %80'i ilk 24 saat içinde vücuttan atılır. GFH doza bağımlı olarak düşebileceği gibi tek doz uygulamasından sonra da azalabilir (55). Sisplatin infüzyonundan sonraki 3 saat içinde böbrek kan akımı azalır ve böbrek kan akımının azalmasının ardından GFH düşer (68,69). Tipik olarak renal yetmezlik sisplatin dozundan birkaç gün sonra başlar, artmış serum kreatinin ve kan üre nitrojen (BUN) konsantrasyonu ile ortaya çıkar. Sisplatin uygulaması sonrası, tübüler reabsorpsiyonda bozulma ve idrar konsantrasyonunda azalma meydana gelmektedir. Proksimal tübülde sodyum reabsorpsiyonu, distal tübülde de sodyum ve su reabsorpsiyonu artışı ile su ve sodyum atılımı azalmıştır. Poliüri genellikle sisplatin uygulaması ile birlikte ve iki farklı fazda görülmektedir. Birinci faz, ilacın uygulanmasından 24-48 saat sonra gerçekleşir. İdrar osmolalitesi azalır ancak GFH'nda değişiklik gözlenmez. Bu fazın prostaglandin aracılığı ile olduğu düşünülmektedir ve bu fazda poliüri kendiliğinden düzelir. İkinci faz ise ilaç uygulamasından 72-96 saat sonra gerçekleşir ve GFH'nda azalma ile karakterizedir. Bu fazda medüller tonisitede azalma ve proksimal tübül ve Henle kulpunun çıkan kolunda NaCl transportunda bozulma görülmektedir. Bu faz herhangi bir ilaçla engellenemez. Birçok hasta idrarla sodyum, potasyum, magnezyum ve kalsiyum kaybeder (69). Böbrek fonksiyonlarının iyileşmesi genellikle 2-4 haftayı bulur (70,71). Sisplatin kullanımından sadece günler sonra, hastaların yaklaşık üçte birinde GFH'nda azalma görülür (54). Geri dönüşümsüz böbrek hasarı yüksek ve tekrarlanan dozlarda olur. İleri yaş, böbreğin radyasyona maruziyeti ve alkol alımı toksisiteyi artırır faktörlerdir (69).

Sisplatin iki tip hücre ölümünü indükler, bunlar apoptoz ve nekrozdur. Yüksek konsantrasyonu proksimal tübül hücrelerinde nekrozu artırırken, düşük konsantrasyonu apoptozu artırmaktadır (54). Nekroz ciddi mitokondriyal hasar ve adenozin trifosfat (ATP) sentezinde azalmaya neden olmaktadır. Ancak apoptoz ATP bağımlı bir süreçtir ve bu nedenle terapötik dozlarda daha hafif mitokondriyal değişimler ile ilişkilidir (72). Mitokondriyal disfonksiyonun sisplatin ilişkili böbrek hasarında anahtar olay olduğu düşünülmektedir (73).

Sisplatin nefrotoksitesinin in vivo mekanizması oldukça karmaşıktır; oksidatif stres, inflamasyon ve fibrojenesi içerir (54). Bu farklı yollar arasında önemli etkileşimler meydana gelmektedir. Bu yolların ve aralarındaki etkileşimlerin nefrotoksitesine ne derecede katkıda bulunduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır (59).

2.2.5.2. İnflamasyon ve Fibrojen

Sisplatinle bağılı böbrek hasarında inflamasyonun önemli bir rolü vardır. Yapılan çalışmalarda sisplatinin proinflamatuvar sitokin ve kemokin seviyelerinde artışa yol açtığı, özellikle interlökin 1-beta, IL-16 ve IL-18'in önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (74,75). TNF- α 'nın renal hasarda merkezi bir rol oynadığı ve TNF- α inhibitörlerinin sisplatinle bağılı renal işlev bozukluğunu %50 oranında iyileştirdiği ve yapısal hasarı azalttığı saptanmıştır (76,77).

Sisplatin, etkilenmiş tübüller etrafında makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun da gözlemlendiği fibrozise neden olmaktadır. Uzun süre sisplatin alan hastalarda tübüllerde kist oluşumu ve interstiyel fibrozis görülebilmektedir (69).

2.2.5.3. Reaktif Oksijen Bileşikleri ve Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksidatif stres; hücre metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden, antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipid ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu kopararak

zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir. Oksidatif stres, ROM yapımında artış ve/veya antioksidan sistem yetersizliği ile karakterize bir durumdur (78). ROS; normal oksijen molekülüne göre, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır ve çoğunu serbest radikaller oluşturur. Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla, çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, organik ve inorganik moleküllerle kolaylıkla reaksiyona girebilen, stabil olmayan, kısa ömürlü bileşiklerdir (78,79). Bu çiftlenmemiş elektron, serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp ve damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, immün sistemde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğu bilinmektedir (79). Artan oksidatif stres, glomerüler hemodinaminin değişmesine ve proteinlere karşı glomerüler geçirgenliğin artmasına da neden olabilmektedir (80). ROM'nin hücrelerde oluşturduğu hasarı tespit etmek için çeşitli oksidatif stres işaretleyicileri kullanılmaktadır (81). Hiperoksi, inflamasyon, iskemi, radyasyon, kemoterapi gibi hücrel metabolik bozukluk yaratan durumlarda ROM üretimi artar.

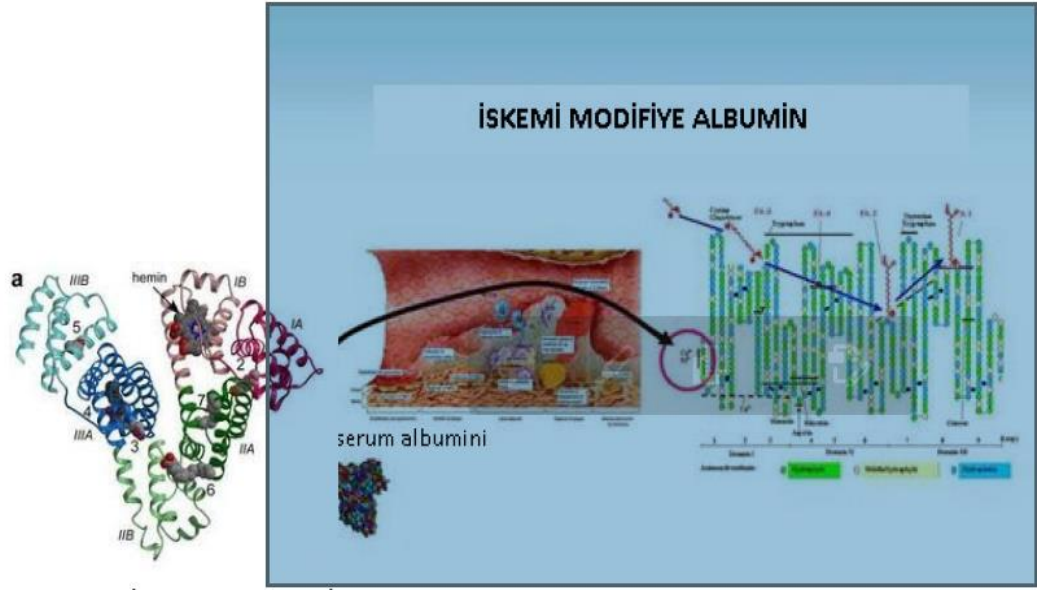
Antioksidanlar, serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelerdir. Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidanlar içinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırarak bir hücrel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (79). İkincil antioksidanlar ise oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (82).

Ana plazma proteini olan albümin, ROS'nin ana hedeflerinden biridir. Albümin geçiş metali şelasyonu ve serbest radikal süpürme gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla oksidatif saldırıya karşı antioksidan savunmada çok önemli bir rol oynar (83). İskemik ve oksidatif koşullar altında albüminin N-terminal bölgesi, proteinin geçiş metallerine bağlanma kapasitesini azaltan ve İMA oluşumuna neden olan yapısal değişikliklere uğrayabilir (84).

2.2.5.3.1.İskemi Modifiye Albümin

Albümin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasitten oluşan, 6,5 kDa ağırlığında, karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Görevi; ozmotik basıncı sağlamak, dolaşımında bazı metabolitlerin, endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddelerin ve birçok maddenin taşınmasını sağlamak, kan pH'sını, lipid metabolizmasını ve serbest oksijen radikallerini düzenlemektir.

Albümin, organizmalarda ilaçlar, hormonlar ve geçiş metal iyonları dahil olmak üzere çok çeşitli moleküllerin dağılımında önemli bir rol oynar. Albüminin N-terminal kısmı, özellikle N-Asp-Ala-His-Lys dizisi, kobalt (Co^{+2}), bakır (Cu^{+2}) ve nikel (Ni^{+2}) gibi geçiş metal iyonları için yüksek afiniteye sahip bir bağlanma bölgesidir (85). Bu proteinin N-terminal kısmı, iskemi, hipoksi, asidoz ve artan ROS üretimi koşulları altında modifiye edilir ve geçiş metal iyonlarını bağlama yeteneği azalır. Bu varyant form, albüminin kobalt bağlama kapasitesini yansıtan iskemi ile modifiye edilmiş albümin (İMA) olarak adlandırılır (84).



Şekil 3. İskemi ile modifiye edilmiş albümin (İMA) oluşumu.

Normal şartlarda serum İMA düzeyi, total albümin konsantrasyonunun % 1-2'sini oluşturmaktadır. İskemik şartlarda %6-8'e kadar yükselebilmektedir. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (hidrojen peroksit, superoksit, hidroksil radikali, vb...) oluşması gereklidir. İMA düzeyi, iskemiden sadece birkaç dakika sonra artmaya başlar (86,87).

Serum İMA düzeyi, insan albumininin N-terminaline bağlanabilen hücre dışı kobalt ölçen albümin kobalt bağlayıcı (ACB: Albumin Cobalt Binding) test ile ölçülür. Hastaların serum örneklerine Co^{+2} eklenerek, ortamdaki albüminin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest Co^{+2} dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Co^{+2} miktarı İMA değeri olarak belirlenir. DTT albümine bağlanmış kobalt ile reaksiyona giremez (88,89). Seruma kobalt solusyonu eklendiği zaman, kobalt albümine bağlanır ve serbest Co^{+2} konsantrasyonu azalır (90).

İMA, albümin-kobalt bağlama testi kullanılarak kolayca ölçülebilen pratik ve ucuz bir biyobelirteç olduğundan, birçok hastalıkta iskemi ve oksidatif stresin alternatif bir göstergesi olarak araştırılmıştır (86). Ayrıca, bir belirteç olarak İMA'in en büyük avantajı, geri dönüşsüz şekilde doku ya da organ hasarı meydana gelmeden de iskeminin erken evrelerinde yüksek seviyelere ulaşabilmesidir. İskemi

ile modifiye edilmiş albümin, bir iskemik olaydan sonraki dakikalar içinde yükselir, 2-4 saat içinde zirve yapar ve 6-12 saat içinde bazal seviyeye iner (86,87).

Artan İMA seviyeleri diyabetes mellitus, nefrotik sendrom, karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma, serebrovasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve oksidatif stres ile artan kanserlerle ilişkili bulunmuştur (91).

2.2.5.3.2.Paraoksonaz-1

Paraoksonazlar (PON) üç farklı izoformu içeren bir hidrolitik enzim ailesidir: PON-1, PON-2 ve PON-3, insanlarda kromozom 7 üzerinde sıralanmıştır. Tüm PON proteinleri önemli yapısal homolojiyi paylaşır ve hücreleri oksidatif stresten koruma kapasitesine sahiptir. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri komplekslerinin aktivitelerinin azalması sonucu reaktif oksijen türlerinin artan üretimi, ateroskleroz dahil birçok inflamatuvar hastalığın gelişiminde rol oynar (92).

Plazma paraoksonazları (PON), organik fosfat ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidrolize eden bir enzim ailesidir. PON'ların bu alanda en çok çalışma yapılan tipi olan PON-1, karaciğerde sentezlenen ve esas olarak HDL'lerde bulunan 45 kDa molekül ağırlığında, 355 aminoasitten oluşan, glikoprotein yapısında Ca^{+2} bağımlı bir ester hidrolazdır (14,15). PON-1, paraoksonaz, arilesteraz ve laktonaz aktivitelerine sahip, çok çeşitli substratlarla reaksiyona girebilen bir enzimdir. PON-1 ve PON-3 proteinleri plazmada saptanabilir. PON-1 ve PON-3'ün her ikisi de HDL ile ilişkilidir ve lipoproteinlerde, makrofajlarda ve aterosklerotik lezyonlarda belirli oksitlenmiş lipidleri hidrolize ederek antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler gösterir. Dolaşım sistemindeki HDL, ters yönde kolesterol taşınması ile beraberinde inflamasyonu, trombozu ve adezyon moleküllerinin sentezini azaltarak koruyucu etkiler sergiler (93,94). Ayrıca HDL, özellikle yapısında bulunan PON-1 enzimi ve E vitamini içeriği sayesinde önemli antioksidan etkilere sahiptir. HDL'in antioksidan kapasitesinin primer belirleyicisi olarak düşünülen PON-1, spesifik olarak LDL ve HDL'deki okside lipidleri hidroliz ederek aterosklerotik lezyon gelişim risklerini azaltır (95,96).

PON-1 ve PON-3'ün aksine, PON-2 hücre ile ilişkilidir ve plazmada bulunmaz. PON-2; endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir. PON-3 ise karaciğer tarafından üretilir (97–99).

PON-2 ve PON-3, mitokondriyal süperoksit anyon üretimini ve endoplazmik retikulum (ER) stres kaynaklı apoptozu modüle eden hücre içi enzimlerdir. PON'ların uyguladığı pleiotropik roller, esas olarak kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklarda araştırılmıştır. Son yıllarda kanser hücrelerinde PON-2 ve PON-3'ün aşırı ekspresyonu gözlenmiş ve her iki enzimin de tümör sağkalımı ve stres direncinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, kanser hastalarında daha düşük serum PON-1 aktivitesi bildirilmiştir (100).

PON-1 proteininin aktivite ve seviyesindeki azalmalar farklı mekanizmalara bağlanabilir. Oksidatif stresteki artışın neden olduğu oksitlenmiş lipidlerdeki potansiyel artış, PON-1 inaktivasyonuna katkıda bulunabilir. PON-1, HDL'in antioksidatif aktivitesine katkıda bulunur, böylece oksidasyonun önlenmesi için tüketimi nedeniyle çeşitli oksidatif stres koşullarında seviyesi düşebilir (20,101). Bozulmuş böbrek fonksiyonunun lipoproteinlerin metabolizmasını, bileşimini ve işlevselliğini doğrudan etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (102). Oksidatif stres ve inflamasyon, böbrek hastalığında etkileşimli bir rol oynar ve böbrek hastalığı olan hastaların plazmasındaki azalmış PON-1 aktivitesi ile ilişkilidir (103). Farklı HDL alt sınıflarında değişen PON-1 aktiviteleri ve azalmış anti-oksidatif koruma, KBH ve SDBH olan hastalarda olumsuz klinik sonuçların gelişmesinde önemli faktörler olarak bildirilmiştir (104). Bu bulgular PON-1'in renal koruyucu olduğunu ve oksidatif stres sırasında düzenleyici rolü olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, PON-1 negatif bir akut faz proteini olarak kabul edilir ve vücutta devam eden inflamatuvar süreçlerde seviyesi düşebilir (24).

2.2.5.4. Sisplatin Nefrotoksisitesinin Klinik Yansımaları

Sisplatin nefrotoksisitesinin birçok klinik tipi vardır, bunların arasında en sık görüleni akut böbrek hasarıdır. ABH sisplatin alan hastaların %20-30'unda görülür (105).

Sisplatin nefrotoksisitesinin diğer klinik özellikleri arasında hipomagnezemi, Fanconi benzeri sendrom, anemi, renal tuz kaybı ve kronik böbrek hastalığı bulunur. Elektrolit bozuklukları, trombotik mikroanjiyopati ve anemi (eritropoietin üretiminin azalmasına bağlı olarak) dahil olmak üzere diğer böbrek hasar bulguları da tanımlanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Sisplatin tedavisinin böbreğe etkileri

Sisplatin Tedavisinin Böbrek Bulguları
<ul style="list-style-type: none">• Akut böbrek hasarı (%20-30)• Hipomagnezemi (%40-100)• Fanconi benzeri sendrom• Distal renal tübüler asidoz• Hipokalsemi• Renal tuz kaybı• Böbrek konsantrasyon bozukluğu• Hiperürisemi• Geçici proteinüri• Eritropoetin eksikliği• Trombotik mikroanjiopati• Kronik böbrek hastalığı

2.2.5.4.1. Böbrek Hastalığı

Sisplatin maruziyetinden kaynaklanan ABH, ilacın kullanımından beş ile yedi gün sonra serum kreatinininde yavaş bir artışla kendini gösterir. ABH gelişimi, önceden var olan KBH, ileri yaş, hipoalbuminemi veya eşzamanlı nefrotoksik ilaç kullanımı gibi komorbid risk faktörleri olan hastalarda daha erken (tedaviden

sonraki üç ile beş gün içinde) olabilir. Çoğu hastada, serum kreatinin seviyesinde hafif ile orta düzeyde bir artış görülür (1,5 ile 2,9 kat), bazıları ise daha şiddetli ABH'na (serum kreatinininde başlangıç değerinin 3 katından fazla artış) ilerleyebilir veya renal replasman tedavisi gerektirebilir. ABH, ilk hasardan birkaç hafta sonra iyileşebilse de, kronik tübülointerstisyel fibrozis, ilerleyici KBH ve geri dönüşümsüz kronik tübülopatiler gelişebilir (106).

Tablo 10. Sisplatin nefrotoksisitesi risk faktörleri

Sisplatin Nefrotoksisitesi İçin Risk Faktörleri
<p><u>Artan risk</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Doz• Sıklık• Kümülatif doz• İleri yaş• Kadın cinsiyet• Sigara• Hipoalbuminemi• Böbrek hastalığı varlığı

Sisplatin uygulamasından sonra ABH insidansı, ilaç uygulamasının dozu ve sıklığı ile nefrotoksisiteyi tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak değişir (Tablo 10). Sisplatin ile yapılan ilk faz I ve faz II çalışmalarında nefrotoksisite gözlenmiş ve yoğun hidrasyon rejimlerinin kullanılmasından önceki erken çalışmaların bazılarında vakaların yüzde 50'sinden fazlasında görülmüştür (107). Daha güncel insan çalışmalarında sisplatin tek doz olarak $>50 \text{ mg/m}^2$ alan yetişkin hastaların yaklaşık %30'unda ABH bildirilmiştir (108).

ABH'nın insidansı ve şiddeti sonraki kürlerde artar ve böbrek hasarı sonunda geri döndürülemez hale gelebilir. Sonuç olarak, genellikle ilerleyici böbrek yetmezliği bulguları gelişenlerde sisplatin tedavisi sonlandırılmalıdır.

2.2.5.4.2. Hipomagnezemi

Üriner Mg^{+2} kaybına bağlı hipomagnezemi, sisplatin kaynaklı nefrotoksisite vakalarının yarısından fazlasında meydana gelir ve şiddetli olabilir (109–111). Dozla ilişkilidir ve eşlik eden ABH olmadan da ortaya çıkabilir. 300 mg/m^2 'yi aşan kümülatif dozlarda hipomagnezemi oranı %90'ı bulmaktadır. Sisplatin ve Mg^{+2} , dış medulladaki distal tübüllerde aynı Na^+ ve su kanallarını etkilerler. Sisplatin henlenin çıkan kolunda da Mg^{+2} transportunu değiştirir ve idrarla Mg^{+2} kaybına neden olur. Magnezyumun kronik eksikliği de sisplatin nefrotoksisitesini artırabilir (112).

2.2.5.4.3. Fanconi Benzeri Sendrom

Sisplatin aracılı nefrotoksisiteye, idrarda glukoz ve aminoasitlerin (alanin, valin, lösin, metionin gibi) atılımının artması ve trikarboksilik asit (TCA) varlığı ile birlikte Fanconi benzeri bir sendromun gelişmesi eşlik eder. Tübüler hasarın bir belirteci olmasının yanı sıra, sisplatin kaynaklı glukoz intoleransı ve bir glukoz uyarısına anormal insülin ve glukagon yanıtlarına bağlı hiperglisemi nedeniyle glukozüri de ortaya çıkabilir (113–115).

2.2.5.4.4. Anemi

Eritropoetin, peritübüler interstisyel hücreler tarafından üretilmektedir. Anemi, sisplatinin kemik iliği baskılayıcı etkilerinin bir sonucu olmakla birlikte, insan ve hayvan çalışmalarında, oluşan böbrek hasarının eritropoetin eksikliğine yol açtığı ve bu şekilde aneminin derinleşmesine yol açtığı bildirilmiştir (116).

2.2.5.4.5. Trombotik Mikroanjiopati

Sisplatin, bleomisin ile birlikte uygulandığında böbrek yetmezliğinin bir formu olan HÜS veya TTP gibi trombotik mikroanjiopatiye yol açabilir. Sisplatin ile tek başına veya bleomisin ve gemitabin gibi diğer antikanser ajanlarla kombinasyon halinde tedavi edilen hastalarda trombotik mikroanjiopatiye ilişkin nadir vaka raporları vardır (117–120). Bu bozukluk muhtemelen sekonder trombosit aktivasyonu ile doğrudan vasküler hasarı yansıtır.

Trombotik mikroanjiopati ile ilişkili böbrek hasarının başlangıcı ani veya sinsi olabilir. Bazı durumlarda tedavi kesildikten aylar sonra gelişebilir. Bu nefrotoksisite formunun teşhisinde, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeninin eş zamanlı varlığı önemli ipuçlarıdır.

2.2.5.4.6. Tuz Kaybı

Sisplatin nefrotoksisitesinde nadir görülen bir klinik durum olup genellikle vaka takdimi veya küçük seriler halinde rapor edilmiştir (121). Hastalar tipik olarak poliüri, hipovolemi ve hiponatremi ile başvururlar ve klinik prezentasyon ve laboratuvar bulgularındaki benzerlikler nedeniyle uygunsuz antidiüretik hormon sendromu ile yanlış teşhis edilebilirler. Sisplatine maruz kaldıktan sonra böbrekten tuz kaybı genellikle dozla ilişkilidir, ancak birkaç dozdan sonra bile ortaya çıkabilir. Tuz kaybı genellikle sisplatin maruziyetinin devam etmesiyle devam eder ve sisplatinin kesilmesine rağmen kalıcı olabilir.

2.2.6. Akut Böbrek Hasarını Önleme ve Tedavisi

Akut böbrek hasarını önlemenin ilk adımı riskli hasta gruplarını belirlemek, altta yatan nedeni tedavi etmektir. Altta yatan hipovolemi, sepsis, miyokardiyal iskemi, gastrointestinal kanama gibi durumlar tespit edilip tedaviye başlanmalıdır. Genel tedavi yaklaşımı hastanın volüm durumunu, elektrolit dengesini ve asit baz bozukluklarını düzeltmeyi içermektedir. Volüm durumu araştırılmalı, hasta hipovolemik ise uygun sıvı tedavisi verilmelidir. Oligürik ve anürik hastalarda ise hipervolemi pulmoner ödem gelişimine neden olabileceği için bu hastalarda sıvı ve sodyum kısıtlanıp idrar çıkışını arttırmak için loop diüretikler kullanılabilir. Dekompanse kalp yetmezliğinde, basamaklı diüretik tedavisinin böbrek fonksiyonunun korunmasında ultrafiltrasyondan üstün olduğu bulunmuştur. Yanıt yoksa diüretik tedavisi kesilmelidir (39,122–124). Hastanın sodyum ve sıvı ihtiyacı kısıtlı ve kontrollü bir şekilde, potasyum ve fosfor kısıtlanarak yerine konmalıdır. Nefrotoksik ilaçlar kullanılmamalı ve kullandığı diğer ilaçlarda gerekiyorsa doz ayarlaması yapılmalıdır (25,125). ADEİ/ARB, NSAİİ kesilmeli, başka seçenek varsa aminoglikozidler ve amfoterisin B kullanımından kaçınılmalıdır (122,123).

Hastada ciddi asit-baz bozukluğu, elektrolit dengesizliği veya üremiye bağlı semptomlar gelişirse renal replasman tedavisi ihtiyacı olabilir. ABH’nda acil hemodiyaliz endikasyonları Tablo 11’de belirtilmiştir (40).

Tablo 11. Acil Hemodiyaliz Endikasyonları

Acil Hemodiyaliz Endikasyonları
<ul style="list-style-type: none">• Hiperkalemi (> 6.5 mmol/L veya tedaviye rağmen yükselen)• Hipoksi ile seyreden inatçı volüm yükü• Üremik perikardit• Üremik ensefalopati; asteriksis, nöbet• Hiponatremi veya hipernatremi (165 mEq/L)• Ciddi metabolik asidoz• Lityum, aspirin, metanol, etilen glikol veya teofilin gibi diyaliz ile atılabilen ilaçlarla zehirlenmeler• Üremiye bağlı kanama bozukluğu• Aşırı yüksek serum üre ve kreatinin düzeyleri

Sisplatin ilişkili nefrotoksisitede de salin ile hidrasyon, furosemid ve mannitol uygulanmaktadır (68). Salin ve furosemid uygulaması, salin ve mannitol uygulanmasına göre daha etkin bulunmuştur (70). Hidrasyon, salin ve diüretiklerin uygulanması gibi önleyici girişimlere rağmen tek doz sisplatin tedavisini takiben yaklaşık %25-35 hastada nefrotoksisite bulguları gelişmektedir (126) .

Akut böbrek hasarı, son 15 yıla kadar kendi kendini sınırlayan ve geri dönüşümlü bir durum olarak görülmesine rağmen, yapılan yeni çalışmalarla uzun vadeli olumsuz sonuçlarıyla bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Belirgin bir iyileşme gösteren hastaların uzun dönem izlemde hipertansiyon,

kardiyovasküler hastalık, inme ve kalp yetmezliği sıklığı artmaktadır. Bu yüzden ABH önlenabilir bir KBH risk faktörü olarak da değerlendirilmektedir (124,127).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu prospektif çalışma Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2021/149 karar numaralı izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya, Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Onkoloji Bilim Dalı'nda; sisplatin kemoterapisi başlanan, 18 yaş üstü 40 hasta alınmıştır. Hastalar sisplatin 3.kür tedavisi tamamlandıktan sonraki dönemde tekrar değerlendirilmiştir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olan hastalar yazılı ve bilgilendirilmiş onam formu alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; bazal serum kreatinin düzeyi normal aralıkta olmayan, daha önce herhangi bir kemoterapi tedavisi almış, bilinen diyabet, hipertansiyon ya da kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, nefrotoksik olabilecek herhangi bir ilaç kullanımı olan (diüretik, nsaii, vb...), 18 yaşından küçük hastalar ve bilgilendirilmiş olur vermeyen hastalar olarak belirlenmiştir.

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine koyularak -80°C'de saklanmıştır.

3.2. Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplanması

Çalışmamızda hastaların üre, kreatinin, 24 saatlik idrar protein, 24 saatlik idrar kreatinin klirensi, tam idrar tetkiki, venöz kan gazı pH ve venöz kan gazı bikarbonat ve laktat, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, CRP, lökosit, lenfosit, nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit, hemoglobin, trombosit, serum İMA ve PON-1 ölçümleri ve İMA/Albümin oranı değerlendirildi. İMA ve PON-1 tetkiklerini çalışmak için katılımcılardan rutin tetkikler için alınmış artık kanlar kullanıldı. Hastaların kreatinin klirensi 24 saatlik idrar tetkiki ile hesaplandı.

İskemi Modifiye Albümin; kolorimetrik yöntem ile Relassay marka Ischemia Modified Albumin kiti kullanılarak MINDRAY BS-400 cihazında üretici

firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı.

Paraoksonaz-1; kolorimetrik yöntem ile Relassay marka Paraoxonase-1 kiti kullanılarak MINDRAY BS-400 cihazında üretici firmanın katalogunda belirttiği şekilde çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testiyle incelenmiş, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarında Paired samples t test veya Wilcoxon signed ranks test kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılımına bağlı olarak ortalama±standart sapma şeklinde veya ortanca (eyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde tablo halinde özetlenmiştir. Parametreler arası korelasyonun incelenmesi için Spearman's rho korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programıyla yapılmış ve anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamaları $57,72 \pm 11,46$ yıl ve 36'sı (%90) erkek ve 4'ü (%10) kadındı.

Hastaların tedavi öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) $26,49 \pm 5,04$ iken 3. kür tedavi sonrası $25,72 \pm 4,68$ idi. VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p=0,007$).

4.1. Rutin Biyokimyasal Parametreler

Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası rutin biyokimyasal parametreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 12). Ancak serum albümin değerleri normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte 3. kür sonunda anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 12). Ayrıca venöz kan gazı pH'sında anlamlı düşüş ve kan gazı laktat seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p<0,001$) (Tablo 12). Hastaların hesaplanan kreatinin klirensleri 3. kür tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 12).

Hastaların tedavi sonrası lökosit ($p<0,001$), nötrofil sayısı ($p=0,001$), nötrofil yüzdesi ($p=0,003$), lenfosit sayısı ($p=0,014$), eozinofil sayısı ($p=0,001$), bazofil sayısı ($p=0,015$), monosit yüzdesi ($p<0,001$), hemoglobin ($p<0,001$) düzeylerinde tedavi öncesine göre anlamlı düşüş izlenmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Üre (mg/dL)	32,94±9,34	37,99±30,14	0,845
Kreatinin (mg/dL)	0,79±0,14	0,93±0,51	0,173
Kreatinin Klirensi(ml/dK)	105,31±40,33	89,77±42,30	0,033
Protein (24sa idrar) (mg)	203,97±152,36	187,14±105,77	0,577
Sodyum (mEq/L)	138,15±3,63	137,74±3,24	0,680
Potasyum (mEq/L)	4,50±0,40	4,45±0,50	0,351
Kalsiyum (mg/dL)	9,48±0,69	9,35±0,61	0,478
Fosfor (mg/dL)	3,36±0,70	3,62±0,90	0,084
Albümin (g/dL)	4,16±0,50	4,00±0,50	0,035
Crp (mg/dL)	1,5 [0,06-26]	1,4 [0,06-30]	0,793
WBC Sayısı (10 ³ /uL)	8,82±2,63	6,32±3,52	<0,001
Nötrofil Sayısı (10 ³ /uL)	5,66±2,32	3,75±2,64	0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,30±1,60	11,57±1,43	<0,001
Trombosit Sayısı(10 ³ /uL)	291 [137-909]	280 [104-624]	0,155
Venöz kan gazı pH	7,39±0,03	7,37±0,06	0,027
Venöz kan gazı HCO ₃ (mEq/L)	23,65±2,22	22,62±2,53	0,063
Venöz kan gazı laktat (mg/dL)	1,58±0,58	2,04±0,85	<0,001
İdrar dansitesi	1016,49±7,51	1014,54±6,54	0,207
İdrar pH	5,87±0,44	6,00±0,45	0,112

Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

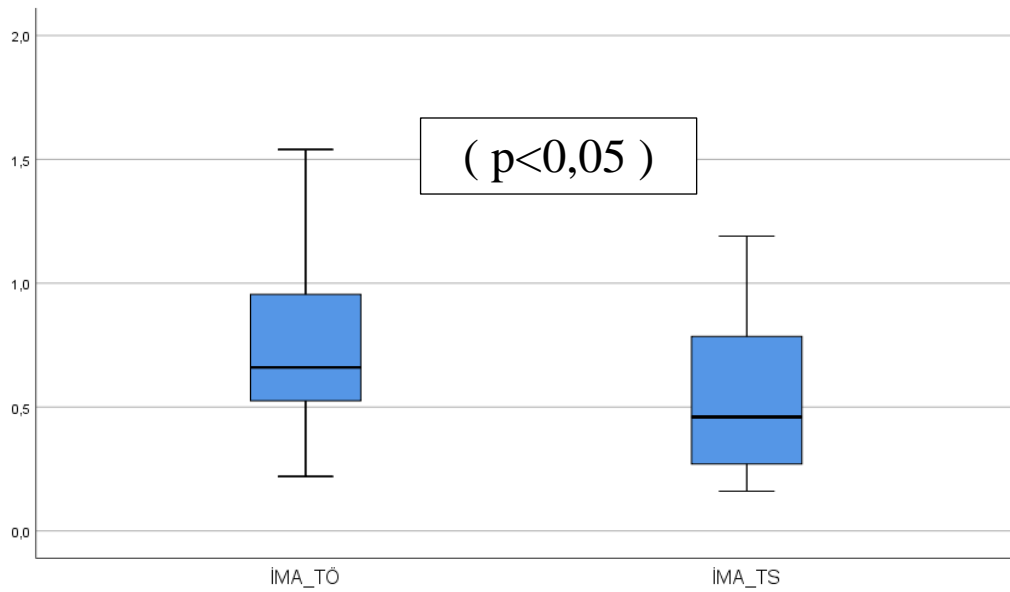
4.2. Hastaların İMA ve PON-1 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi sonrası serum İMA ($p=0,001$) ve PON-1 ($p=0,032$) düzeyleri ile İMA/Albümin ($p=0,002$) oranlarında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş görüldü (Tablo 13) (şekil 4, 5, 6).

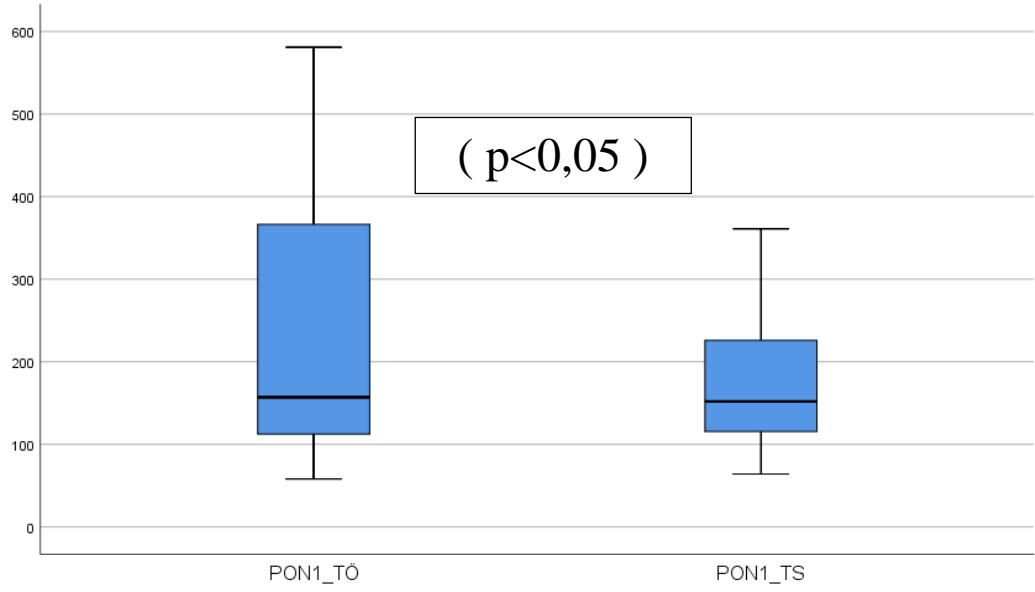
Tablo 13. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA, PON-1 ve İMA/Albümin düzeyleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
İMA (AU)	0,79±0,40	0,54±0,30	0,001
PON-1 (U/L)	229,41±149	200,90±127	0,032
İMA/Albümin	0,20±0,12	0,14±0,08	0,002

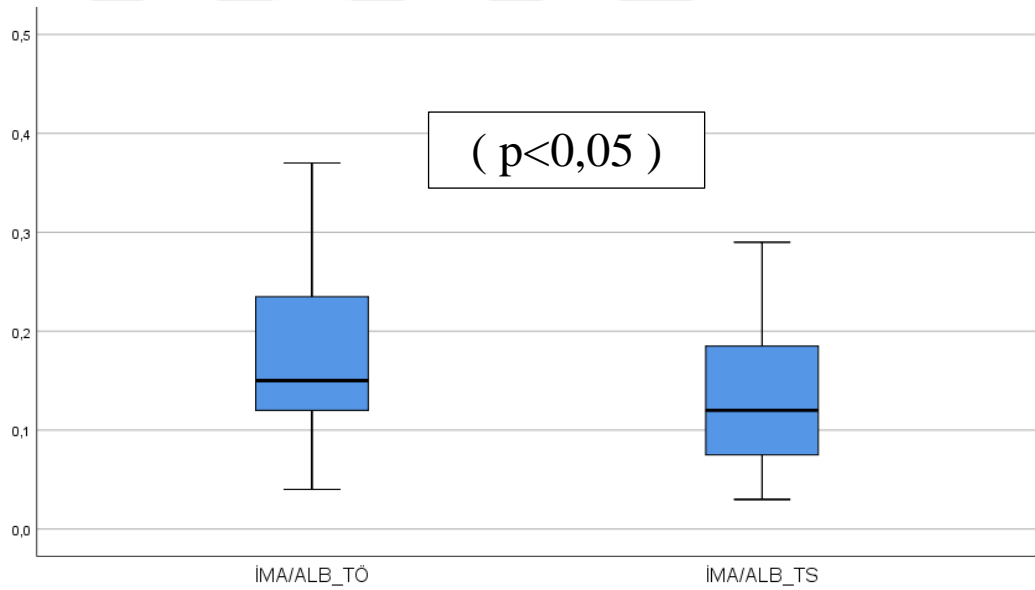
Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir



Şekil 4. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA düzeyleri



Şekil 5. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası PON-1 düzeyleri



Şekil 6. Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA/Albümün düzeyleri

Hastaların tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası İMA, PON-1, VKİ değerlerindeki ve İMA/Albümün oranlarındaki değişim düzeyi ile diğer biyokimya parametrelerinin değişim düzeyleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; PON-1 ile kreatinin klirensi ($r_s=0,339$; $p=0,035$) ve albümin ($r_s=0,357$; $p=0,026$) değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülürken, PON-1 ile

CRP ($r_s=-0,325$; $p=0,043$) değerleri arasında zayıf düzeyde negatif yönlü bir korelasyon gözlemlendi. VKİ ile kreatinin klirensi değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü bir korelasyon ($r_s=0,386$; $p=0,015$) varken, VKİ ile albümin ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. İMA, PON-1, VKİ ve İMA/Albümin değerlerindeki değişim miktarı ile diğer biyokimyasal parametrelerin değişim miktarları arasındaki korelasyon

		İMA	PON-1	VKİ	İMA/Albümin
Kreatinin Klirensi (ml/dK)	r_s	0,250	0,339	0,386	0,248
	p	0,125	0,035	0,015	0,128
Albümin (g/dL)	r_s	0,023	0,357	0,054	-0,135
	p	0,892	0,026	0,742	0,411
CRP	r_s	0,113	-0,325	0,005	0,209
	p	0,494	0,043	0,978	0,201

5. TARTIŞMA

Glomerüler filtrasyon hızında azalma ile karakterize ABH, nefrotoksik hasarın en sık karşılaşılan şeklidir. Sisplatin, ifosfamid, karboplatin gibi kemoterapötik ilaçlar terapötik dozlarda nefrotoksisiteye neden olabilir ve ABH'nın en sık nedenleri arasındadır. Bu ajanlardan biri olan sisplatin, kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan etkili bir antineoplastik ajandır. Sisplatine bağlı nefrotoksisite %20-30 arasında değişen sıklıkla izlenmekte olup sisplatinin en önemli doz sınırlayıcı yan etkisidir (64). Nefrotoksisite; doz, uygulama sıklığı ve kümülatif sisplatin dozu ile artar (105). Hyung Hwan Moon ve arkadaşlarının 2011 yılında Güney Kore'de sisplatin kombinasyon kemoterapisinin neden olduğu nefrotoksisitenin tahmini için, Ocak 2002 - Aralık 2008 arasında mide kanseri sebebiyle sisplatin kombinasyon kemoterapisi alan 552 hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada; nefrotoksisitenin meydana geldiği en yaygın kümülatif sisplatin dozu 200-300 mg iken, ikinci en yaygın kümülatif doz 300-400 mg olarak bulunmuştur (128). Yine Nuttpong ve arkadaşları tarafından 2020 yılında Tayland'da 2007 ve 2017 yılları arasında 779 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada; metastatik olmayan nazofaringeal karsinomu olan hastalarda yüksek sisplatin kümülatif dozu (>250 mg/m²; ortalama 287 mg/m² [tedavinin 3-4. kürlerinde]) alanların çoğunda, tedavi sırasında diğer gruplara göre önemli ölçüde daha fazla komplikasyon ve sisplatin ile ilişkili toksisite gelişmiştir (129). Çalışmamızda kümülatif sisplatin dozu >250 mg/m² olan 40 hastanın tedavi öncesi ve sonrası böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesapladık. Çalışmamızda tedavi öncesi ve 3. kür tedavi sonrası kreatinin klirens değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı.

Sisplatin kaynaklı nefrotoksisitenin mekanizmaları karmaşıktır. Sisplatin, proksimal, distal tübüllerde ve glomerüllerde hasara ve fonksiyonel bozulmaya neden olur (58,59). Sisplatin ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarla bu ajanın serbest radikalleri artırarak, lipit, protein ve DNA hasarına neden olduğu ve oksidatif hasara karşı dokuları koruyan antioksidan enzimlerin aktivitesinin azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Bu sebeple sisplatinin neden olduğu toksisitenin serbest radikaller veya reaktif oksijen türleri ile ilişkili olduğu ifade

edilmiştir (130,131). Oksidatif stres, prooksidan üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki bir dengesizliktir ve sisplatin kaynaklı nefrotoksisitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (132,133). Sisplatin, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali gibi aktif oksijen türleri üretimini artırır (134). Aşırı veya anormal ROS oluşumu DNA hasarına ve membran lipid oksidasyonuna neden olur ve glomerüler hemodinamik belirleyicilerini olumsuz etkileyerek, özellikle distal ve toplayıcı tübül epitel hücrelerinin hasarına, GFH'nın azalmasına, ATN'un başlatılmasına ve sürdürülmesine neden olur (135). Bazı çalışmalarda, sisplatin nefrotoksisitesinin renal kortikal kesitlerde artan lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu ve antioksidanların sisplatin ile indüklenen lipid peroksidasyonunu tersine çevirdiği gösterilmiştir (136–139).

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde birçok molekül ve yöntem geliştirilmiştir. Çeşitli çalışmalar İMA ve PON-1 parametrelerinin oksidatif stres ile ilişkili hastalıklar için yararlı belirteçler olabileceğini bildirmektedir. Literatürde İMA ve PON-1'in KBH ile ilişkisini konu alan çalışmalar mevcut olsa da ABH ile ilişkisini konu alan çalışmalar sınırlıdır. 2019 yılında Hindistan'da intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi uygulanan hastaların serumunda İMA, kreatinin ve PON-1 düzeyleri ve kontrast nedenli nefropatiyle ilişkisinin araştırılması için 48 hasta ile yapılan çalışmada; İMA değerleri anlamlı olarak daha yüksek ve PON-1 değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi öncesi ve sonrası kreatinin seviyeleri arasında anlamlı bir fark izlenmemiş olup, İMA ve PON-1 veya İMA ve kreatinin seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (140). Yine 2011 yılında Kotani ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastalığı olanlarda PON-1 ve İMA düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada PON-1 ve İMA arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür (141).

İMA, akut iskeminin bir biyolojik belirteci olarak tanımlanmış olmasına rağmen, en büyük dezavantajı, serum albümin konsantrasyonuna bağımlılığı ile ilgilidir. Önceki çalışmalarda serum albüminindeki her 1 g/dl azalmanın, İMA seviyelerinde %2,6'lık bir artışa sebep olduğu ve aralarında negatif bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. Bu sebeple, hipo veya hiperalbuminemili bireylerde olası

yanlış pozitif veya negatif değerlerden kaçınmak için İMA değerlerinin albümin ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (10,142,143).

Ellidağ ve arkadaşlarının 2014 yılında kronik iskemik kalp yetmezliği olan 55 hastada oksidatif stresin rolünü araştırmak için yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre İMA ve İMA/Albümin seviyeleri anlamlı olarak yüksek ve serum albümin düzeyi anlamlı derecede düşük saptanmıştır. İMA ve İMA/Albümin oranlarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmamış olup albümin, İMA, İMA/Albümin ve oksidatif stres belirteçleri arasında da herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir (144). Kanser hastalarında artan oksidatif stres; kaşeksi, yetersiz beslenme ve inflamasyona bağlı olabilir. Oksidatif stresin kaşeksiyi iyileştirmede kilit rol oynadığı, hem doğrudan oksidatif hasar yoluyla hem de dolaylı olarak bozulmuş yollarda redoks sinyali yoluyla kas kaybına katkıda bulunduğu belirlenmiştir (145). Oksidatif hasar, serbest radikal seviyeleri ve serbest radikal üreten enzimlerin mRNA seviyelerinin hepsinin kaşektik durumda yükseldiği, antioksidan enzimlerin üretimi ve aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (146,147). Başka bir deyişle konakçı inflamasyona yanıt verdiği için baskılanmış protein sentezi, kaşeksi ve yetersiz beslenme nedeniyle antioksidan enzim aktiviteleri düşebilir. Genellikle serum albüminindeki düşüş, karaciğerde sentezinin azalması, vasküler geçirgenliğin artması, katabolizmanın artması ve kalp yetmezliğinde renal ve enteral kayıptan kaynaklanır (148–151). Hipoalbümineminin bir başka nedeni olan oksidatif stres, karbonilasyon ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin ve ileri glikoksidasyon son ürünlerinin oluşumu gibi insan serum albümininde moleküler modifikasyonlara neden olur. Biz de çalışmamızda hipoalbümineminin nedeninin kanser hastalarında kaşeksi ile birlikte artan oksidatif stres ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Müniz ve arkadaşlarının 2004 yılında izole edilmiş iskelet kasındaki iskeminin İMA oluşumuna katkısını incelemek için kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 10 sağlıklı gönüllüyle yaptıkları çalışmada ön kol iskemi testi uygulanmıştır (152). İskemik ortam elde edildikten sonra 1, 3 ve 5. dakikada hem İMA hem de İMA/Albümin'de önemli bir azalma gözlenmiş ve daha sonra bazal düzeyine geri dönmüştür. Ön kol iskemi testinden sonra laktat ve amonyak

konsantrasyonları keskin bir şekilde arttığından, bunların ACB testindeki olası etkileri incelenmiştir. Albümin konsantrasyonları önemli ölçüde değişmemiş ancak zenginleştirilmiş serum havuzunda, İMA konsantrasyonları azalırken, laktat düzeyi artmıştır. Ayrıca İMA ve laktat değerleri arasında anlamlı bir korelasyon ($r = 0.98; P = 0.001$) bulunmuştur. Laktat düzeyi artmış hastalarda gerçek İMA değerlerinin düşürülmesi tanısal duyarlılığı azaltabilir. Bizim çalışmamızda da hastaların İMA, İMA/Albümin ve serum albümin düzeyleri anlamlı şekilde düşük saptanmış olup İMA ve İMA/Albümin ile diğer biyokimya parametreleri ve serum albümin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Her ne kadar İMA ve laktat değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamış olsa da çalışmamızda benzer şekilde İMA düzeylerindeki azalma laktat artışıyla açıklanabilir.

Apple ve arkadaşları da maraton koşucularında İMA'yi analiz etmiş, maraton koşucularının %31'inde bazal İMA değerlerinin arttığını, maraton bitiminden hemen sonra başlangıç değerlerine düştüğünü ve 24-48 saat sonra vakaların %63'ünde artan değerlere döndüğünü göstermiştir (153). İskelet kası ve gastrointestinal iskemi, İMA değerlerindeki geç ortaya çıkan artışların bir nedeni olarak gösterilmiştir.

Son zamanlarda, lipid ve lipoprotein metabolizmasının yanı sıra antiaterojenik ve antioksidan özellikleri de dahil olmak üzere bir dizi süreçte PON-1'in rolleri incelenmiştir (22). Kemoterapötik ajanların (setuksimab, paklitaksel, etoposid, dosetaksel ve ifosfamid) PON-1 aktivitesi üzerindeki in vitro etkilerinin incelendiği bir çalışmada bu antikanser ajanların farklı konsantrasyonlarda PON-1 aktivitesini azalttığı bulunmuştur (154). Koenzim Q10 ile tedavi edilen sıçanlarda gentamisin kaynaklı nefrotoksisitede serum PON-1 düzeylerinin incelendiği bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi edilmeyen gentamisin kaynaklı nefrotoksisiteye maruz kalmış hayvanlarda serum PON-1 aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (155). Sepsise bağlı ABH olan hastalarda yapılan bir çalışmada da kontrol grubuna göre daha düşük serum PON-1 aktivitesi izlenmiş olup hastalarda PON-1 konsantrasyonu ile hastalık şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (156). Oksidatif stres içeren çeşitli kronik hastalıklarda artan

konsantrasyonlarla birlikte PON-1 aktivitelerinde sürekli azalma gözlemlenmiştir (157–159).

PON-1'in böbrek hastalığındaki düzeyi konusunda yeterli bilgi olmamasına rağmen, KBH ve SDBH'ndaki rolü yakın zamanda gözden geçirilmiştir (141). SDBH olan hastalarda PON-1 aktivitesi ve ekspresyonu daha düşük saptanmıştır (160,161). Bu bulgu, çoklu SDBH kohortlarında tekrarlanmıştır (162–164). Yapılan bir çalışmada hemodiyaliz sadece HDL'in antiinflamatuvar aktivitelerini arttırmakla kalmadığı aynı zamanda uzun süreli hemodiyaliz sonrası PON-1 aktivitesinde de artışa sebep olduğu gözlenmiştir (165). Bu gözlem PON-1 aktivitesinin baskılanmasında üremik toksinlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların sisplatin tedavisi sonrası PON-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. PON-1 ile kreatinin klirensi ve albümin değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu görülürken, PON-1 ile CRP değerleri arasında zayıf düzeyde negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır.

Farklı tipte karaciğer yetmezliği olan 103 hasta ile yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük PON-1 aktivitesi kaydedilmiştir. PON-1 ile albümin seviyeleri arasında da çalışmamıza benzer şekilde pozitif korelasyon saptanmıştır. Birçok veri, PON-1'in antioksidan ve antiinflamatuvar kapasitesi aracılığıyla doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir (166,167). CRP, inflamasyona aracılık etmede önemli bir rol oynar ve akut faz yanıtı için merkezi bir uyarıcıdır (168). Bu enzim, CRP'nin serum konsantrasyonundaki azalmasına kısmen katkıda bulunuyor olabilir.

Literatürde İMA ve PON-1 ile ABH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma sisplatin ilişkili böbrek hasarında İMA ve PON-1 düzeylerini araştıran ilk çalışmadır. Biz bu çalışmada sisplatin kemoterapisi alan hastalarda tedavi sonrasında oksidatif stres ile ilişkili belirteçler olan İMA ve PON-1 düzeylerinin azaldığını gözlemledik. Bu tür değişen seviyeler, iskemi veya oksidatif aktivite ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda ön planda laktat artışı ile ilişkili düşünülen İMA düzeylerinde ve duyarlılığında

meydana gelen azalma sonucunda böbrek hasarının göstergesi olarak İMA, güvenilir bir parametre olarak düşünülmemiştir. PON-1 ise ABH için risk altındaki hastaların belirlenmesine ve erken teşhisine yardımcı olabilir ve hatta terapötik müdahalelere rehberlik edebilir. Ancak PON-1'in ABH'nın erken saptanmasında bir tanı aracı olarak kullanımını doğrulamak için daha ayrıntılı, geniş ölçekli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada sisplatin tedavisi alan hastalarda, İMA ve PON-1 düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası dönemde değerlendirilmesi, bahsedilen moleküllerin sisplatin ilişkili nefrotoksisitenin henüz kliniğe yansımamış akut böbrek hasarının erken ve doğru bir göstergesi olup olamayacağının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza sisplatin tedavisi başlanan 40 hasta dahil edilmiştir.

1. Hastaların tedavi sonrası serum İMA ve PON-1 düzeyleri ile İMA/Albümin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür ($p<0,05$). Hastaların tedavi sonrası kreatinin klirensi, albümin, venöz kan gazı pH'sı, lökosit, nötrofil sayısı, nötrofil yüzdesi, lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, bazofil sayısı, monosit yüzdesi, hemoglobin düzeylerinde anlamlı düşüş ($p<0,05$); venöz kan gazı laktat ve monosit yüzdesinde anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$).

2. Hastaların kreatinin klirensi ve albümin değerleri ile serum PON-1 arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

3. Hastaların CRP ile PON-1 değerleri arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

4. Hastaların İMA ve İMA/Albümin oranı ile diğer biyokimya parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. Hastaların VKİ ile kreatinin klirensi değerleri arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyon izlenirken ($p<0,05$); VKİ ile albümin ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

7. KAYNAKÇA

1. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J V. Acute Renal Failure. *N Engl J Med.* 1996 May 30;334(22):1448–1460.
2. Trendowski MR, Charif O El, Dinh PC, Travis LB, Dolan ME. Genetic and modifiable risk factors contributing to cisplatin-induced toxicities. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 15;25(4):1147–1155.
3. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: A review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol.* 2008;6(1):1–18.
4. Balar A V., Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):67–76.
5. Mashhadi, N. S., Ghiasvand, R., Askari, G., Hariri, M., Darvishi, L., & Mofid, M. R. (2013). Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of ginger in health and physical activity: review of current evidence. *Int J of Prevent Med S*:36.
6. Elsherbiny NM, Eladl MA, Al-Gayyar MMH. Renal protective effects of arjunolic acid in a cisplatin-induced nephrotoxicity model. *Cytokine.* 2016 Jan 1;77:26–34.
7. Bar-Or D, Lau E, Winkler J V. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4):311–315.
8. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JAM, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, et al. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. 2010 Mar;43(4–5):450–454.
9. Żurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk

factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* . 2014;37(9):819–827.

10. Ellidag HY, Eren E, Aydin O, Akgol E, Yalcinkaya S, Sezer C, et al. Ischemia modified albumin levels and oxidative stress in patients with bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(5):2759–2763.
11. Cichota LC, Moresco RN, Duarte MMMF, Da Silva JEP. Evaluation of ischemia-modified albumin in anemia associated to chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(1):1–5.
12. Kazan N. Original Article Oxidative and nitrosative stress in acute ischaemic stroke. :43–47.
13. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2):202–205.
14. Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum paraoxonase/arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: Apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(9):2214–2225.
15. Deakin S, Leviev I, Gomaraschi M, Calabresi L, Franceschini G, James RW. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem*. 2002 Feb 8;277(6):4301–4308.
16. Mohamadin AM, Habib FA, Elahi TF. Serum paraoxonase 1 activity and oxidant/antioxidant status in Saudi women with polycystic ovary syndrome. 2010;17(3):189–196.
17. Göçmen AY, Şahin E, Koçak H, Tuncer M, Gümüşlü S. Levels of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and lipid peroxidation markers in patients with end-stage renal disease having peritoneal dialysis treatment. *Clin Biochem*. 2008;41(10–11):836–840.

18. Razavi AE, Ani M, Pourfarzam M, Naderi GA. Associations between high density lipoprotein mean particle size and serum paraoxonase-1 activity. *J Res Med Sci* . 2012;17(11):1020.
19. Yilmaz N, Simsek N, Aydin O, Yordan E, Aslan S, Eren E, et al. Decreased paraoxonase 1, arylesterase enzyme activity, and enhanced oxidative stress in patients with mitral and aortic valve insufficiency. *Clin Lab*. 2013;59(5–6):597–604.
20. Aviram M, Kaplan M, Rosenblat M, Fuhrman B. Dietary antioxidants and paraoxonases against LDL oxidation and atherosclerosis development. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;170:263–300.
21. Bulbuller, N., Eren, E., Ellidag, H. Y., Oner, O. Z., Sezer, C., Aydin, O., & Yilmaz, N. (2013). Diagnostic value of thiols, paraoxonase 1, arylesterase and oxidative balance in colorectal cancer in human. *Neoplasma*, 60(4), 419-424.
22. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Grugni G, Bicchiega V. Altered inflammation, paraoxonase-1 activity and HDL physicochemical properties in obese humans with and without Prader-Willi syndrome. *DMM Dis Model Mech*. 2012 Sep 1;5(5):698–705.
23. Aviram M, Kaplan M, Rosenblat M, Fuhrman B. Dietary antioxidants and paraoxonases against LDL oxidation and atherosclerosis development. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;170(170):263–300.
24. Novak F, Vavrova L, Kodydkova J, Hynkova M, Zak A, Novakova O. Decreased paraoxonase activity in critically ill patients with sepsis. *Clin Exp Med*. 2010;10(1):21–25.
25. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan;365(9457):417–430.
26. Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed.

New York: Mv Graw Hill, 2005: 1644–1653.

27. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006 Jul;34(7):1913–1917.
28. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 May;23(5):1569–1574.
29. Hoste EAJ, Kellum JA. Incidence, Classification, and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Acute Kidney Inj.* 2007 Apr 27;32–38.
30. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *J Am Med Assoc.* 2005 Aug 17;294(7):813–818.
31. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements.* 2012;2(1):1-138.
32. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004 Jul 1;114(1):5–14.
33. Blantz RC. Pathophysiology of pre-renal azotemia. *Kidney Int.* 1998;53(2):512–523.
34. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008 Apr 10;12(2).
35. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ.* 2006 Oct 12;333(7572):786–790.
36. Molitoris BA, Finn WF. Acute renal failure : a companion to Brenner and Rector's *The kidney.* Philadelphia: Saunders; 2001. p. 515, 35, 38
37. Kagan A, Sheikh-Hamad D. Contrast-induced kidney injury: Focus on

modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin Cardiol.* 2010 Feb;33(2):62–66.

38. Stürmer T, Elseviers MM, De Broe ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10(2):161–163.
39. Crees Z, Fritz C, Heudebert A, Noé J, Rengarajan A, Wang X. *The Washington manual of medical therapeutics.* 2019;1074.
40. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005;118(8):827–832.
41. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(2):152–156.
42. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014 Oct 5;740:364–378.
43. Topps JH, Elliott RC. Nitrogen Metabolism of Cattle and Sheep in Southern Africa. *Outlook Agric.* 1965 Dec;4(6):310–315.
44. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents [24]. *Nature.* 1969;222(5191):385–386.
45. Ramírez-Camacho R, Fernández DE, Verdaguer JM, Gómez MMG, Trinidad A, García-Berrocal JR, et al. Cisplatin-induced hearing loss does not correlate with intracellular platinum concentration. *Acta Otolaryngol.* 2008 May 1;128(5):505–509.
46. Yang Z, Schumaker LM, Egorin MJ, Zuhowski EG, Quo Z, Cullen KJ. Cisplatin preferentially binds mitochondrial DNA and voltage-dependent anion channel protein in the mitochondrial membrane of head and neck

squamous cell carcinoma: possible role in apoptosis. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 1;12(19):5817–5825.

47. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007 Aug 19;7(8):573–584.
48. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: A review. *Br J Cancer.* 1993;67(6):1171–1176.
49. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 29;99(22):14298–14302.
50. Pabla N, Murphy RF, Liu K, Dong Z. The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2009 Mar;296(3).
51. Lin X, Okuda T, Holzer A, Howell SB. The copper transporter CTR1 regulates cisplatin uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Pharmacol.* 2002 Nov 1;62(5):1154–1159.
52. Cohen SM, Lippard SJ. Cisplatin: From DNA damage to cancer chemotherapy. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 2001;67:93–130.
53. Ludwig T, Riethmüller C, Gekle M, Schwerdt G, Oberleithner H. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. *Kidney Int.* 2004;66(1):196–202.
54. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008;73(9):994–1007.
55. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003;23(5):460–464.
56. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical Status of Cisplatin, Carboplatin, and Other Platinum-Based Antitumor Drugs. *Cisplatin Chem*

Biochem a Lead Anticancer Drug. 2006 Nov 9;29–69.

57. Eren E, Ata A, Arican A, Üniversitesi M, Fakültesi T, Hastalıkları İ, et al. Derleme Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Nefrotoksisite. 2012;26:229–235.
58. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2:2490–2518.
59. Dos Santos NAG, Rodrigues MAC, Martins NM, Dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: An update. *Arch Toxicol*. 2012 Aug;86(8):1233–1250.
60. Dasari S, Bernard Tchounwou P. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:364.
61. Kröning R, Lichtenstein AK, Nagami GT. Sulfur-containing amino acids decrease cisplatin cytotoxicity and uptake in renal tubule epithelial cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(1):43–49.
62. Qian W, Nishikawa M, Haque AM, Hirose M, Mashimo M, Sato E, et al. Mitochondrial density determines the cellular sensitivity to cisplatin-induced cell death. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2005 Dec;289:656–658.
63. Kohan DE. Endothelins in the Kidney: Physiology and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 1993 Oct 1;22(4):493–510.
64. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol* 2017 311. 2017 Apr 5;31(1):15–25.
65. Ekborn A, Lindberg A, Laurell G, Wallin I, Eksborg S, Ehrsson H. Ototoxicity, nephrotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin and its monohydrated complex in the guinea pig. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51(1):36–42.
66. Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstädt H, Koepsell H, Piechota HJ,

et al. Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter. *Am J Pathol.* 2005;167(6):1477–1484.

67. Townsend DM, Deng M, Zhang L, Lapus MG, Hanigan MH. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jan 1;14(1):1–10.
68. Cornelison TL, Reed E. Nephrotoxicity and hydration management for cisplatin, carboplatin, and ormaplatin. *Gynecol Oncol.* 1993 Jan 1;50(2):147–158.
69. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: A review. *Am J Med Sci.* 2007 Aug;334(2):115–124.
70. Santoso JT, Lucci JA, Coleman RL, Schafer I, Hannigan E V. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: A randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 Jul 1;52(1):13–18.
71. Taguchi T, Nazneen A, Abid MR, Razzaque MS. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib Nephrol.* 2005;148:107–121.
72. Hanigan, M. H. & Devarajan, P. (2003). Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer therapy*, 1, 47.
73. Santos NAG, Catão CS, Martins NM, Curti C, Bianchi MLP, Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Arch Toxicol.* 2007 Jul;81(7):495–504.
74. Ramesh G, Kimball SR, Jefferson LS, Reeves WB. Endotoxin and cisplatin synergistically stimulate TNF- α production by renal epithelial cells. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2007;292(2).
75. Faubel S, Lewis EC, Reznikov L, Ljubanovic D, Hoke TS, Somerset H, et al. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the

cytokines interleukin (IL)-1 β , IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;322(1):8–15.

76. Dong Z, Atherton SS. Tumor necrosis factor- α in cisplatin nephrotoxicity: A homebred foe? *Kidney Int.* 2007;72(1):5–7.
77. REEVES GR and W. B, Division. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor- α . *Kidney Int.* 2004;65:490–498.
78. Slater TF. Free radicals and tissue injury: Fact and fiction. *Br J Cancer.* 1987;55(SUPPL. 8):5–10.
79. Freeman Ba, Crapo JD. Biology of disease, Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412–426.
80. Kamireddy R, Kavuri S, Devi S, Vemula H, Chandana D, Harinarayanan S, et al. Oxidative stress in pediatric nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta.* 2002;325(1–2):147–150.
81. Zhou H, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Fujigaki Y, Yamamoto T, et al. Urinary marker for oxidative stress in kidneys in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):616–623.
82. Ou B, Huang D, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study. Vol. 50, *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2002. p. 3122–3128.
83. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett.* 2008;582(13):1783–1787.
84. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: An endogenous response to ischemia? [6]. *Int J Cardiol.* 2006;108(3):410–411.

85. Bal, W., Sokołowska, M., Kurowska, E., & Faller, P. (2013). Binding of transition metal ions to albumin: sites, affinities and rates. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(12), 5444-5455.
86. Bar-Or D, Winkler J V., VanBenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*. 2001;141(6):985–991.
87. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2003;107(19):2403–2405.
88. Christenson RH, Show Hong Duh, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: A multicenter study. *Clin Chem*. 2001;47(3):464–470.
89. Çetinkaya, Y. (2006). Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albüminin birlikte kullanımı. Erciyes Üniversitesi.
90. Modifiye İ, Üzerine A, İi K, İi M, İi B. Research Article (Araştırma Makalesi) Effects of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) Ions on Ischemia Modified Albumin. 2008;33(April):31–34.
91. Colombo G, Clerici M, Giustarini D, Rossi R, Milzani A, Dalle-Donne I. Redox albuminomics: Oxidized albumin in human diseases. *Antioxidants Redox Signal*. 2012 Jan 12;17(11):1515–1527.
92. Borovkova EI, Antipova N V, Korneenko T V, Shakhparonov MI, Borovkov IM, Shemyakin MM, et al. Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body. *Ann Russ Acad Med Sci*. 2017;72(1):5–10.
93. Cullen P, Funke H, Schulte H, Assmann G. Lipoproteins and

cardiovascular risk-from genetics to CHD prevention. *J Atheroscler Thromb.* 1997;4(2):51–58.

94. Calabresi L, Gomaschi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins: From bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Oct;23(10):1724–1731.
95. Contreras-Duarte S, Chen P, Andía M, Uribe S, Irrarrázaval P, Kopp S, et al. Attenuation of atherogenic apo B-48-dependent hyperlipidemia and high density lipoprotein remodeling induced by vitamin C and E combination and their beneficial effect on lethal ischemic heart disease in mice. *Biol Res.* 2018 Jan 3;51(1).
96. Beer S, Moren X, Ruiz J, James RW. Postprandial modulation of serum paraoxonase activity and concentration in diabetic and non-diabetic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006 Oct;16(7):457–465.
97. Kadkhodae M, Hemmati M, Zahmatkesh M, Ghaznavi R, Mirershadi F, Mahdavi-Mazde M, et al. Assessment of plasma antioxidant status in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2008 Apr;12(2):147–151.
98. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases (PON1, PON2, PON3) analyses in vitro and in vivo in relation to cardiovascular diseases. *Methods Mol Biol.* 2008;477:259–276.
99. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraoxonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2005 Jan 15;38(2):153–163.
100. Bacchetti T, Ferretti G, Sahebkar A. The role of paraoxonase in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019 Jun 1;56:72–86.
101. Razavi AE, Ani M, Pourfarzam M, Naderi GA. Associations between high density lipoprotein mean particle size and serum paraoxonase-1 activity. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2012.

102. Kaysen GA. Lipid and Lipoprotein Metabolism in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr.* 2009;19(1):73–77.
103. Miljkovic M, Stefanovic A, Simic-Ogrizovic S, Vekic J, Bogavac-Stanojevic N, Cerne D, et al. Association of Dyslipidemia, Oxidative Stress, and Inflammation With Redox Status in VLDL, LDL, and HDL Lipoproteins in Patients With Renal Disease. *Angiology.* 2018;69(10):861–870.
104. Miljkovic M, Stefanovic A, Vekic J, Zeljkovic A, Gojkovic T, Simic-Ogrizovic S, et al. Activity of paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 subclasses in renal disease. *Clin Biochem.* 2018;60:52–58.
105. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med.* 1978;65(2):307–314.
106. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):570–581.
107. Wittes RE, Brescia F, Young CW. Combination chemotherapy with cis diamminedichloroplatinum (II) and bleomycin in tumors of the head and neck. *Oncology.* 1975;32(5–6):202–207.
108. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7):1173–1179.
109. Schilsky RL, Anderson T, Weiss RB. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving as-diamminedichloroplatinum II (DDP). *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1979;Vol. 20:929–931.
110. Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting in Patients Treated With Cisplatin. *Am J Kidney Dis.* 1986;8(3):164–169.
111. Sutton RAL, Walker VR, Halabe A, Swenerton K, Coppin CML. Chronic

hypomagnesemia caused by cisplatin: effect of calcitriol. *J Lab Clin Med.* 1991;117(1):40–43.

112. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frokiær J, Ostergaard LF, et al. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. Vol. 56, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 2005;535–542.
113. Goldstein RS, Mayor GH, Rosenbaum RW, Hook JB, Santiago J V., Bond JT. Glucose intolerance following cis-platinum treatment in rats. *Toxicology.* 1982;24(3–4):273–280.
114. Goldstein RS, Mayor GH, Gingerich RL, Hook JB, Rosenbaum RW, Bond JT. The effects of cisplatin and other divalent platinum compounds on glucose metabolism and pancreatic endocrine function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983;69(3):432–441.
115. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk-based Health Care for Survivors. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(4):208–236.
116. Wood PA, Hrushesky WJM. Cisplatin-associated anemia: An erythropoietin deficiency syndrome. Vol. 95, *Journal of Clinical Investigation.* 1995. p. 1650–1659.
117. Gilbert RD, Stanley LK, Fowler DJ, Angus EM, Hardy SA, Goodship TH. Cisplatin-induced haemolytic uraemic syndrome associated with a novel intronic mutation of CD46 treated with eculizumab. *Clin Kidney J.* 2013;6(4):421–425.
118. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, et al. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):41–44.
119. Study C. Syndrome following Treatment of a Carcinoma of the Nasopharynx. 2001;143–146.

120. Suzuki Y, Kanazawa K, Kanai R, Tomita H, Saito M, Watanabe N, et al. A case of primary lung squamous cell carcinoma mimicking malignant mesothelioma producing granulocyte colony stimulating factor with chemotherapy (cisplatin and gemcitabine)-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP); An autopsy case report. *Lung Cancer*. 2019;136(August):105–108.
121. Cao L, Joshi P, Sumoza D. Renal Salt-Wasting Syndrome in a Patient With Case Report. Vol. 25, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2002; 344–346.
122. Walther CP, Podoll AS, Finkel KW. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Hosp Pract (1995)*. 2014;42(1):7–14.
123. J. Larry Jameson, A.S.F., Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, Joseph Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine 20th Edition*. 2019. 2099 - 2111.
124. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949–1964.
125. Jafferson JA, Thurman JM, Schrier RW. Pathophysiology and etiology of acute kidney injury. In: Floege J, Jonhson RJ, Feehally J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. St. Louis, Missouri, USA. Elsevier 2010: 797-813
126. Fouad AA, Morsy MA, Gomaa W. Protective effect of carnosine against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. Vol. 25. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2008; 292–297.
127. James MT, Bhatt M, Pannu N, Tonelli M. Long-term outcomes of acute kidney injury and strategies for improved care. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):193–205.
128. Moon HH, Seo KW, Yoon KY, Shin YM, Choi KH, Lee SH. Prediction of nephrotoxicity induced by cisplatin combination chemotherapy in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* . 2011;17(30):3510.

129. Ngamphaiboon N, Dechaphunkul A, Setakornnukul J, Dechaphunkul T, Jiratrachu R, Suktitipat B, et al. Optimal cumulative dose of cisplatin for concurrent chemoradiotherapy among patients with non-metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicenter analysis in Thailand. *BMC Cancer*. 2020 Jun 3;20(1).
130. Coşkun N, Hatipoğlu MT, Özoğul C, Korkmaz C, Akyol SN, Cilaker Micili S, et al. The Protective Effects of Acetyl L-Carnitine on Testis Gonadotoxicity Induced by Cisplatin in Rats. *Balkan Med J*. 2013;30(2):235.
131. Topcu-Tarlacalisir Y, Sapmaz-Metin M, Karaca T. Curcumin counteracts cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing renal tubular cell apoptosis. *Ren Fail*. 2016 Nov 25;38(10):1741–1748.
132. Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Jun 1;187(1):64–67.
133. Oguzturk H, Ciftci O, Cetin A, Kaya K, Disli OM, Turtay MG, et al. Beneficial effects of hesperidin following cis-diamminedichloroplatinum-induced damage in heart of rats. *Niger J Clin Pract*. 2016 Jan 1;19(1):99–103.
134. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah S V. Drug Metabolism Reviews Oxidant Mechanisms In Toxic Acute Renal Failure *Drug Metab Rev*. 1999;31(4):971–997.
135. Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure. *Am J Med*. 2000 Dec 1;109(8):665–678.
136. Rao M, Kumar MM, Rao MA. In Vitro and In Vivo Effects of Phenolic Antioxidants against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *J Biochem*. 1999 Feb 1;125(2):383–390.
137. Rao M, Rao MNA. Protective effects of cystone, a polyherbal ayurvedic

preparation, on cisplatin-induced renal toxicity in rats. *J Ethnopharmacol.* 1998 Aug 1;62(1):1–6.

138. Coletta Francescato H Della, Costa RS, Rodrigues Camargo SM, Zanetti MA, Lavrador MA, Bianchi M de LP. Effect of oral selenium administration on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res.* 2001 Jan 1;43(1):77–82.
139. Silva CR, Greggi Antunes LM, De Bianchi MLP. Antioxidant action of bixin against cisplatin-induced chromosome aberrations and lipid peroxidation in rats. *Pharmacol Res.* 2001 Jun 1;43(6):561–566.
140. Jha C, Kamath SU, Dash S, Attur RP, Ramachandra L, Kallya RS. Ischemia-Modified Albumin, Creatinine, And Paraoxonase-1 Levels in Serum of Patients Undergoing Intravenous Contrast-Enhanced Computed Tomography and Its Association with Contrast-Induced Nephropathy. *Reports Biochem Mol Biol.* 2019;8(1).
141. Kotani K, Kimura S, Gugliucci A. Paraoxonase-1 and ischemia-modified albumin in patients with end-stage renal disease. *J Physiol Biochem.* 2011;67(3):437–441.
142. Van Der Zee PM, Verberne HJ, Van Straalen JP, Sanders GTB, Van Eck-Smit BLF, De Winter RJ, et al. Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia. *Clin Chem.* 2005 Sep;51(9):1744–1746.
143. Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, Bayindir A. Ischemia modified albumin levels and increased oxidative stress in patients with multiple myeloma. *J Med Biochem.* 2013;33(2):175–180.
144. Ellidag HY, Eren E, Yilmaz N, Cekin Y. Oxidative stress and ischemia-modified albumin in chronic ischemic heart failure. *Redox Rep.* 2014;19(3):118–123.

145. Arthur PG, Grounds MD, Shavlakadze T. Oxidative stress as a therapeutic target during muscle wasting: Considering the complex interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):408–416.
146. Russell ST, Eley H, Tisdale MJ. Role of reactive oxygen species in protein degradation in murine myotubes induced by proteolysis-inducing factor and angiotensin II. *Cell Signal*. 2007 Aug;19(8):1797–1806.
147. Vaughan VC, Martin P, Lewandowski PA. Cancer cachexia: impact, mechanisms and emerging treatments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(2):95–109.
148. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 Suppl 2).
149. Adlbrecht C, Kommata S, Hülsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, et al. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2343–2350.
150. Kataoka H. Short-term dynamic changes in hematologic and biochemical tests during follow-up of definite heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2010 Oct 29;144(3):441–444.
151. Ajayi AA, Adigun AQ, Ojofeitimi EO, Yusuph H, Ajayi OE. Anthropometric evaluation of cachexia in chronic congestive heart failure: the role of tricuspid regurgitation. *Int J Cardiol*. 1999 Sep 30;71(1):79–84.
152. Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, Montiel JA, Martínez-Rubio A, Ordon ez-Llanos J. Ischemia-Modified Albumin during Skeletal Muscle Ischemia. *J Clin Microbiol*. 2003;41:993–1000.
153. Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MAM. Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem*. 2002;48(7):1097–1100.

154. Alim Z, Beydemir Ş. Some Anticancer Agents Act on Human Serum Paraoxonase-1 to Reduce Its Activity. *Chem Biol Drug Des.* 2016;88(2):188–196.
155. Ahmadvand H, Dehnoo MG, Dehghani A, Bagheri S, Cheraghi RA. Serum paraoxonase 1 status and its association with atherogenic indexes in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats treated with coenzyme Q10. *Ren Fail.* 2014;36(3):413–418.
156. Garrido P, Rovira C, Cueto P, Fort-Gallifa I, Hernandez-Aguilera A, Cabre N, et al. Effect of continuous renal-replacement therapy on paraoxonase-1-related variables in patients with acute renal failure caused by septic shock. *Clin Biochem.* 2018;61:1–6.
157. Ferre N, Marsillach J, Camps J, Mackness B, Mackness M, Riu F, et al. Paraoxonase-1 is associated with oxidative stress, fibrosis and FAS expression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2006;45(1):51–59.
158. Parra S, Alonso-Villaverde C, Coll B, Ferre N, Marsillach J, Aragonés G, et al. Serum paraoxonase-1 activity and concentration are influenced by human immunodeficiency virus infection. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):175–181.
159. Ferre N, Feliu A, Garcia-Heredia A, Marsillach J, Paris N, Zaragoza-Jordana M, et al. Impaired paraoxonase-1 status in obese children. Relationships with insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Biochem.* 2013 Dec;46(18):1830–1836.
160. Paragh G, Seres I, Balogh Z, Varga Z, Karpati I, Matyus J, et al. The serum paraoxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron.* 1998;80(2):166–170.
161. Dantoine TF, Debord J, Charmes JP, Merle L, Marquet P, Lachatre G, et al. Decrease of serum paraoxonase activity in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1998 Nov 9(11):2082–2088.

162. Henning BF, Holzhausen H, Tepel M. Continuous reduction of plasma paraoxonase activity with increasing dialysis vintage in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010 Dec;14(6):572–576.
163. Kannampuzha, J., Darling, P. B., Maguire, G. F., Donnelly, S., McFarlane, P., Chan, C. T., & Connelly, P. W. (2010). Paraoxonase 1 arylesterase activity and mass are reduced and inversely related to C-reactive protein in patients on either standard or home nocturnal hemodialysis. *Clinical nephrology*, 73(2), 131.
164. Dirican M, Akça R, Sarandol E, Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients. *J. Nephrol.* 2004; 17:813–818.
165. Gugliucci A, Mehlhaff K, Kinugasa E, Ogata H, Hermo R, Schulze J, et al. Paraoxonase-1 concentrations in end-stage renal disease patients increase after hemodialysis: correlation with low molecular AGE adduct clearance. *Clin Chim Acta.* 2007 Feb 2;377(1–2):213–220.
166. Camps J, Iftimie S, Garcia-Heredia A, Castro A, Joven J. Paraoxonases and infectious diseases. *Clin Biochem.* 2017 Sep 1;50(13–14):804–811.
167. Camps J, Rodriguez-Gallego E, Garcia-Heredia A, Triguero I, Riera-Borrull M, Hernandez-Aguilera A, et al. Paraoxonases and chemokine (C-C motif) ligand-2 in noncommunicable diseases. *Adv Clin Chem.* 2014;63:247–308.
168. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JAE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Oct 1;22(10):1668–1673.