

بررسی عملکرد لوله نزدیک کلیه در کودکان تحت شیمی درمانی در بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)

چکیده

زمینه و هدف: شیمی درمانی در کودکان می‌تواند اختلالات توبولی و گلومرولی به درجات خفیف تا متوسط ایجاد کند. هدف از این مطالعه، بررسی عملکرد لوله نزدیک کلیه در کودکان تحت شیمی درمانی در بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) بوده است. روش بررسی: از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴، کودکانی که به دلیل سرطان در بخش یا درمانگاه خون بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) تحت شیمی درمانی یا پیگیری قرار می‌گرفتند، وارد مطالعه مقطعی آینده‌نگر می‌شدند. بیماران در سه گروه شروع درمان، حین درمان و قطع درمان قرار می‌گرفتند. اطلاعات مربوط به سن، وزن، قد، فشارخون، تاریخچه شیمی درمانی و سابقه نفرکتومی، رادیوتراپی یا سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در فرم مخصوص ثبت می‌شد. کلیرانس کراتینین، کسر دفعی آمیلاز، منیزیم، فسفر و نسبت کلسیم به کراتینین، پروتئین به کراتینین و منیزیم به کراتینین و کلسیم محاسبه می‌شد. مجموع دوز هر دارو و گروه دارویی، جداگانه محاسبه می‌شد. شدت نفروتوکسیسیته با دادن امتیاز به اختلال در هر کدام از تستها، به خفیف(۰-۳)، متوسط(۴-۶) و شدید(۷-۹) تقسیم‌بندی شد. جهت مقایسه فراوانی، از تست Chi-square، میانگین، از T Test و از تست کندال - تاو، جهت تعیین ارتباط استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: ۲۳۳ کودک (۱۴۰ پسر و ۹۳ دختر) در مطالعه قرار گرفتند. میانگین (انحراف معیار) سن کودکان در شروع بیماری، ۶ سال (۳/۶۵)، مدت درمان، ۲۸/۶۵ ماه (۲۷/۱۴) و مدت قطع درمان، ۲۵/۰۴ ماه (۳۷/۱۳) بوده است. ۱۵۴ کودک به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مبتلا بودند و ۷۹ کودک تومور Solid داشتند. ۲۲ کودک در مرحله شروع درمان، ۶۳ کودک در مرحله طول درمان و ۱۴۸ کودک در مرحله قطع درمان بودند. ۲۸ کودک فشار خون بالا داشتند. ۳ مورد گلوکوزوری، ۹ مورد هیپرمیزوری، ۹۶ مورد ادرار رقیق، ۱۲۵ مورد اسیدوز متابولیک، ۵۱ مورد فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۸۰ سی‌سی‌در دقیقه، ۵۵ مورد فسفاتوری، ۹۶ مورد هیپرکلسیوری، ۳۶ مورد آمیلازوری و ۶۲ مورد پروتئینوری یافت شد. ۲۰۷ نفر آسیب خفیف تا شدید کلیوی را نشان دادند. بیش‌ترین آسیب کلیوی در شیمی درمانی با پلاتینیوم، اپودوفیلوتوکسین و ایفوسفامید دیده شد ($P < 0/05$). همچنین سن زیر ۵ سال، وجود سابقه مثبت از نظر نفرکتومی، رادیوتراپی یا تجویز آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک، با افزایش شدت نفروتوکسیسیته همراه بوده است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: شیوع آسیب کلیوی در کودکان تحت شیمی درمانی زیاد می‌باشد. بیش‌ترین آسیب کلیوی با ترکیبات پلاتین، اپودوفیلوتوکسین و ایفوسفامید دیده شد. برای کاهش شدت آسیب کلیوی، انجام بررسی کامل عملکرد توبولی و گلومرولی و اجتناب از آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک، توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- نفروتوکسیسیته ۲- شیمی‌درمانی ۳- سرطان

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۶، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۱

(I) استادیار و فوق‌تخصص نفرولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان وحید دستگردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(II) دانشیار و فوق‌تخصص انکولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان وحید دستگردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

(III) استاد و فوق‌تخصص انکولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، بزرگراه مدرس، خیابان وحید دستگردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

مقدمه

نفروتوکسیسیتی دارویی، یک عارضه شایع شیمی درمانی است. شیوع آن، بسته به نوع شیمی درمانی و تعداد داروهای مصرف شده، ۶۰-۱۰٪ می باشد.

عواملی شامل کاهش حجم داخل عروقی، درگیری کلیه، انسداد مجاری ادراری، اختلالات الکترولیتی، هیپریورسمی و مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک، می توانند کودک مبتلا به سرطان را مستعد نارسایی کلیه کنند.^(۱-۱۷) مایع درمانی و تغییر در سرعت تزریق دارو، منجر به کاهش اختلال حاد کلیه خواهد شد. عود بیماری اولیه سرطانی و نیاز به دوره های جدید شیمی درمانی، کلیه ها را در معرض آسیب های بیشتر و حتی غیرقابل برگشت قرار می دهد.

بسیاری از داروهای ضد سرطان، نفروتوکسیسیتی وابسته به دوز قابل پیش بینی دارند. این داروها عبارتند از عوامل Alkylating و آنتی متابولیک، آنتی بیوتیک های ضد سرطان و عوامل بیولوژیک، که کاهش فیلتراسیون گلومرولی وابسته به دوز ایجاد می کنند. سایر داروها بعد از مصرف طولانی مدت دارو خصوصاً اگر به همراه سایر داروهای نفروتوکسیک مصرف شوند، باعث نارسایی کلیه می شوند. داروهایی که این شرایط را ایجاد می کنند، عبارتند از عوامل آلکیلینگ لاموستین (CCNU) و سموستین (methyl CCNU) و آنتی بیوتیک های ضد تومور (میتامایسین)، همچنین نارسایی مزمن و غیرقابل برگشت کلیه بعد از درمان با سیس پلاتین و پس از پیوند مغز استخوان رخ می دهد.^(۱-۱۷)

آسیب گلومرولی، آسیب لوله نزدیک و آسیب لوله دور از تظاهرات بالینی نفروتوکسیسیتی ناشی از داروهای شیمی درمانی می باشند. با توجه به آنکه بسیاری از کودکان مبتلا به سرطان، تحت شیمی درمانی طولانی مدت می باشند، لازم است عملکرد کلیه ایشان به طور مرتب ارزیابی شود تا در صورت امکان، تغییراتی در میزان دوز دارو یا نحوه تجویز یا نوع پروتکل درمانی صورت گیرد.

هدف از این مطالعه، بررسی عملکرد لوله نزدیک بیماران تحت شیمی درمانی طولانی مدت می باشد. مطالعات اندکی در مورد عوارض جانبی دیررس شیمی درمانی بر روی

عملکرد لوله نزدیک کلیه بویژه در کودکان ایرانی صورت گرفته است.

روش بررسی

از سال ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸۴، تمام کودکان مبتلا به سرطان مراجعه کننده به درمانگاه و بخش انکولوژی بیمارستان حضرت علی (ع) در مطالعه وارد شدند. مطالعه به صورت بررسی مقطعی (cross sectional) و آینده نگر بوده است.

در شروع مطالعه، بیماران به سه گروه تقسیم شدند:

گروه یک: بیماران مبتلا به سرطان که تازه تشخیص داده شده اند و هنوز تحت شیمی درمانی قرار نگرفته اند (گروه شاهد).

گروه دوم: بیمارانی که حداقل ۶ ماه شیمی درمانی شده اند ولی هنوز پروتکل درمانی ایشان به اتمام نرسیده است.

گروه سوم: گروهی که درمان آنها قطع شده است و حداقل یک سال از شیمی درمانی ایشان گذشته است.

پس از اخذ رضایتنامه از والدین تمام کودکانی که به دلیل سرطان تحت شیمی درمانی های مختلف قرار می گرفتند، پرسشنامه ای از نظر نوع بیماری، زمان شروع بیماری، نوع پروتکل درمانی، تعداد سیکل های شیمی درمانی، سطح بدن، سایر داروهای نفروتوکسیک مصرف شده، وزن، قد و فشارخون پر شد.

قبل از تجویز هر گونه دارو، نمونه خون و ادرار ناشتا، از نظر متغیرهای مورد مطالعه ارسال شد. کسر دفعی فسفر، آمیلاز، منیزیوم، کلسیم، کلیرانس کراتینین و نسبت پروتئین به کراتینین محاسبه شد. نمونه ادرار از نظر پیوری، همچوری، دفع گلوکز، قدرت تغلیظ و PH بررسی شد. نمونه خون از نظر بررسی گازهای خون ارسال شد. شدت نفروتوکسیسیتی براساس تعداد پارامترهای مثبت از نظر درگیری کلیوی به سه گروه خفیف (۳-۱ پارامتر مثبت)،

متوسط (۶-۴ پارامتر مثبت) و شدید (۹-۷ پارامتر مثبت) تقسیم شد.

مقایسه میانگین، با استفاده از *t*-student، مقایسه اختلاف دو گروه، با استفاده از آزمون Chi-square و تعیین ارتباط بین متغیرها، با استفاده از *correlation* صورت گرفت. مقدار *p* کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

۲۳۳ کودک (۹۳ دختر و ۱۴۰ پسر) با میانگین سنی ۱۰/۵ سال (با انحراف معیار ۵/۵ سال) در مطالعه قرار گرفتند. ۷۹ کودک (۳۴٪)، تومور *solid* و ۱۵۴ کودک (۶۶٪)، تومور *non-solid* داشتند. لوسمی، لنفوم و تومور ویلمز، شایع‌ترین تومورها را تشکیل می‌دادند.

بیشترین دوز جمعی داروها مربوط به گروه آلکیل‌تینگ بود و در این گروه، به نیتروژن موستارد تعلق داشت. محصولات طبیعی و پلاتینیوم در رده دوم و سوم قرار داشتند.

۲۲ کودک (۹/۴٪)، در شروع درمان، ۶۳ کودک (۲۷٪)، در طول درمان و ۱۴۸ کودک (۶۳/۵٪)، در پایان درمان بودند. ۲۶ کودک (۱۱/۲٪)، رادیوتراپی و ۲۲ کودک (۹/۴٪)، نفرکتومی شده بودند. سابقه نارسایی حاد کلیه در ۲ کودک، مصرف آمینوگلیکوزید در ۲۳ کودک، مصرف وانکومايسين در ۱۱ کودک و مصرف آمفوتریسین B در یک کودک وجود داشت. در ۲۱۱ کامل ادرار انجام شده، چگالی ادرار به طور متوسط، ۱/۰۱۶ (۱/۰۴۰-۱/۰۰۲) و اسمولالیتی ادرار به طور متوسط، ۶۵۸ میلی اسمول به ازای هر کیلوگرم آب (۱۳۰۰-۲۱) بوده است. PH ادرار در ۱۱۹ کودک، ۵، در ۶۴ کودک، ۶، در ۲۳ کودک، ۷ و در ۱۱ مورد، ۸ بود. با استفاده از نوار ادرار، ۳ کودک، گلوکوزوری و ۷ کودک، پروتئینوری داشتند. پیوری و هماچوری، هر کدام در ۸ نمونه گزارش شدند.

۲۰۵ کودک (۸۸٪)، فشار خون نرمال و ۲۸ کودک (۱۲٪)، فشار خون بالا داشتند (۱۸ مورد فشار خون بین صدک ۹۷-۹۵٪، ۵ مورد بین ۹۹-۹۷٪ و یک مورد فشار خون بالای

صدک ۹۹٪ داشتند). ۱۶ مورد در گروه قطع درمان شده، ۹ مورد در گروه در طول درمان و فقط ۳ مورد (۲ مورد مبتلا به لوسمی و یک مورد مبتلا به نوروبلاستوما) در گروه شروع درمان، فشار خون بالا داشتند ($P=0/7$).

۲۰۲ کودک، کلیرانس کراتینین بیش‌تر از ۸۰ میلی‌لیتر در دقیقه داشتند. کلیرانس کراتینین در ۱۷ کودک، ۵۰-۸۰ و در ۵ کودک، کمتر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه بوده است. ۲ مورد (یک مورد نوروبلاستوما و یک مورد هیپوتوبلاستوما) کاهش کلیرانس کراتینین، در گروه شروع درمان، ۱۳ مورد، در گروه در طول درمان و ۷ مورد، در گروه قطع درمان یافت شد ($p=0/002$). در گروهی که نفرکتومی شدند، ۱۲ مورد کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه داشتند ($p=0/004$). تمام مواردی که سابقه مثبت از نظر مصرف داروهای نفروتوکسیک (مثل آمینوگلیکوزید، وانکومايسين یا آمفوتریسین)، نفرکتومی، رادیوتراپی و یا نارسایی حاد کلیه داشتند، در یک گروه «با سابقه مثبت» قرار داده شدند و بررسی آماری نشان داد که در این گروه، کلیرانس کراتینین به طور معنی‌داری کاهش یافته است ($p=0/007$).

از ۲۲۵ نمونه ادرار ارسال شده، در ۶۲ مورد (۲۷/۵۵٪)، پروتئینوری مشاهده شد، میانگین (انحراف معیار) نسبت پروتئین به کراتینین به طور متوسط، ۱/۷۲ (۹/۳۳) و *median* ۰/۰۸ (۰-۱۰۸) بود؛ ۱۲ مورد (۱۹/۳۵٪) پروتئینوری، در شروع درمان، ۲۶ مورد (۴۲٪)، در طول درمان و ۲۴ مورد (۳۸/۷٪)، پس از قطع درمان دیده شد ($p=0/0001$). ارتباطی بین پروتئینوری با سن، جنس و سابقه مثبت از نظر نفروتوکسیسیته (نفرکتومی، رادیوتراپی، سابقه نارسایی حاد کلیه و تجویز آمینوگلیکوزید، آمفوتریسین و وانکومايسين) یافت نشد. ارتباط مستقیم بین مصرف پلاتینیوم و اپوپدوفیلوتوکسین و بروز پروتئینوری یافت شد.

از ۱۸۶ نمونه گاز خون گرفته شده، ۱۲۵ نمونه، اسیدوزیس و ۲۷ مورد، آکالوزیس داشتند. میانگین (انحراف معیار) PH، ۷/۳۷ (۰/۰۵) با *median* ۷/۳۷ (۷/۰۴-۷/۶۴)، میانگین (انحراف معیار) بیکربنات، ۲۱/۹۱ (۳/۳۸) با *median* ۲۱/۸۱ (۱۰-۴۰/۲) و میانگین (انحراف معیار) دی‌اکسید کربن

مصرف نفروتوکسیک‌ها یا نارسایی حاد کلیه داشتند، در مقابل ۳۴ نفر بدون سابقه مثبت، فسفاتوری نشان دادند. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. فسفاتوری با مصرف ایفوسفامید، پلاتینیوم و اپودوفیلوتوکسین‌ها ارتباط آماری معنی‌دار داشته است.

از ۲۱۷ کسر دفعی اندازه‌گیری شده از نظر منیزیوم، میانگین (انحراف معیار) کسر دفعی منیزیوم، $0.05/0.89$ ($0.31/0.89$) با $0.1/0.77$ ($0.05/0.89$) median بوده است. میانگین (انحراف معیار) نسبت منیزیوم به کراتینین و نسبت منیزیوم به کلسیم ادرار به ترتیب $0.09/0.11$ و $0.48/0.44$ با $0.06/0.83$ ($0.02/0.45$) و $0.36/0.36$ ($0.02/0.45$) بوده است. ۳ مورد در گروهی که سابقه مثبت مصرف نفروتوکسیک داشتند، با افزایش دفع ادراری منیزیوم همراه بودند. با استفاده از تست nonparametric، در گروهی که اپودوفیلوتوکسین مصرف نموده بودند، median دفع ادراری نسبت منیزیوم به کراتینین $p=0.003$ و کسر دفعی منیزیوم $p=0.04$ به طور معنی‌داری بالاتر بوده است. در مورد پلاتینیوم، تنها Median نسبت منیزیوم به کراتینین ادرار بالاتر بوده است $p=0.04$. در گروهی که ایفوسفامید دریافت نموده بودند، دفع ادراری منیزیوم به کراتینین $p=0.005$ و کسر دفعی منیزیوم $p=0.03$ ، بالاتر از median بوده است. این تفاوت در گروه مصرف کننده VP 16 نیز مشاهده شد، بطوری که دفع ادراری منیزیوم به کراتینین $p=0.002$ و کسر دفعی منیزیوم $p=0.008$ ، بالاتر از median بوده است.

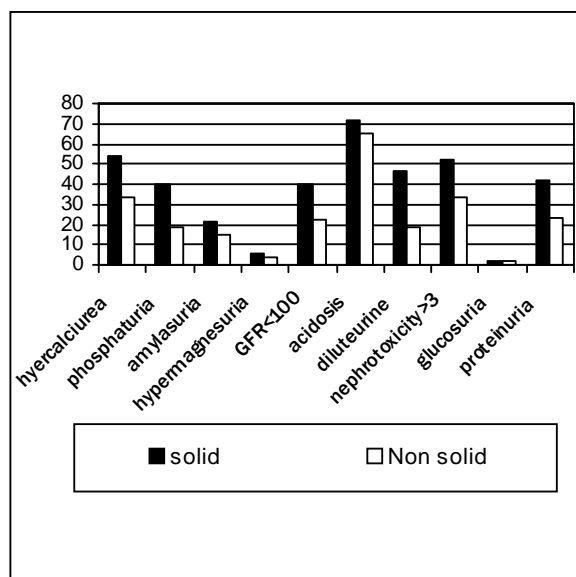
میانگین (انحراف معیار) کسر دفعی آمیلاز، نسبت آمیلاز به کراتینین و نسبت آمیلاز به اسمولالیته ادرار به ترتیب عبارت بودند از: $0.2/0.6$ ($0.05/0.47$)، $0.13/0.7$ (0.22) و $0.8/0.68$ و $0.1/0.62$ ($0.02/0.39$)، $0.39/0.20$ ($0.02/0.39$) median (طیف) به ترتیب $0.12/0.38$ (0.03) بوده است.

با روش Chi-square، آمیلازوری در گروه با سابقه مصرف VP 16، ایفوسفامید $0.47/0.3$ odd ratio: $F=0.014$ ، (Dimethyltriazenoimidazolecarboxamide) DITC $0.38/0.28$ odd ratio: $F=0.038$ ، ناتولان $0.56/0.1$ odd ratio: $F=0.038$ ،

خون، $0.37/0.93$ ($0.07/0.47$) با $0.38/0.15$ ($0.21-0.96/0.6$) median بوده است. ۱۱ کودک در گروه شروع درمان، ۳۷ کودک در گروه در حین درمان و ۷۷ کودک در گروه پس از قطع درمان، اسیدوزیس نشان دادند که این تفاوت از نظر فراوانی، معنی‌دار بوده است $p=0.0001$. ۲ مورد در گروه در شروع درمان، ۱۳ مورد در گروه در حین درمان و ۱۱ مورد در گروه پس از قطع درمان، آلكالوزیس نشان دادند $p=0.0001$. از نظر نوع شیمی درمانی، ارتباط معنی‌داری بین بروز اسیدوزیس با تجویز پلاتینیوم یافت شد $p=0.024$. ارتباطی بین جنس، سابقه رادیوتراپی، مصرف نفروتوکسیک‌ها و رادیوتراپی، با اختلال اسید و باز یافت نشد.

از ۲۲۹ نمونه ادرار ارسال شده برای اندازه‌گیری کلسیم و کراتینین، میانگین (انحراف معیار) دفع ادراری کلسیم، 0.38 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (0.59) با $0.16/0.73$ ($0.02-0.73$) median بوده است. میانگین (انحراف معیار) کلسیم سرم، 0.24 میلی‌گرم در دسی‌لیتر (0.62) با $0.9/2$ ($0.9-1.0/0.9$) median بوده است. با در نظر گرفتن نسبت کلسیم به کراتینین یک نمونه ادرار بیش‌تر از 0.2 به عنوان معیار هیپرکلسیوری، ۹۶ بیمار هیپرکلسیوری داشتند. ۱۴ کودک در شروع درمان، ۴۱ کودک در حین درمان و ۴۱ کودک پس از قطع درمان، هیپرکلسیوری داشتند $p=0.0001$. ارتباط معنی‌دار و معکوس بین هیپرکلسیوری با سن، مدت درمان و مدت قطع درمان وجود داشته است و ارتباط مستقیم با تجویز پلاتینیوم، اپودوفیلوتوکسین، ایفوسفامید و VP 16 یافت شد. از ۲۳۳ نمونه فسفر ادراری اندازه‌گیری شده، میانگین (انحراف معیار) $0.37/0.23$ ($0.7/0.23$) با 0.3 ($0.6-0.9/0.7$) median بوده است. میانگین (انحراف معیار) کسر دفعی فسفر، $0.46/0.29$ ($0.16/0.29$) با $0.11/0.44$ ($0.03-0.38$) median بوده است. ۵۵ مورد فسفاتوری داشتند. ۸ نفر در گروه در شروع درمان، ۲۹ کودک در گروه در حین درمان و ۱۸ نفر در گروه پس از قطع درمان، فسفاتوری داشتند $p=0.0001$. ۲۱ نفر در گروهی که سابقه مثبت از نظر نفرکتومی، رادیوتراپی،

نارسایی حاد کلیه در طول درمان و نفرکتومی) مشاهده شد و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بوده است.



نمودار شماره ۱- درصد فراوانی اختلال عملکرد کلیه در تومورهای لنفوپرولیفراتیو و Solid

بحث

بیشترین شدت نفروتوکسیسیته، در گروه شیمی درمانی اپوپدوفیلوتوکسین، پلاتینیوم، ایفوسفامید و VP16 یافت شد. معیارهای انتخاب شده برای بررسی شدت نفروتوکسیسیته در این مطالعه، کلیرانس کراتینین، هیپرکلسیوری، فسفاتوری، آمیلازوری، هیپرمنیزیوری، پروتئینوری، اختلال اسید و باز، تغلیظ ادرار و گلوکوزوری بودند.

بیشترین شدت نفروتوکسیسیته با تومورهای solid، با سابقه مثبت از نظر نفرکتومی، رادیوتراپی، مصرف آمینوگلیکوزید، وانکومایسین و آمفوتریسین و نارسایی حاد کلیه و مدت کوتاه پس از قطع درمان، ارتباط معنی‌داری داشته است ($P < 0.05$).

فاکتورهای خطر نفروتوکسیسیته ناشی از ایفوسفامید، شامل مجموع دوز بالا (بیشتر از ۸۰ گرم به ازای هر متر مربع)، سن کم در شروع درمان (کمتر از ۳ سال)، تجویز قبلی یا همزمان سیس‌پلاتین یا سایر نفروتوکسین‌های بالقوه، سابقه نفرکتومی یکطرفه، سابقه نارسایی کلیه یا تهاجم

($F=0.009$) و اپوپدوفیلوتوکسین ($2/26$ ، odd ratio: 0.39) یافت شد.

۱۴۱ کودک (۸۰ پسر و ۶۱ دختر)، نفروتوکسیسیته در حد خفیف (۰-۳)، ۸۴ کودک (۵۷ پسر و ۲۷ دختر)، در حد متوسط (۴-۶) و ۸ کودک (۳ پسر و ۵ دختر)، در حد شدید (۷-۹) داشتند. از نظر پراکندگی جنس، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. نفروتوکسیسیته در کودکان کمتر از ۵ سال، در ۶۷ کودک در حد خفیف، در ۴۶ کودک در حد متوسط و در ۷ کودک در حد شدید بود ($p=0.06$). براساس سابقه مثبت مصرف نفروتوکسین‌ها، نفروتوکسیسیته در ۳۶ کودک، در حد خفیف، در ۳۵ کودک در حد متوسط و در ۴ کودک، در حد شدید بود ($p=0.007$ ، kendall's tau).

براساس مدت درمان، در گروه خفیف، ۱۱ نفر در گروه در شروع درمان، ۲۶ نفر در گروه در طول درمان و ۱۰ نفر در گروه پس از قطع درمان بودند، در گروه متوسط، ۱۰ نفر در گروه در شروع درمان، ۳۰ نفر در گروه در طول درمان و ۴۴ نفر در گروه پس از قطع درمان بودند و در گروه شدید، یک نفر در گروه در شروع درمان و ۷ نفر در گروه در طول درمان بودند، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($p=0.001$). شدت نفروتوکسیسیته با مدت قطع درمان ارتباط منفی داشته است ($p=0.001$). در گروه تحت درمان با ایفوسفامید، تنها ارتباط بین تجویز همزمان سیس‌پلاتین با شدت نفروتوکسیسیته یافت شد ($p=0.019$ ، kendall-tau). ارتباطی بین شدت نفروتوکسیسیته با سن کمتر از ۵ سال و یا گروه «با سابقه مثبت» یافت نشد.

در کودکان مبتلا به تومور solid، دفع ادراری پروتئین ($p=0.005$)، کلسیم ($p=0.004$) و فسفر ($p=0.003$)، ادرار رقیق ($p=0.001$)، نارسایی کلیه ($p=0.008$) و در نهایت شدت نفروتوکسیسیته ($p=0.001$)، بیش‌تر بود (نمودار شماره ۱) و این اختلاف از نظر آماری معنی‌داری بوده است.

بیشترین شدت نفروتوکسیسیته در سن زیر ۵ سال، در طول شیمی درمانی، به دنبال تجویز پلاتینیوم و در صورت وجود آسیب کلیوی همزمان (رادیوتراپی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک همزمان، وجود سابقه

دهنده اختلال توبول پروگزیمال و گلوامرولی در گروه تحت درمان با ایفوسفامید می‌باشد. در کودکان تحت مطالعه، تنها ۳ نفر مجموع دوز ایفوسفامید بیش از ۸۰ گرم به ازای هر متر مربع استفاده نموده بودند. شدت نفروتوکسیسیته ناشی از ایفوسفامید، تنها با تجویز همزمان سیس پلاتین، ارتباط آماری معنی‌دار داشته است. در این مطالعه، ارتباطی بین سن زیر ۵ سال، نفرکتومی، تجویز آمینوگلیکوزید، آمفوتریسین و وانکومایسین و یا رادیوتراپی، با شدت نفروتوکسیسیته ناشی از تجویز ایفوسفامید یافت نشد.

در مطالعه English^(۱۰)، فیلتراسیون گلوامرولی به طور متوسط ۲۲ سی‌سی در دقیقه کاهش یافت و در عین حال سطح منیزیوم سرم نیز کاهش یافت.

شدت آسیب کلیوی ناشی از کاربوپلاتین، کمتر از سیس پلاتین بوده است و تزریق طولانی مدت سیس پلاتین، کمتر از تجویز ناگهانی آن، با عوارض نفروتوکسیسیته همراه است.^(۱۱)

در گروه تحت مطالعه این مرکز، موردی از هیپومنیزیومی یافت نشد و درصد هیپومنیزیومی در گروه کودکان تحت مطالعه این مرکز، بیشتر بوده است. این امر شاید به دلیل نحوه متفاوت اندازه‌گیری منیزیوم در این مرکز می‌باشد؛ با این وجود، در گروه دریافت‌کننده پلاتینیوم، سطح منیزیوم سرم پایین‌تر از سایر پروتکل‌های درمانی بوده است، اگر چه در محدوده نرمال بودند. از طرفی، افزایش دفع ادراری منیزیوم، با تجویز پلاتینیوم، ایفوسفامید و VP16 ارتباط داشت ($P < 0.05$). دفع منیزیوم در تجویز پلاتینیوم به حدی بالا می‌باشد که تجویز منیزیوم همراه شیمی درمانی با این داروها توصیه می‌شود.

سیس پلاتین قادر است سلولهای توبول پروگزیمال را به مرگ سلولی ناشی از آپوپتوزیس وادار کند.^(۱۲) تجویز همزمان سالیسیلات سدیم با سیس پلاتین، با مهار تولید TNF- α ، باعث کاهش نفروتوکسیسیته می‌شود.^(۱۷)

در مطالعه این مرکز، در مجموع، ۳۵ کودک ترکیبات پلاتینیوم دریافت کرده بودند. اختلال در عملکرد لوله پروگزیمال، کاهش کلیرانس کراتینین، اختلالات اسید و باز

تومور، روش تجویز ایفوسفامید و تفاوت فردی در فارماکوکینتیک ایفوسفامید می‌باشد.^(۹، ۱۰، ۱۶)

Rossi^(۶)، از آنالیز پروتئین‌های ادراری برای بررسی نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین/ایفوسفامید استفاده نمود، وی نتیجه‌گیری نمود که ترشح آلفا ۱ میکروگلوبولین، یک معیار مهم برای بررسی اختلال در بازجذب توبولی پروتئین‌ها می‌باشد ولی بررسی پروتئین‌های ادرار، به تنهایی نمی‌تواند اختلال توبولی ناشی از ایفوسفامید را نشان دهد.

Skinner^(۵)، فاکتورهای خطر نفروتوکسیسیته ناشی از ایفوسفامید را در کودکان بررسی کرد و تنها توتال دوز بالای ۱۰۰ گرم به ازای هر متر مربع را، عامل نفروتوکسیسیته یافت.

Loebstein^(۸، ۱۳)، دوز بالای ۶۰ گرم به ازای هر متر مربع را به عنوان یک فاکتور مستقل پیش‌گویی‌کننده بروز و شدت نفروتوکسیسیته ناشی از ایفوسفامید یافت و متوجه شد که سن کمتر از ۵ سال، فرم شدیدتر و مزمن‌تر توبولوپاتی پروگزیمال را می‌دهد؛ اگر چه مطالعات در مورد اثر سن به عنوان فاکتور خطر در بروز نفروتوکسیسیته ناشی از ایفوسفامید، متفاوت بوده است.^(۸-۱۶)

Nogueira^(۸، ۱۴)، اثر طولانی مدت سیس پلاتین، ایفوسفامید و متوترکسات را در بیماران مبتلا به استئوسارکوم بررسی کرد، که در مقایسه با داوطلبین نرمال، فیلتراسیون گلوامرولی تفاوت چندانی نداشته ولی اختلال خفیف در عملکرد توبولی یافت شد.

Lee^(۹)، نفروتوکسیسیته ناشی از ایفوسفامید را در ۳/۳۲٪ بیماران یافت و متوجه شد که در افرادی که دوزهای بالای پلاتینیوم دریافت کرده‌اند، نفروتوکسیسیته زودتر بروز می‌کند و حتی این اختلالات پس از قطع درمان با ایفوسفامید، ممکن است ادامه یابند.

در مطالعه این مرکز، تنها به ۲۲ کودک ایفوسفامید داده شده است و در این گروه، هیپرکلسمیوری، آمیلازوری، کاهش کلیرانس کراتینین، پروتئینوری و فسفاتوری، به طور معنی‌داری بیشتر بوده است، کاهش تغلیظ ادرار و اختلال اسید و باز نیز در این گروه دیده شده است. این امر نشان

است عملکرد کلیه، به فواصل، مورد ارزیابی قرار گیرد و تنها بررسی یک فاکتور، نمی‌تواند نشانه شدت آسیب کلیوی باشد و لازم است تستهای عملکرد توبولی و گلومرولی همزمان انجام شوند.

با توجه به آنکه شیوع هیپرکلسمیوری و فسفاتوری در کودکان تحت مطالعه بالا بوده است؛ لذا لازم است از نظر ریگتز و کاهش دانسیته استخوانی و از نظر احتمال تشکیل سنگ در کلیه‌ها، مرتباً مورد ارزیابی و درمان مناسب قرار گیرند. اجتناب از تجویز آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک در حین و پس از قطع درمان، به بقای بهتر کلیه بیماران فوق کمک می‌کند. امکان اندازه‌گیری ادرار ۲۴ ساعته به دلیل مراجعه سرپایی بیماران از شهرستان‌ها مقدور نبود و از طرفی به دلیل از دست دادن توده عضلانی و سوء تغذیه، در بیماران سرطانی کراتینین سرم پایین‌تر می‌باشد که ارزش این تست را در اندازه‌گیری کلیرانس کراتینین واقعی کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری

شیوع آسیب کلیوی در کودکان تحت شیمی درمانی، زیاد می‌باشد. بیش‌ترین آسیب کلیوی با ترکیبات پلاتین، اپودوفیلوتوکسین و ایفوسفامید دیده شد. برای کاهش شدت آسیب کلیوی، بررسی کامل عملکرد توبولی و گلومرولی و اجتناب از آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک، توصیه می‌شود.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران در قالب طرح تحقیقاتی (شماره ثبت: ۵۱۹) انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن مرکز، سرکار خانم جودار، تکنسین آزمایشگاه، به دلیل انجام آزمایشات و خانم میرزایی، منشی بخش خون، به جهت همکاری در جمع‌آوری پاسخ آزمایشات و استخراج پرونده‌ها، ابراز می‌دارند.

آسیب متوسط - شدید کلیوی در این گروه بیش‌تر دیده شد، این مسأله با یافته‌های سایر مطالعات، مشابه است.

Kopecna^(۱۲)، عملکرد کلیه را در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوسیتیک حاد پس از شیمی درمانی بررسی کرد و در ۱۴٪ کودکان، کاهش فیلتراسیون گلومرولی، در ۵۳٪، کاهش قدرت تغلیظ و در ۵۳٪، پروتئینوری (توبولر، گلومرولر یا مخلوط) مشاهده کرد.

موردی از لاکتیک اسیدوزیس و اختلال در عملکرد توبولی ناشی از لوسمی لنفوبلاستیک حاد گزارش شده، که پس از شروع شیمی درمانی، این اختلالات از بین رفته است.^(۱۳) ولی در گروه تحت مطالعه، اسیدوزیس، بیش‌تر در حین درمان یا پس از قطع درمان و بویژه در پروتکل شیمی درمانی حاوی پلاتینیوم یافت شد. در بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو، سندرم لیز توموری و یا ارتشاح کلیه توسط سلولها تومورال، احتمال آسیب کلیوی را در شروع یا حین درمان افزایش می‌دهد؛ لذا مایع درمانی به حد کافی، استفاده از داروهای کاهنده اسیداوریک، کاهش فسفر سرم و اصلاح اختلالات الکترولیتی، پیش از شروع شیمی درمانی، توصیه می‌شود.

Kakihara^(۱۴)، کاهش کلیرانس پارآمینوهیپوریک اسید را به عنوان یک عارضه دیررس کموتراپی گزارش نمود و پیشنهاد کرد که ممکن است کاهش عملکرد در سیستم انتقالی آنیون‌های ارگانیک در جریان شیمی درمانی که باید از این سیستم انتقالی برای ترشح به ادرار استفاده کنند، رخ دهد.

Bardi^(۱۵)، از NAG، cystatin-c و پروتئینوری به عنوان شاخص‌های بررسی عوارض کلیوی ناشی از شیمی درمانی استفاده نمود و آسیب خفیف تا متوسط گلومرولی و توبولی را در بسیاری از بازماندگان مبتلا به سرطان یافت.

شدت آسیب کلیوی در مطالعه این مرکز، با طول مدت قطع درمان، ارتباط معکوسی داشته است. این امر نشان دهنده این است که نه تنها در طول درمان، بلکه پس از قطع درمان، لازم

فهرست منابع

- 1- Aleksa K, Woodland C, Koren G. Young age and the risk for ifosfamide-induced nephrotoxicity: A critical review of two opposing studies. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12): 1153-8.
- 2- Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects of renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43(6): 668-73.
- 3- English MW, Skinner R, Pearson AD, Price L, Wyllie R, Craft AW. Dose-related nephrotoxicity of carboplatin in children. *Br J Cancer* 1999; 81(2): 336-41.
- 4- Erdlenbruch B, Pekrum A, Roth C, Grunewald RW, Kern W, Lakomek M. Cisplatin nephrotoxicity in children after continuous 72-h and 3x1-h infusions. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(7): 586-93.
- 5- Hannigan M, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: Molecular mechanisms. *Cancer Ther* 2003; 1: 47-61.
- 6- Hayek M, Srinivasan A. Acute lymphoblastic leukemia presenting with lactic acidosis and renal tubular dysfunction. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(6): 488-90.
- 7- Kakihara T, Imai C, Hotta H, Ikarashi Y, Tanaka A, Uchiyama M. Impaired tubular excretory function as a late renal side effect of chemotherapy in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(3): 209-14.
- 8- Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(7): 572-5.
- 9- Kopečna L. Late effects of anticancer therapy on kidney function in children with acute lymphoblastic leukemia. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102(8): 357-60.
- 10- Lee BS, Lee JH, Kang HG, Hahn H, Shin HY, Ha IS, et al. Ifosfamide nephrotoxicity in pediatric cancer patients. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(10): 796-9.
- 11- Loebstein R, Koren G. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: Critical review of predictive risk factors. *Pediatrics* 1998; 101(16): E8.
- 12- McCune JS, Friedman DL, Schuetze S, Blough D, Magbulos M, Hawkins DS. Influence of age upon ifosfamide-induced nephrotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(5): 427-32.
- 13- Ramesh G, Reeves WB. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor-alpha. *Kidney Int* 2004; 65(2): 490-9.
- 14- Rossi RM, Kist C, Wurster U, Kulpmann WR, Ehrlich JH. Estimation of ifosfamide/cisplatin-induced renal toxicity by urinary protein analysis. *Pediatr Nephrol* 1994; 8(2): 151-6.
- 15- Safirestein RL. Renal diseases induced by antineoplastic agents. In: Schrier RW, editors. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001. p. 1175-88.
- 16- Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41(3): 190-7.
- 17- Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, et al. Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 1996; 348(9027): 578-80.

Evaluation of Renal Proximal Tubular Function in Children Undergoing Chemotherapy in Ali Asghar Childrens Hospital

^I
*N. Hooman, MD

^{II}
KH. Arjmandi, MD

^{III}
P. Vossough, MD

Abstract

Background & Aim: Chemotherapy may induce mild to moderate glomerular or tubular disorders. We evaluated tubular and glomerular function in children who underwent chemotherapy.

Patients and Methods: Between 2003 and 2005 all pediatric cancer patients were entered in a cross sectional prospective study. Demographic data, cumulative doses of anticancer drugs, history of antibiotics, nephrectomy, radiotherapy, and acute renal failure were recorded. Fractional excretion of magnesium, calcium, phosphate, amylase, creatinine clearance(KL/Pcr), and urine protein to creatinine were calculated. The nephrotoxicity was graded from 0 to 9. Pvalue less than 0.05 was considered significant.

Results: A total of 233 children(140 males, 93 females) aged 10.5 years(± 5.5 SD) on average were enrolled in the study; 154 out of 233 patients had lymphoproliferative malignancies and 79 cases has solid tumors. The mean duration of treatment was 28.65 months and the mean duration of therapy discontinuation was 25 months. According to stage of treatment three groups were identified including initial(n=22), during(n=63) and discontinuation(n=148); 28 children had hypertension. The observed renal disorders were as follows glucosuria(n=3), magnesuria(n=9), diluted urine(n=96), metabolic acidosis(n=125), creatinine clearance less than 80ml/min(n=51), phosphaturia(n=55), hypercalciuria(n=96), Amylasuria(n=36) and proteinuria(n=62). Also 207 had mild to severe renal nephrotoxicity. The grade of nephrotoxicity was higher in children<5 years, with history of nephrectomy, radiotherapy, or use of nephrotoxic antibiotics(Kendall-tau, $P<0.05$). Renal dysfunction was higher during chemotherapy especially with platinum, epipodophylotoxin or ifosphamide ($P<0.05$).

Conclusion: Frequent evaluation of renal function is highly recommended in children during and after termination of chemotherapy.

Key Words: 1) Nephrotoxicity 2) Chemotherapy 3) Cancer

I) Assistant Professor, Pediatric Nephrologist, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Associate Professor, Pediatric Oncology, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran.

III) Professor, Pediatric Oncologist, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran.