

# 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 نفرکتوسی، رادیوتراپی یا سابقه مصرف آنتی‌بیوتیکها در فرم مخصوص ثبت می‌شدند. کلیرانس کراتینین، کسر دفعی آمیلان، متیزیوم، فسفر و نسبت کلسیم به کراتینین، پروتئین به کراتینین و متیزیوم به کراتینین و کلسیم محاسبه می‌شد. مجموع دوز هر دارو و گروه دارویی، جدایگانه محاسبه می‌شدند. شدت نفروتوکسیسیتی با دادن امتیاز به اختلال در هر کدام از تستها، به خفیف(-۳)، متوسط(-۴) و شدید(-۵) تقسیم‌بندی شد. جهت مقایسه فراوانی، از تست Chi-square، میانگین، از T و Test از تست کنداول-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 (۳/۱۵)، مدت درمان، ۲۸/۶۵ ماه (۲۷/۱۴) و مدت قطع درمان، ۲۵/۰۴ ماه (۳۷/۱۲) بوده است. ۱۵۶ کودک به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مبتلا بودند و ۷۹ کودک تومور Solid داشتند. 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 هیپرمتیزیوری، ۹۶ مورد ادرار رقیق، ۱۲۵ مورد اسیدوز متابولیک، ۵۱ مورد فیلتر اسیون گلومرولی کمتر از ۸۰ سی‌سی در 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، اپوپدوفیلوتوكسین و ایفوسفامید دیده شد ( $P < 0/05$ ). همچنین سن زیر ۵ سال، وجود سابقه مثبت از نظر نفرکتوسی، رادیوتراپی یا تجویز آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک، با افزایش شدت نفروتوکسیسیتی همراه بوده است ( $P < 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: شیوع آسیب کلیوی در کودکان تحت شیمی درمانی زیاد می‌باشد. بیشترین آسیب کلیوی با ترکیبات پلاتین، اپوپدوفیلوتوكسین 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- نفروتوکسیسیتی ۲- شیمی درمانی 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 فوق تخصص 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**

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 اصغر(ع) در مطالعه وارد شدند. مطالعه به صورت بررسی مقطعی(cross sectional) و آینده‌نگر بوده است.

در شروع مطالعه، بیماران به سه گروه تقسیم شدند:

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

گروه دوم: بیمارانی که حداقل ۶ ماه شیمی درمانی شده‌اند 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 رضایتمند از والدین تمام کودکانی که به دلیل سرطان تحت شیمی درمانی‌های مختلف قرار می‌گرفتند، پرسشنامه‌ای از نظر نوع بیماری، زمان شروع بیماری، نوع پروتکل درمانی، تعداد سیکل‌های 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، آمیلان، منیزیوم، کلسیم، کلیرانس کراتینین و نسبت پروتئین به کراتینین محاسبه شد. نمونه ادرار از نظر پیوری، هماچوری، دفع گلوکز، قدرت تغليظ و PH بررسی شد. نمونه خون از نظر بررسی گازهای خون ارسال شد. شدت نفروتوکسیستی براساس تعداد پارامترهای مثبت از نظر درگیری کلیوی به سه گروه خفیف (۱-۳ پارامتر مثبت)،

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

عواملی شامل کاهش حجم داخل عروقی، درگیری کلیه، انسداد مجرای ادراری، اختلالات الکترولیتی، هیپریوریسمی و مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک، می‌توانند کودک مبتلا به سرطان را مستعد نارسایی کلیه کنند.<sup>(۱-۱۷)</sup> مایع درمانی و تغییر در سرعت تزریق دارو، منجر به کاهش اختلال حاد کلیه خواهد شد. عود بیماری اولیه سرطانی و نیاز به دوره‌های جدید شیمی درمانی، کلیه‌ها را در معرض آسیب‌های بیشتر و حتی غیرقابل برگشت قرار می‌دهد.

بسیاری از داروهای ضد سرطان، نفروتوکسیستی وابسته به دوز قابل پیش‌بینی دارند. این داروها عبارتند از عوامل Alkyating و آنتی‌متاپولیک، آنتی‌بیوتیک‌های ضد سرطان و عوامل بیولوژیک، که کاهش فیلتراسیون گلومرولی وابسته به دوز ایجاد می‌کنند. سایر داروها بعد از مصرف طولانی مدت دارو خصوصاً اگر به همراه سایر داروهای نفروتوکسیک مصرف شوند، باعث نارسایی کلیه می‌شوند. داروهایی که این شرایط را ایجاد می‌کنند، عبارتند از عوامل آکلیلیتینگ لاموستین(CCNU) و سموستین(methyl CCNU) و آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور(متامایسین)، همچنین نارسایی مزن و غیرقابل برگشت کلیه بعد از درمان با سیس‌پلاتین و پس از پیوند مغز استخوان رخ می‌دهد.<sup>(۱-۱۷)</sup>

آسیب گلومرولی، آسیب لوله نزدیک و آسیب لوله دور از تظاهرات بالینی نفروتوکسیستی ناشی از داروهای شیمی درمانی می‌باشد. با توجه به آنکه بسیاری از کودکان مبتلا به سرطان، تحت شیمی درمانی طولانی مدت می‌باشند، 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 می‌باشد. مطالعات اندکی در مورد عوارض جانبی دیررس شیمی درمانی بر روی

صدق 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 ( $P=0.07$ ).

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 هپاتوبلاستوما) 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 نفرکتوومی 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، وانکومایسین یا آمفوتیریسین)، نفرکتوومی، 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 معنی داری کاهش یافته است ( $p=0.007$ ).

از ۲۲۵ نمونه ادرار ارسال شده، در ۶۲ مورد (۵۵٪)، پروتئینوری مشاهده شد، میانگین (انحراف معیار) نسبت پروتئین به کراتینین به طور متوسط، median (۹/۳۳) (۱/۷۲) و مورد (۰/۰۸-۰/۱۰۸) بود؛ ۱۲ مورد (۲۵٪) پروتئینوری، در شروع درمان، ۲۶ مورد (۴٪)، در طول درمان و ۲۴ مورد (۷/۲۸٪)، پس از قطع درمان دیده شد ( $p=0.0001$ ).  
ارتباطی بین پروتئینوری با سن، جنس و سابقه مثبت از نظر نفروتوكسیستی (نفرکتوومی، رادیوتراپی، سابقه نارسایی حاد کلیه و تجویز آمینوگلیکوزید، آمفوتیریسین و وانکومایسین) 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)، median (۰/۰۵)، median (۷/۰۴-۷/۶۴)، میانگین (انحراف معیار) بیکربنات، (۲۱/۹۱)، median (۳/۲۸)، میانگین (انحراف معیار) دی اکسید کربن (۲۱/۸۱) و میانگین (انحراف معیار) دی اکسید کربن (۱۰-۴/۰۲).

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

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

#### یافته ها

۲۲۲ کودک (۹۳ دختر و ۱۴۰ پسر) با میانگین سنی ۱۰/۵ سال (با انحراف معیار ۵/۵ سال) در مطالعه قرار گرفتند. ۷۹ کودک (۲۴٪)، تومور solid و ۱۵۴ کودک (۶۶٪)، تومور non-solid داشتند. لوسمی، لفوم و تومور ویلمز، شایع ترین تومورها را تشکیل می دادند.

بیشترین دوز تجمعی داروها مربوط به گروه آکلیلیتینگ 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٪)، نفرکتوومی شده بودند. سابقه نارسایی حاد کلیه در ۲ کودک، مصرف آمینوگلیکوزید در ۲۲ کودک، مصرف وانکومایسین در ۱۱ کودک و مصرف آمفوتیریسین B در یک کودک وجود داشت. در ۲۱۱ کامل ادرار انجام شده، چگالی ادرار به طور متوسط، (۱/۰۱۶-۱/۰۴۰) (۱/۰۰۲-۱/۰۰۴) و اسمولالیتی ادرار به طور متوسط، ۶۵۸ میلی اسماول به ازای هر کیلوگرم آب (۲۱-۱۳۰۰) 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، گلوكوزوري و ۷ کودک، پروتئینوری داشتند. پیوری و هماچوری، هر کدام در ۸ نمونه گزارش شدند.

۲۰۵ کودک (۸/۸٪)، فشار خون نرمال و ۲۸ کودک (۱۲٪)، فشار خون بالا داشتند (۱۸ مورد فشار خون بین صد ۹۵-۹۷٪، ۵ مورد بین ۹۷-۹۹٪ و یک مورد فشار خون بالا

صرف 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 ایقوسفامید، پلاتینیوم و اپوپدوفیلوتوکسین‌ها ارتباط آماری معنی‌دار داشته است.

از ۲۱۷ کسر دفعی اندازه‌گیری شده از نظر منیزیوم، میانگین(انحراف معیار) کسر دفعی منیزیوم،  $5/89\% (21/89)$  با  $median 1/77$  میانگین  $(1/17-4/52\%)$  بوده است. میانگین (انحراف معیار) نسبت منیزیوم به کراتینین و نسبت منیزیوم به کلسیم ادرار به ترتیب  $0/09$  و  $0/48$  با  $median 0/06$  و  $0/02-3/45$  ( $0/0-0/83$ ) بوده است. ۳ مورد در گروهی که سابقه مثبت صرف نفروتوکسیک داشتند، با افزایش دفع ادراری منیزیوم همراه بودند. با استفاده از تست nonparametric در گروهی که اپوپدوفیلوتوکسین 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 ایقوسفامید دریافت نموده بودند، دفع ادراری منیزیوم به کراتینین ( $p=0/005$ ) و کسر دفعی منیزیوم ( $p=0/02$ )، بالاتر از median 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 آمیلانز، نسبت آمیلانز به کراتینین و نسبت آمیلانز به اسموالیتی ادرار به ترتیب عبارت بودند از:  $0/3/6$  ( $0/5/47\%$ )،  $0/07$  ( $0/22$ ) و  $0/8$  ( $0/68$ ) و  $-20/0$  ( $0/39$ ) median (طیف) به ترتیب  $0/1/62$  ( $0/12\%$ )،  $0/02-3/29$  ( $0/13\%$ )،  $0/0/02$  ( $0/39\%$ )،  $0/7/39$  ( $0/0/02$ ) و  $0/0/48$  ( $0/0/02-1/2\%$ ) بوده است.

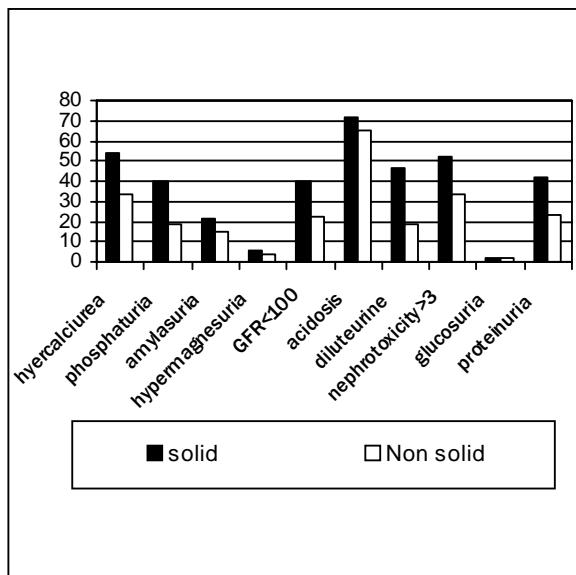
با روش Chi-square آمیلانزوری در گروه با سابقه مصرف ۱۶ VP، ایقوسفامید ( $F=0/014$  odd ratio:  $3/47$ )، (Dimethyltriazenoimid azolecarboxamide) DITC odd ratio:  $10/56$  ( $F=0/038$ ), ناتولان ( $F=0/038$ ), odd ratio:  $3/77$

خون،  $0/37$  ( $0/47$ ) median ( $0/21-9/6/6$ ) 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، آکالالوزیس 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، صرف 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 ( $0/059$ ) با  $median 0/02-4/73$  ( $0/16$ ) بوده است. میانگین(انحراف معیار) کلسیم سرم،  $9/24$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر ( $0/062$ ) با  $median 7/9-10/9$  ( $0/09/2$ ) بوده است. با در نظر گرفتن نسبت کلسیم به کراتینین یک نمونه ادرار بیشتر از  $0/02$  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، اپوپدوفیلوتوکسین، ایقوسفامید و  $16$  VP یافت شد.

از ۲۳۳ نمونه فسفر ادراری اندازه‌گیری شده، میانگین (انحراف معیار)  $Maximum threshold of (TMP/GFR)$  ( $7/22$ ) ( $2/37$ ) median ( $6/74-9/0$ ) ( $3/23$ ) بوده است. میانگین(انحراف معیار) کسر دفعی فسفر،  $43/46$  ( $164/29$ ) با  $median 11/44$  ( $11/11-15/38$ ) ( $0/0-0/3$ ) بوده است. ۵۵ مورد فسفاتوری داشتند. ۸ نفر در گروه در شروع درمان،  $29$  کودک در گروه در حین درمان و  $18$  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 معنی دار بوده است.



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

### بحث

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

بیشترین شدت نفروتوکسیسیتی با تومورهای solid، با سابقه مثبت از نظر نفرکتومی، رادیوتراپی، مصرف آمینوگلیکوژید، وانکومایسین و آمفوتريسین و نارسایی حاد کلیه و مدت کوتاه پس از قطع درمان، ارتباط معنی داری داشته است ( $P<0.05$ ).

فاکتورهای خطر نفروتوکسیسیتی 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 نفروتوکسین های بالقوه، سابقه نفرکتومی یکطرفه، سابقه نارسایی کلیه یا تهاجم

( $F=0.009$ ) و اپوپدوفیلوتوکسین ( $F=0.039$ , odd ratio: ۲/۲۶) یافت شد.

۱۴۱ کودک (۸۰ پسر و ۶۱ دختر)، نفروتوکسیسیتی 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 معنی داری وجود نداشت. نفروتوکسیسیتی در کودکان کمتر از ۵ سال، در ۶۷ کودک در حد خفیف، در ۴ کودک در حد متوسط و در ۷ کودک در حد شدید بود ( $p=0.06$ ). براساس سابقه مثبت مصرف نفروتوکسین ها، نفروتوکسیسیتی در ۳۶ کودک، در حد خفیف، در ۳۵ کودک در حد متوسط و در ۴ کودک، در حد شدید بود ( $kendall's\ tau=0.007$ ).

براساس مدت درمان، در گروه خفیف، ۱۱ نفر در گروه در شروع درمان، ۲۶ نفر در گروه در طول درمان و ۱۰۴ 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 ۴ 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 معنی دار بوده است ( $p=0.0001$ ). شدت نفروتوکسیسیتی با مدت قطع درمان ارتباط منفی داشته است ( $p=0.0001$ ). در گروه تحت درمان با ایفوسفامید، تنها ارتباط بین تجویز همزمان سیسپلاتین با شدت نفروتوکسیسیتی یافت شد ( $p=0.019$ ). ( $kendall-tau=p=0.019$ ). ارتباطی بین شدت نفروتوکسیسیتی با سن کمتر از ۵ سال و یا گروه «با سابقه مثبت» یافت نشد.

در کودکان مبتلا به تومور solid، دفع ادراری پروتئین (۰-۵)، کلسیم (۰-۴)، فسفر (۰-۰۳)، ادرار رقیق (۰-۰۰۱)، نارسایی کلیه (۰-۰۰۸) و در نهایت شدت نفروتوکسیسیتی (۰-۰۱)، بیشتر بود (نمودار شماره ۱) و این اختلاف از نظر آماری معنی داری بوده است.

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

دهنه اختلال توبول پروگزیمال و گلومرولی 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 نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید، تنها با تجویز همزمان سیس‌پلاتین، ارتباط آماری معنی دار داشته است. در این مطالعه، ارتباطی بین سن زیر ۵ سال، نفرکتومی، تجویز آمینوگلیکوزید، آمفوتیریسین و وانکومایسین و یا رادیوتروابی، با شدت نفروتوکسیسیتی ناشی از تجویز ایفوسفامید یافت نشد.

در مطالعه English<sup>(۱۰)</sup>، فیلتراسیون گلومرولی به طور متوسط ۲۲ سی‌سی در دقیقه کاهش یافت و در عین حال سطح منیزیوم سرم نیز کاهش یافت.

شدت آسیب کلیوی ناشی از کاربوبیلاتین، کمتر از سیس‌پلاتین بوده است و تزریق طولانی مدت سیس‌پلاتین، کمتر از تجویز ناگهانی آن، با عوارض نفروتوکسیسیتی همراه است.<sup>(۱۱)</sup>

در گروه تحت مطالعه این مرکز، موردی از هیپومنیزیومی یافت نشد و درصد هیپرمنیزیومی 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 دریافت کننده پلاتینیوم، سطح منیزیوم سرم پایین‌تر از سایر پروتکلهای درمانی بوده است، اگرچه 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.

سیس‌پلاتین قادر است سلولهای توبول پروگزیمال را به مرگ سلولی ناشی از آپوپتوزیس وادار کند.<sup>(۱۲)</sup> تجویز همزمان سالیسیلات سدیم با سیس‌پلاتین، با مهار تولید TNF- $\alpha$ ، باعث کاهش نفروتوکسیسیتی می‌شود.<sup>(۱۷)</sup>

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 و

تومور، روش تجویز ایفوسفامید و تفاوت فردی در فارماکوکینتیک ایفوسفامید می‌باشد.<sup>(۱۶ و ۹-۱۰)</sup>

Rossi<sup>(۴)</sup>، از آنالیز پروتئین‌های ادراری برای بررسی نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس‌پلاتین/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 تنها بیانی تواند اختلال توبولی ناشی از ایفوسفامید را نشان دهد.

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

Loebstein<sup>(۶)</sup>، دوز بالای ۶۰ گرم به ازای هر متر مربع را به عنوان یک فاکتور مستقل پیش‌گویی کننده بروز و شدت نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید یافت و متوجه شد که سن کمتر از ۵ سال، فرم شدیدتر و مزمن‌تر توبولوپاتی پروگزیمال را می‌دهد؛ اگرچه مطالعات در مورد اثر سن به عنوان فاکتور خطر در بروز نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید، متفاوت بوده است.<sup>(۸-۱۶)</sup>

Nogueira<sup>(۷)</sup>، اثر طولانی مدت سیس‌پلاتین، ایفوسفامید و متواترکسات را در بیماران مبتلا به استئوسارکوم بررسی کرد، که در مقایسه با داوطلبین نرمال، فیلتراسیون گلومرولی تفاوت چندانی نداشت و لی اختلال خفیف در عملکرد توبولی یافت شد.

Lee<sup>(۹)</sup>، نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید را در  $\frac{2}{3}$  بیماران یافت و متوجه شد که در افرادی که دوزهای بالای پلاتینیوم دریافت کرده‌اند، نفروتوکسیسیتی 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، هیپرکلسیوری، 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 هیپرکلسیوری و فسفاتوری در کودکان تحت مطالعه بالا بوده است؛ لذا لازم است از نظر ریکتز 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 اندازه گیری ادرار ۲۴ ساعته به دلیل مراجعه سرپایی بیماران از شهرستان‌ها محدود نبود و از طرفی به دلیل از دست دادن توده عضلانی و سوء تغذیه، در بیماران سلطانی کراتینین سرم پایین‌تر می‌باشد که ارزش این تست را در اندازه گیری کلیرانس کراتینین واقعی کاهش می‌دهد.

### نتیجه‌گیری

شیوع آسیب کلیوی در کودکان تحت شیمی درمانی، زیاد می‌باشد. بیشترین آسیب کلیوی با ترکیبات پلاتین، اپوپدوفیلوتوکسین 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 نویسندها مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسؤولین آن مرکز، سرکار خانم جودار، تکنسین آزمایشگاه، به دلیل انجام آزمایشات و خانم میرزا، منشی بخش خون، به جهت همکاری در جمع آوری پاسخ آزمایشات و استخراج پرونده‌ها، ابراز می‌دارند.

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

(<sup>۱۲</sup>) Kopecka لفوستیک حاد پس از شیمی درمانی بررسی کرد و در ۱۴٪ کودکان، کاهش فیلتراسیون گلومرولی، در ۵۳٪، کاهش قدرت تغذیه و در ۵۳٪، پروتئینوری (توبولر، گلومرولر یا مخلوط) مشاهده کرد.

موردی از لاتکیک اسیدوزیس و اختلال در عملکرد توبولی ناشی از لوسومی لتفوبلاستیک حاد گزارش شده، که پس از شروع شیمی درمانی، این اختلالات از بین رفته است.<sup>(۱۳)</sup> 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 لتفوپرولیفراتیو، سندروم لیز توموری و یا ارتشاج 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.

(<sup>۱۴</sup>) Kakihara، کاهش کلیرانس پارآمینوھیپوریک اسید را به عنوان یک عارضه دیررس کموترابی 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.

(<sup>۱۵</sup>) Bardi، از c.cystatin NAG 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- Kopecna 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*

<sup>I</sup>  
\*N. Hooman, MD

<sup>II</sup>  
KH. Arjmandi, MD

<sup>III</sup>  
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( $\pm 5.5$  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 platinium, epipodophylotoxin or ifosfamide (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

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

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

<sup>III</sup> Professor, Pediatric Oncologist, Hazrat Ali Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health services, Tehran, Iran.