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

*دکتر نکیسا هومن I
دکتر خدیجه ارجمندی II
دکتر پروانه وثوق III

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 ۱۳۸٤، 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. کلیرانس‌کراتینین، کسر دفعی آمیلاز، منیزیوم، فسفر و نسبت کلسیم به کراتینین، پروتئین به کراتینین و منیزیوم به کراتینین و کلسیم محاسبه می‌شد. مجموع دوز هر دارو و گروه دارویی، جداگانه محاسبه می‌شد. شدت نفروتوکسیسیتی با دادن امتیاز به اختلال در هر کدام از تستها، به خفیف(۳-۰)، متوسط(٦-٤) و شدید(۹-۷) تقسیم‌بندی شد. جهت مقایسه فراوانی، از تست Chi-square، میانگین، از T Test و از تست کندال ـ تاو، جهت تعیین ارتباط استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: ۲۳۳ کودک(۱٤۰ پسر و ۹۳ دختر) در مطالعه قرار گرفتند. میانگین(انحراف معیار) سن کودکان در شروع بیماری، ٦ سال(۳/٦۵)، مدت درمان، ۲۸/٦۵ ماه(۲۷/۱٤) و مدت قطع درمان، ۲۵/۰٤ ماه(۳۷/۱۳) بوده است. ۱۵٤ کودک به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو مبتلا بودند و ۷۹ کودک تومور Solid داشتند. ۲۲ کودک در مرحله شروع درمان، ٦۳ کودک در مرحله طول درمان و ۱٤۸ کودک در مرحله قطع درمان بودند. ۲۸ کودک فشار خون بالا داشتند. ۳ مورد گلوکوزوری، ۹ مورد هیپرمنیزیوری، ۹٦ مورد ادرار رقیق، ۱۲۵ مورد اسیدوز متابولیک، ۵۱ مورد فیلتراسیون گلومرولی کمتر از ۸۰ سی‌سی‌در دقیقه، ۵۵ مورد فسفاتوری، ۹٦ مورد هیپرکلسیوری، ۳٦ مورد آمیلازوری و ٦۲ مورد پروتئینوری یافت شد. ۲۰۷ نفر آسیب خفیف تا شدید کلیوی را نشان دادند. بیش‌ترین آسیب کلیوی در شیمی درمانی با پلاتینیوم، اپوپدوفیلوتوکسین و ایفوسفامید دیده شد(P<۰/۰۵). همچنین سن زیر ۵ سال، وجود سابقه مثبت از نظر نفرکتومی، رادیوتراپی یا تجویز آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک، با افزایش شدت نفروتوکسیسیتی همراه بوده است(P<۰/۰۵).

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، انجام بررسی کامل عملکرد توبولی و گلومرولی و اجتناب از آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک، توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱ – نفروتوکسیسیتی ۲ – شیمی‌درمانی ۳ – سرطان

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/٦، 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 ـ 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 ـ 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 ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

مقدمه

نفروتوکسیسیتی دارویی، یک عارضه شایع شیمی‌درمانی 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 مجاری ادراری، اختلالات الکترولیتی، هیپریوریسمی و مصرف همزمان داروهای نفروتوکسیک، می‌توانند 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 دوره‌های جدید شیمی‌درمانی، کلیه‌ها را در معرض آسیب‌های بیش‌تر و حتی غیرقابل برگشت قرار می‌دهد.

بسیاری از داروهای ضد سرطان، نفروتوکسیسیتی وابسته به دوز قابل پیش‌بینی دارند. این داروها عبارتند از عوامل Alkylating و آنتی‌متابولیک، 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 آلکیلیتینگ لاموستین(CCNU) و سموستین(methyl CCNU) و آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور(میتامایسین)، همچنین نارسایی مزمن و غیرقابل برگشت کلیه بعد از درمان با سیس‌پلاتین و پس از پیوند مغز استخوان رخ می‌دهد.[۱-۱۷]

آسیب گلومرولی، آسیب لوله نزدیک و آسیب لوله دور از تظاهرات بالینی نفروتوکسیسیتی ناشی از داروهای شیمی درمانی می‌باشند. 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 شیمی‌درمانی بر روی عملکرد لوله نزدیک کلیه بویژه در کودکان ایرانی صورت گرفته است.

روش بررسی

از سال ۱۳۸۲ لغایت ۱۳۸٤، تمام کودکان مبتلا به سرطان مراجعه کننده به درمانگاه و بخش انکولوژی بیمارستان حضرت علی‌اصغر(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 ٦ ماه شیمی‌درمانی 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 رضایتنامه 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، آمیلاز، منیزیوم، کلسیم، کلیرانس کراتینین و نسبت پروتئین به کراتینین محاسبه شد. نمونه ادرار از نظر پیوری، هماچوری، 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)،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

متوسط(٦-٤ پارامتر مثبت) و شدید(٩-٧ 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 ٠/٠٥ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

٢٣٣ کودک(٩٣ دختر و ١٤٠ پسر) با میانگین سنی ١٠/٥ سال(با انحراف معیار ٥/٥ سال) در مطالعه قرار گرفتند. ٧٩ کودک(٣٤٪)، تومور solid و ١٥٤ کودک(٦٦٪)، تومور non-solid داشتند. لوسمی، لنفوم و تومور ویلمز، شایع‌ترین تومورها را تشکیل می‌دادند.

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

٢٢ کودک(٩/٤٪)، در شروع درمان، ٦٣ کودک(٢٧٪)، در طول درمان و ١٤٨ کودک(٦٣/٥٪)، در پایان درمان بودند. ٢٦ کودک(١١/٢٪)، رادیوتراپی و ٢٢ کودک(٩/٤٪)، نفرکتومی شده بودند. سابقه نارسایی حاد کلیه در ٢ کودک، مصرف آمینوگلیکوزید در ٢٣ کودک، مصرف وانکومایسین در ١١ کودک و مصرف آمفوتریسین B در یک کودک وجود داشت.

در ٢١١ کامل ادرار انجام شده، چگالی ادرار به طور متوسط، ١/٠١٦(١/٠٤٠-١/٠٠٢) و اسمولالیتی ادرار به طور متوسط، ٦٥٨ میلی اسمول به ازای هر کیلوگرم آب (١٣٠٠-٢١) بوده است. PH ادرار در ١١٩ کودک، ٥، در ٦٤ کودک، ٦، در ٢٣ کودک، ٧ و در ١١ مورد، ٨ بود. با استفاده از نوار ادرار، ٣ کودک، گلوکوزوری و ٧ کودک، پروتئینوری داشتند. پیوری و هماچوری، هر کدام در ٨ نمونه گزارش شدند.

٢٠٥ کودک(٨٨٪)، فشار خون نرمال و ٢٨ کودک(١٢٪)، فشار خون بالا داشتند(١٨ مورد فشار خون بین صدک ٩٧-٩٥٪، ٥ مورد بین ٩٩-٩٧٪ و یک مورد فشار خون بالای صدک ٩٩٪ داشتند). ١٦ مورد در گروه قطع درمان شده، ٩ مورد در گروه در طول درمان و فقط ٣ مورد(٢ مورد مبتلا به لوسمی و یک مورد مبتلا به نوروبلاستوما) در گروه شروع درمان، فشار خون بالا داشتند(P=٠/٧).

٢٠٢ کودک، کلیرانس کراتینین بیش‌تر از ٨٠ میلی‌لیتر در دقیقه داشتند. کلیرانس کراتینین در ١٧ کودک، ٨٠-٥٠ و در ٥ کودک، کمتر از ٥٠ میلی‌لیتر در دقیقه بوده است. ٢ مورد(یک مورد نوروبلاستوما و یک مورد هپاتوبلاستوما) کاهش کلیرانس کراتینین، در گروه شروع درمان، ١٣ مورد، در گروه در طول درمان و ٧ مورد، در گروه قطع درمان یافت شد(p=٠/٠٠٢). در گروهی که نفرکتومی شدند، ١٢ مورد کلیرانس کراتینین کمتر از ١٠٠ میلی‌لیتر در دقیقه داشتند (p=٠/٠٠٤). تمام مواردی که سابقه مثبت از نظر مصرف داروهای نفروتوکسیک(مثل آمینوگلیکوزید، وانکومایسین 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=٠/٠٠٧).

از ٢٢٥ نمونه ادرار ارسال شده، در ٦٢ مورد(٢٧/٥٥٪)، پروتئینوری مشاهده شد، میانگین(انحراف معیار) نسبت پروتئین به کراتینین به طور متوسط، ١/٧٢(٩/٣٣) و median، ٠/٠٨(١٠٨-٠) بود؛ ١٢ مورد(١٩/٣٥٪) پروتئینوری، در شروع درمان، ٢٦ مورد(٤٢٪)، در طول درمان و ٢٤ مورد(٣٨/٧٪)، پس از قطع درمان دیده شد(p=٠/٠٠٠١). ارتباطی بین پروتئینوری با سن، جنس و سابقه مثبت از نظر نفروتوکسیسیتی(نفرکتومی، رادیوتراپی، سابقه نارسایی حاد کلیه و تجویز آمینوگلیکوزید، آمفوتریسین و وانکومایسین) یافت نشد. ارتباط مستقیم بین مصرف پلاتینیوم و اپوپدوفیلوتوکسین و بروز پروتئینوری یافت شد.

از ١٨٦ نمونه گاز خون گرفته شده، ١٢٥ نمونه، اسیدوزیس و ٢٧ مورد، آلکالوزیس داشتند. میانگین(انحراف معیار) PH، ٧/٣٧(٠/٠٥) با median ٧/٣٧(٧/٦٤-٧/٠٤)، میانگین(انحراف معیار) بیکربنات، ٢١/٩١(٣/٣٨) با median ٢١/٨١(٤٠/٢-١٠) و میانگین(انحراف معیار) دی‌اکسید کربن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

خون، ۳۷/۹۳(۷/۴۷) با median ۳۸/۱۵(۹۶/۶-۲۱) 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=۰/۰۰۰۱). ۲ مورد در گروه در شروع درمان، ۱۳ مورد در گروه در حین درمان و ۱۱ مورد در گروه پس از قطع درمان، آلکالوزیس نشان دادند(p=۰/۰۰۰۱). از نظر نوع شیمی درمانی، ارتباط معنی‌داری بین بروز اسیدوزیس با تجویز پلاتینیوم یافت شد(p=۰/۰۲٤). 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، ۰/۳۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر(۰/۵۹) با median ۰/۱٦(٤/۷۳-۰/۰۲) بوده است. میانگین(انحراف معیار) کلسیم سرم، ۹/۲٤ میلی‌گرم در دسی‌لیتر(۰/٦۲) با median ۹/۲(۱۰/۹-۷/۹) بوده است. با در نظر گرفتن نسبت کلسیم به کراتینین یک نمونه ادرار بیش‌تر از ۰/۲ به عنوان معیار هیپرکلسیوری، ۹٦ بیمار هیپرکلسیوری داشتند. ۱٤ کودک در شروع درمان، ٤۱ کودک در حین درمان و ٤۱ کودک پس از قطع درمان، هیپرکلسیوری داشتند(p=۰/۰۰۰۱). ارتباط معنی‌دار و معکوس بین هیپرکلسیوری با سن، مدت درمان و مدت قطع درمان وجود داشته است و ارتباط مستقیم با تجویز پلاتینیوم، اپوپدوفیلوتوکسین، ایفوسفامید و VP 16 یافت شد.

از ۲۳۳ نمونه فسفر ادراری اندازه‌گیری شده، میانگین (انحراف معیار) TMP/GFR(Maximum threshold of phosphate reabsorption/Glomerular filtration rate)، ۲/۳۷(۷/۲۳) با median ۳(۹۰-٦/۷٤) بوده است. میانگین(انحراف معیار) کسر دفعی فسفر، ٤۳/٤٦٪(۱٦٤/۲۹) با median ۱۱/٤٤٪(۱۵۳۸-۰/۳٪) 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=۰/۰۰۰۱). ۲۱ نفر در گروهی که سابقه مثبت از نظر نفرکتومی، رادیوتراپی، مصرف نفروتوکسیک‌ها یا نارسایی حاد کلیه داشتند، در مقابل ۳٤ نفر بدون سابقه مثبت، فسفاتوری نشان دادند. این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. فسفاتوری با مصرف ایفوسفامید، پلاتینیوم و اپوپدوفیلوتوکسین‌ها ارتباط آماری معنی‌دار داشته است.

از ۲۱۷ کسر دفعی اندازه‌گیری شده از نظر منیزیوم، میانگین(انحراف معیار) کسر دفعی منیزیوم، ۵/۸۹٪(۳۱/۸۹٪) با median ۱/۷۷٪(٤۵۲/۱۷-۰/۱۸٪) بوده است. میانگین (انحراف معیار) نسبت منیزیوم به کراتینین و نسبت منیزیوم به کلسیم ادرار به ترتیب ۰/۰۹(۰/۱۱) و ۰/٤۸(۰/٤٤) با median ۰/۰٦(۰/۸۳-۰) و ۰/۳٦(۳/٤۵-۰/۰۲) 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 اپوپدوفیلوتوکسین مصرف نموده بودند، median دفع ادراری نسبت منیزیوم به کراتینین(p=۰/۰۰۳) و کسر دفعی منیزیوم(p=۰/۰٤) به طور معنی‌داری بالاتر بوده است. در مورد پلاتینیوم، تنها Median نسبت منیزیوم به کراتینین ادرار بالاتر بوده است(p=۰/۰٤). در گروهی که ایفوسفامید دریافت نموده بودند، دفع ادراری منیزیوم به کراتینین(p=۰/۰۰۵) و کسر دفعی منیزیوم(p=۰/۰۳)، بالاتر از median بوده است. این تفاوت در گروه مصرف کننده VP 16 نیز مشاهده شد، بطوری که دفع ادراری منیزیوم به کراتینین(p=۰/۰۰۲) و کسر دفعی منیزیوم(p=۰/۰۰۸)، بالاتر از median بوده است.

میانگین(انحراف معیار) کسر دفعی آمیلاز، نسبت آمیلاز به کراتینین و نسبت آمیلاز به اسمولالیتی ادرار به ترتیب عبارت بودند از: ۳/٦٪(۵/٤۷٪)، ۱۳/۰۷(۲۲) و ۰/۸(۰/٦۸) و median(طیف) به ترتیب ۱/٦۲٪(۳۹/۱۳-۰/۰۲٪)، ۷/۳۹(۲۰۰-۰/٤۸) و ۰/٦۸(۱۲/۳۸-۰/۰۳) بوده است.

با روش Chi-square، آمیلازوری در گروه با سابقه مصرف VP 16، ایفوسفامید(F=۰/۰۱٤ ،odd ratio:۳/٤۷)، DITC(Dimethyltriazenoimid azolecarboxamide) (F=۰/۰۳۸ ،odd ratio:۳/۷۷)، ناتولان(odd ratio:۱۰/۵٦،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

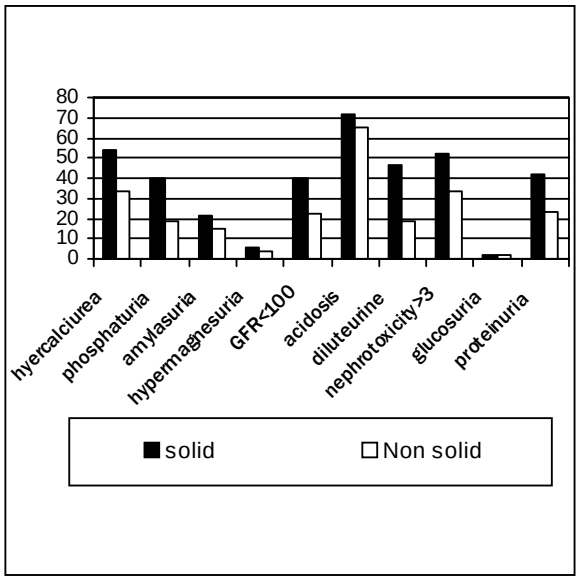
(F=۰/۰۰۹) و اپوپدوفیلوتوکسین(F=۰/۰۳۹ ،odd ratio:۲/۲٦) یافت شد.

۱٤۱ کودک(۸۰ پسر و ٦۱ دختر)، نفروتوکسیسیتی در حد خفیف(۳-۰)، ۸٤ کودک(٥۷ پسر و ۲۷ دختر)، در حد متوسط (٦-٤) و ۸ کودک(۳ پسر و ٥ دختر)، در حد شدید(۹-۷) داشتند. از نظر پراکندگی جنس، تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. نفروتوکسیسیتی در کودکان کمتر از ٥ سال، در ٦۷ کودک در حد خفیف، در ٤٦ کودک در حد متوسط و در ۷ کودک در حد شدید بود(p=۰/۰٦). براساس سابقه مثبت مصرف نفروتوکسین‌ها، نفروتوکسیسیتی در ۳٦ کودک، در حد خفیف، در ۳٥ کودک در حد متوسط و در ٤ کودک، در حد شدید بود(kendall's tau، p=۰/۰۰۷).

براساس مدت درمان، در گروه خفیف، ۱۱ نفر در گروه در شروع درمان، ۲٦ نفر در گروه در طول درمان و ۱۰٤ 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 ٤٤ 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=۰/۰۰۰۱). شدت نفروتوکسیسیتی با مدت قطع درمان ارتباط منفی داشته است(p=۰/۰۰۰۱). در گروه تحت درمان با ایفوسفامید، تنها ارتباط بین تجویز همزمان سیس‌پلاتین با شدت نفروتوکسیسیتی یافت شد(p=۰/۰۱۹، kendall-tau). ارتباطی بین شدت نفروتوکسیسیتی با سن کمتر از ٥ سال و یا گروه«با سابقه مثبت» یافت نشد.

در کودکان مبتلا به تومور solid، دفع ادراری پروتئین(p=۰/۰۰٥)، کلسیم(p=۰/۰۰٤) و فسفر(p=۰/۰۰۳)، ادرار رقیق(p=۰/۰۰۰۱)، نارسایی کلیه(p=۰/۰۰۸) و در نهایت شدت نفروتوکسیسیتی(p=۰/۰۰۱)، بیش‌تر بود(نمودار شماره ۱) و این اختلاف از نظر آماری معنی‌داری بوده است.

بیش‌ترین شدت نفروتوکسیسیتی در سن زیر ٥ سال، در طول شیمی درمانی، به دنبال تجویز پلاتینیوم و در صورت وجود آسیب کلیوی همزمان(رادیوتراپی، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های نفروتوکسیک همزمان، وجود سابقه 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 نفروتوکسیسیتی، در گروه شیمی درمانی اپوپدوفیلوتوکسین، پلاتینیوم، ایفوفسفامید 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، تغلیظ ادرار و گلوکوزوری بودند.

بیش‌ترین شدت نفروتوکسیسیتی 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<۰/۰٥).

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 نفروتوکسین‌های بالقوه، سابقه نفرکتومی یکطرفه، سابقه نارسایی کلیه یا تهاجم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

تومـــور، روش تجـــویز ایفوســـفامید و تفـــاوت فـــردی در فارماکوکینتیک ایفوسفامید می‌باشد.[۱، ۹-۳و ۱۶]

Rossi[۴]، از آنـالیز پـروتئین‌هـای ادراری بـرای بررسـی نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس‌پلاتـین/ایفوسـفامید اسـتفاده نمود، وی نتیجه‌گیری نمود که ترشح آلفـا ۱ میکروگلوبـولین، یک معیـار مهـم بـرای بررسـی اخـتلال در بازجـذب توبـولی پروتئین‌ها می‌باشد ولی بررسی پروتئین‌های ادرار، به تنهایی نمی‌تواند اختلال توبولی ناشی از ایفوسفامید را نشان دهد.

Skinner[۵]، فاکتورهـای خطـر نفروتوکسیـسیتی ناشـی از ایفوسـفامید را در کودکـان بررسـی کـرد و تنهـا توتـال دوز بـــالای ۱۰۰ گـــرم بـــه ازای هـــر متـــر مربـــع را، عامـــل نفروتوکسیسیتی یافت.

Loebstein[۶و ۸]، دوز بالای ۶۰ گرم به ازای هر متـر مربـع را به عنوان یک فاکتور مستقل پیش‌گویی کننده بروز و شدت نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید یافت و متوجه شـد کـه سن کمتـر از ۵ سـال، فـرم شـدیدتر و مـزمن‌تـر توبولوپـاتی پروگزیمال را می‌دهد؛ اگر چه مطالعات در مورد اثـر سـن بـه عنـوان فـاکتور خطـر در بـروز نفروتوکسیـسیتی ناشـی از ایفوسفامید، متفاوت بوده است.[۸-۱۶]

Nogueira[۷و ۸]، اثر طولانی مدت سیس‌پلاتین، ایفوسـفامید و متوتروکسات را در بیماران مبتلا به استئوسارکوم بررسی کرد، که در مقایسه با داوطلبین نرمال، فیلتراسیون گلومرولی تفاوت چندانی نداشته ولی اختلال خفیف در عملکـرد توبـولی یافت شد.

Lee[۹]، نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید را در ۳۲/۳٪ بیماران یافت و متوجه شد که در افرادی کـه دوزهـای بـالای پلاتینیوم دریافـت کـرده‌انـد، نفروتوکسیـسیتی زودتـر بـروز می‌کند و حتی این اختلالات پس از قطع درمان با ایفوسـفامید، ممکن است ادامه یابند.

در مطالعه این مرکز، تنهـا بـه ۲۲ کـودک ایفوسـفامید داده شده است و در این گروه، هیپرکلسیوری، آمیلازوری، کاهش کلیـرانس کـراتینین، پروتئینـوری و فـسفاتوری، بـه طـور معنی‌داری بیش‌تر بوده اسـت، کـاهش تغلـیظ ادرار و اخـتلال اسید و باز نیز در این گروه دیده شده اسـت. ایـن امـر نـشان دهنده اختلال توبول پروگزیمال و گلومرولی در گـروه تحـت درمان با ایفوسفامید می‌باشد. در کودکان تحت مطالعـه، تنهـا ۳ نفر مجموع دوز ایفوسفامید بـیش از ۸۰ گـرم بـه ازای هـر متر مربع استفاده نموده بودند. شدت نفروتوکسیسیتی ناشی از ایفوسفامید، تنها با تجویز همزمـان سـیس پلاتـین، ارتبـاط آماری معنی‌دار داشته است. در این مطالعه، ارتباطی بین سن زیر ۵ سال، نفرکتومی، تجویز آمینوگلیکوزید، آمفوتریسین و وانکومایـسین و یـا رادیـوتراپی، بـا شـدت نفروتوکسیـسیتی ناشی از تجویز ایفوسفامید یافت نشد.

در مطالعـه English[۱۰]، فیلتراسـیون گلـومرولی بـه طـور متوسط ۲۲ سی‌سی در دقیقـه کـاهش یافـت و در عـین حـال سطح منیزیوم سرم نیز کاهش یافت.

شـدت آسـیب کلیـوی ناشـی از کـاربوپلاتین، کمتـر از سیس‌پلاتین بوده است و تزریق طولانی مـدت سـیس‌پلاتـین، کمتـر از تجـویز ناگهـانی آن، بـا عـوارض نفروتوکسیـسیتی همراه است.[۱۱]

در گروه تحت مطالعه این مرکز، موردی از هیپومنیزیـومی یافت نشد و درصـد هیپرمنیزیـومی در گـروه کودکـان تحـت مطالعه این مرکز، بیش‌تر بوده است. این امـر شـاید بـه دلیـل نحوه متفاوت اندازه‌گیری منیزیوم در این مرکز مـی‌باشـد؛ بـا این وجود، در گروه دریافت کننده پلاتینیـوم، سـطح منیزیـوم سرم پایین‌تر از سایر پروتکل‌های درمانی بوده است، اگر چه در محـدوده نرمـال بودنـد. از طرفـی، افـزایش دفـع ادراری منیزیـوم، بـا تجـویز پلاتینیـوم، ایفوسـفامید و VP16 ارتبـاط داشت($P<۰/۰۵$). دفع منیزیوم در تجـویز پلاتینیـوم بـه حـدی بالا می‌باشد که تجویز منیزیوم همراه شیمی درمـانی بـا ایـن داروها توصیه می‌شود.

سیس‌پلاتین قادر است سلولهای توبـول پروگزیمـال را بـه مـرگ سـلولی ناشـی از آپوپتـوزیس وادار کنـد.[۲] تجـویز همزمان سالیسیلات سـدیم بـا سـیس‌پلاتـین، بـا مهـار تولیـد TNF-α، باعث کاهش نفروتوکسیسیتی می‌شود.[۱۷]

در مطالعـه ایـن مرکـز، در مجمـوع، ۳۵ کـودک ترکیبـات پلاتینیـوم دریافـت کـرده بودنـد. اخـتلال در عملکـرد لولـه پروگزیمال، کاهش کلیرانس کراتینین، اختلالات اسید و بـاز و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

آسیب متوسط ـ 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 ۱٤٪ 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 می شود.

Kakihara[۱٤]، کاهش کلیرانس پاراآمینوهیپوریک 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 cystatin-c، 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 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 ۲٤ 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، 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 ـ درمانی ایران در قالب طرح تحقیقاتی(شماره ثبت: ۵۱۹) انجام گردیده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسؤولین 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

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 continous 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, Ehrich JH. Estimation of ifosfamide/cisplatinum-induced renal toxicity by urinary protein analysis. Pediatr Nephrol 1994; 8(2): 151-6.

15- Safirestein RL. Renal diseases incuced 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]

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

***N. Hooman, MD** [I] **KH. Arjmandi, MD** [II] **P. Vossough, MD** [III]

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 platinium, 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.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-20]