شیوع و سیر بالینی آسیب حاد کلیه ناشی از سیس پلاتین در بیماران تحت درمان

محمد مهدی خطیب شهیدی[1]، علی صدوق عباسیان[1*]، ملیحه صفری[2]

۱- گروه نفرولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- گروه آمار زیستی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امیرالمؤمنین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

*نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امیرالمؤمنین، گروه نفرولوژی.
تلفن: ۳۴۱۷۳۶۰۱-۰۸۶
E-mail: alisadoogh@yahoo.com

چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۷/۰۱

زمینه و هدف: سیس‌پلاتین یکی از موثرترین داروهای شیمی‌درمانی است، اما سمیت کلیوی ناشی از آن محدودکننده اصلی دوز مصرفی می‌باشد. این مطالعه با هدف تعیین شیوع و سیر بالینی آسیب حاد کلیوی در بیماران تحت درمان با دوز بالای سیس‌پلاتین انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی و توصیفی در بیمارستان آیت‌الله خوانساری شهر اراک و بر اساس پرونده بالینی بیماران بستری از فروردین ۱۴۰۰ تا خرداد ۱۴۰۱ انجام شد. بیماران با حداقل چهار دوره شیمی‌درمانی بر پایه سیس‌پلاتین و دوز ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع وارد مطالعه شدند. داده‌ها از سیستم سامانه اطلاعات بیمارستانی بیمارستان استخراج و در صورت نقص اطلاعات، از پرونده فیزیکی استفاده شد. ۹۰ پرونده واجد شرایط به‌طور تصادفی انتخاب شدند. پس از جمع‌آوری داده‌ها، تلخیص داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی انجام شد.

یافته‌ها: توزیع جنسیتی، ٤/٥٤٪ از شرکت‌کنندگان را زنان (٤٩ نفر) و ٦/٤٥٪ را مردان (٤١ نفر) تشکیل می‌دادند فراوانی نسبی آسیب حاد کلیه ناشی از سیس پلاتین ۲۱/۱۱٪ بر آورد شد. در مجموع ۲۶/۳۲٪ بیماران، مبتلا به بیماری مزمن کلیوی شدند و ۱۰/۵۳٪ بیماری به مرحله آخر رسیدند و تنها ٤٢/١١٪ از بیماران بهبود یافتند. پیگیری ۱۸ تا ۲٤ ماهه بیماران نشان داد که ۲۱/۰۵٪ بیماران فوت کردند، ۱۵/۷۹٪ تغییر درمان داشتند، ۵/۲۶٪ نیاز به پیوند کلیه داشتند و هیچ موردی از ترک درمان وجود نداشت. براساس مدل رگرسیون لجستیک جنس مونث، سن ٦١تا ۷۰، سن بیشتر از ۷۰ سال، وضعیت هیدریشن نامناسب ،پنج دوره شیمی‌درمانی، شش دوره شیمی‌درمانی و بالاتر و بیماری دیابت شانس بروزآسیب حاد کلیوی را افزایش داد.

نتیجه‌گیری: دوز بالای سیس‌پلاتین با خطر بالای آسیب‌های پایدار کلیوی همراه است. با توجه به نرخ پایین بهبودی و احتمال پیشرفت به سمت نارسایی مزمن کلیه، پایش دقیق فاکتورهای خطر و مدیریت دقیق هیدراتاسیون در این بیماران حیاتی است.

کلمات کلیدی: آسیب حاد کلیه، شیمی‌درمانی، سیس پلاتین.

مقدمه

آسیب حاد کلیه (Acute kidney injury, AKI) به معنای از دست دادن ناگهانی عملکرد کلیه می‌باشد که براساس افزایش سطح کراتینین سرم و کاهش برون ده ادرار (الیگوری) تعیین می‌شود.[1] آسیب حاد کلیه وضعیتی است که توسط نشانگرهای عملکرد کلیه (سطح کراتینین سرم و برون ده ادرار) و مدت کمتر از هفت روز تعریف می‌شود و به‌عنوان بخشی از بیماری‌ها و اختلالات حاد کلیوی است. طبق تعریف، AKI که بیش از سه ماه ادامه داشته باشد، بیماری مزمن کلیه (Chronic Kidney Disease, CKD) نامیده می‌شود. شایان ذکر

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

است، AKI و AKD اغلب در بیماران مبتلا به CKD قبلی رخ می‌دهد.[۱] متاسفانه ارزیابی مستقیم آسیب کلیه، جدای از بیوپسی، با فناوری‌های موجود امکان پذیر نیست. از این رو، بیومارکرهای ادراری متعددی در حال استفاده هستند یا به‌عنوان شاخص‌های آسیب سلولی گلومرولی یا لوله‌ای پیشنهاد شده‌اند.[۲]

نکته مهم این است که هم اختلال عملکردی (افزایش سطح کراتینین سرم و یا کاهش برون ده ادرار) و هم وجود بیومارکرهایی که نشان دهنده آسیب ساختاری هستند، با افزایش قابل توجه مرگ‌ومیر در زمینه بالینی همراه هستند، به‌عنوان مثال، در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه باعث افزایش مرگ‌ومیر سه الی هفت برابر داخل بیمارستانی می‌شود.[۳-۶]

سیس پلاتین به دلیل تاثیر آن در کاهش رشد سرطان برای ۲۰٪–۱۰ از بیماران سرطانی تجویز می‌شود. جذب کلیوی و دفع سیس پلاتین توسط ناقل‌های موضعی توبول پروگزیمال مانند OCT2 و MATE1 واسطه می‌شود. در نتیجه، سیس پلاتین در سلول‌های لوله پروگزیمال کلیه تجمع می‌یابد و منجر به التهاب، آسیب و مرگ سلولی می‌شود آسیب حاد کلیه (AKI) محدودیت اصلی برای درمان سرطان با سیس پلاتین است.[۷]

آسیب کلیوی با سیس پلاتین صرفا به نارسایی کلیه محدود نمی‌گردد. در واقع، آسیب حاد کلیه فقط در ۳۰٪–۲۰ از بیماران دیده می‌شود. البته در صورتی‌که به هیدراتاسیون کافی بیمار و برقراری دیورز توجه جدی نشود، بروز آسیب حاد کلیوی تقریبا در ۱۰۰٪ بیماران مشاهده شد.[۸-۱۰] شایع‌ترین تظاهرات کلیوی نیز هیپومنیزیمی است که شیوع آن بین ۱۰۰٪–۴۰ تخمین زده می‌شود.[۱۱-۱۳] سایر تظاهرات سندرم شبه فانکونی[۱۴-۱۶]، اسیدوز توبولار کلیه دیستال[۱۷]، نقص تمرکز کلیوی و میکروآنژیوپاتی ترومبوتیک از جمله چند مورد از عوارض شناخته شده سیس پلاتین هستند.[۱۸-۲۰]

AKI از نظر بالینی با کاهش عملکرد کلیه تعریف می‌شود که به صورت افزایش ≤ ۰/۳میلی‌گرم در دسی‌لیتر در کراتینین سرم یا کاهش ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در ساعت در برون ده ادرار ظاهر می‌شود.[۲۱] چندین نشانگر زیستی اضافی مانند NGAL، KIM-1 و سیستاتین C، به‌طور معمول برای تشخیص AKI در هر دو مدل بیماران و حیوانات استفاده می‌شود.[۲۲] اما همیشه شاخص‌های قابل اعتماد AKI نیستند، زیرا حساسیت کمتری به موارد خفیف دارند. از طرفی آسیب کلیوی براساس عواملی مانند سن جنس و بیماری‌های همراه متفاوت است.[۲۳و۲۴]

علیرغم چندین روش درمانی، شیوع AKI ناشی از سیس پلاتین در بیماران به دلایل مختلف همچنان بالا است. هدف از رژیم‌های حاوی سیس پلاتین در بیماران، کند کردن رشد سرطان و در عین حال محدود کردن عوارض جانبی خارج از هدف، مانند سمیت کلیوی است. فعال شدن مکانیسم‌های التهابی و به‌ویژه مسیر سیتو کین‌ها، آپپتوز و مرگ سلولی، استرس اکسیداتیو ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری و تجمع گونه‌های اکسیژن فعال درون سلولی (ROS) مشخصه AKI ناشی از سیس پلاتین است.

چندین مطالعه نشان داده‌اند که تجویز سیس پلاتین با اختلال در عملکرد میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو و بیان بی نظم آنزیم‌های آنتی اکسیدانی درون‌زا مرتبط است. هدف قرار دادن این فرآیندها با ترویج بیوژنز میتوکندری، افزایش پویایی میتوکندری، یا افزایش در دسترس بودن آنتی اکسیدان‌های درون‌زا، با کاهش استرس اکسیداتیو و پیامدهای پایین دستی مانند مرگ سلولی در AKI ناشی از سیس پلاتین، اثر محافظتی نشان داده است.[۱۵-۱۷]

با توجه به اینکه در درصد قابل توجهی از بیماران تحت شیمی‌درمانی از رژیم‌های حاوی سیس پلاتین استفاده می‌گردد و درصد قابل توجهی از بیماران این گروه نیز به درجاتی درگیر آسیب حاد کلیوی می‌گردند و همین موضوع بر نحوه ادامه درمان، تعدیل دوز دارو و نهایتا پیامدهای درمانی و مرگ‌ومیر بیماران موثر است و از طرفی تاکنون مطالعه جامعی به ویژه در سال‌های جدید در این خصوص انجام نشده است لذا این مطالعه با هدف بررسی شیوع و سیر بالینی آسیب حاد کلیه ناشی از سیس پلاتین در بیماران تحت شیمی‌درمانی مبتنی بر سیس پلاتین طراحی و اجرا شد تا براساس داده‌های به‌دست آمده بتوان مداخلات بروز و کار آمدی را طراحی و اجرا کرد.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه مقطعی- توصیفی، مبتنی بر داده‌های ثبت شده در پرونده بیماران بستری در مرکز آیت الله خوانساری شهر اراک است که براساس مستندات بیماران بستری شده از فروردین سال

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

۱۴۰۰ تا خرداد سال ۱۴۰۱ پس از اخذ کد اخلاق IR.ARAKMU.REC.1401.320 انجام شد. مواجهه مورد نظر در این پژوهش ایجاد آسیب حاد کلیوی ناشی از شیمی‌درمانی مبتنی بر سیس پلاتین می‌باشد که براساس فرمول Cockcroft- Gaul میزان فیلتراسیون گلومرولی و جدول جدید AKI در هاریسون ۲۰۲۲ محاسبه شد و آسیب حاد کلیوی نیز براساس رتبه‌بندی RIFLE به‌صورت کاهش بیش تر از ۲۵٪ در GFR طی ۲۴ ساعت اول پس از شیمی‌درمانی توصیف شد. بیمارانی که حداقل چهار دوره متوالی دارو گرفته باشند وارد مطالعه می‌شوند و چون انتظار داریم که آسیب حاد کلیوی کمتر از سه هفته باشد نهایتا بیماران تا ۲۸ روز پس از دریافت دارو براساس مستندات پرونده و پیگیری بررسی شدند.

نتایج بلند مدت نظیر پیوند و مرگ، حداقل ۱۸ ماه بعد و حداکثر ۲۴ ماه بعد بررسی شد. که معیارهای ورود به مطالعه شامل پرونده بیماران با سن ۱۹ تا ۶۵ سال، پرونده بیمارانی که حد اقل چهار دوره متوالی شیمی‌درمانی مبنی بر سیس پلاتین، با دوز ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع بدن گرفته باشند و معیارهای خروج از مطالعه استفاده از سایر دارو های نفروتوکسیک نظیر آمینو گلیکوزیدها، اراستامول، NSAID ها، مهارکننده‌هایACE، ARBs، سفالوسپورین و سیپروفلوکساسین، سابقه بیماری شناخته شده و تحت درمان قلبی عروقی، کلیوی و فشارخون، متاستاز به کلیه و مجاری ادراری، بیماری انسدادی مجاری ادراری نظیر بزرگی پروستات، نقص در داده‌های ثبت شده، درمان در خارج از استان، بیمار یا بستگان غیرقابل دسترسی باشد. در این مطالعه مقطعی با استفاده از سامانه دارویی (HIS) داروخانه مستقر در بیمارستان آیت ا... خوانساری شهر اراک، کلیه بیمارانی که در سال ۱۴۰۰ در رژیم شیمی‌درمانی خود سیس پلاتین داشتند استخراج شدند. سپس بیمارانی که واجد شرایط اولیه شرکت در مطالعه، نظیر حداقل چهار دوره متوالی شیمی‌درمانی بر پایه سیس پلاتین با دوز ۲۶۰ میلی گرم بر مترمربع بدن[۱۴]، بودند به‌ترتیب شماره پرونده ثبت شدند.

سپس به روش تصادفی ساده از بین شماره پرونده‌های ثبت شده تعداد ۹۰ پرونده واجد شرایط انتخاب شد. به‌دلیل عدم کفایت تعداد پرونده، از پرونده بیماران نیمه دوم ۱۳۹۹ و سه ماهه اول ۱۴۰۱ که در دسترس بودند نیز استفاده شد. در گام بعد با مراجعه به سیستم HIS بیمارستانی اطلاعات اولیه بیماران استخراج و ثبت شد و در صورت نقص در اطلاعات، براساس شماره پرونده از فیزیک پرونده بایگانی شده استفاده شد. متغیرهای مورد مطالعه در این پژوهش به‌عنوان عوامل خطر عملکرد کلیه شامل سن (<۵۰ سال و ≥۵۰ سال)، جنسیت، دوز سیس پلاتین، حجم هیدراتاسیون، بیماری‌های همراه و به‌ویژه فشارخون و دیابت، استفاده از سایر داروهای نفروتوکسیک (پاراستامول، NSAID ها، مهارکننده‌های ACE، ARBs، سفالوسپورین، سیپروفلوکساسین) و تعداد دوره شیمی‌درمانی بود و سیر بالینی نیز به‌صورت بهبودی کامل، پیشرفت اندک و ثابت، پیشرفت سریع و حاد بیماری، پیشرفت بیماری و تبدیل به بیماری مزمن کلیوی، بیماری کلیوی مرحله آخر (End stage renal diseases)، نیاز به پیوند کلیه، ترک درمان، نیاز به تغییر درمان و نهایتا مرگ بود که در صورت ثبت در پرونده و قابل استخراج بودن از آن، استفاده شد و در غیر اینصورت براساس شماره تماس ثبت شده در پرونده از بیمار یا بستگان بیمار پرسیده و ثبت شد. همچنین در بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی، حداقل ۱۸ ماه و حداکثر ۲۴ ماه بعد از ثبت آسیب نتایج و میزان پیشرفت و یا مرگ، به‌صورت تلفنی بررسی و ثبت شد. معیار تشخیصی RIFLE و KDIGO، معیارهای RIFLE برای توصیف AKI استفاده می‌شود و فرم اصلاح شده آن (PRIFLE) برای استفاده در جمعیت‌های کودکان پیشنهاد شده است و از اعتبار درونی و روایی و پایایی بالایی با آلفای کورنباخ ۰/۸۹ و ۰/۹۳ برخوردار است.[۲۵]

معیار تشخیصی KDIGO در مطالعه Kellum و همکاران در سال ۲۰۲۰ که در مجله بیماری‌های کلیه ثبت شده است، از حساسیت ۰/۹۶ و ویژگی ۰/۷۹ بر خوردار بوده و در این مطالعه در تشخیص آسیب حاد کلیوی ارزش بیشتری نسبت به IFILE داشته است. البته در تعیین گرید بیماری معیارهای IFILE دقت بیشتری نشان داده‌اند.[۲۶] پس از جمع‌آوری داده‌ها، تلخیص داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی انجام شد. سپس برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی در دو یا چند گروه به ترتیب از Independent T-test یا آزمون Analysis of variance استفاده می‌شود. همچنین برای تعیین عوامل موثر بر آسیب حاد کلیوی از Logistic Regression استفاده شد.

برای تحلیل داده‌ها از SPSS software, version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و در سطح معناداری ۰/۵ برای آزمون‌ها استفاده شد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

یافته‌ها

در این مطالعه مقطعی پرونده ۲۱۱ بیمار تحت شیمی‌درمانی مبتنی بر سیس پلاتین در سال ۱۴۰۰ و ۸۴ پرونده در نیمه اول ۱۴۰۱ مورد بررسی قرار گرفت که به‌دلیل عدم وجود معیارهای ورود به مطالعه نظیر دوز سیس پلاتین ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع در چهار دوره متوالی، نهایتا ۹۰ پرونده انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت. خصوصیات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شد.

فراوانی آسیب حاد کلیه ناشی از سیس پلاتین در ۹۰ بیمار واجد شرایط که سیس پلاتین با دوز۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع در حداقل چهار دوره متوالی دریافت کرده بودند معادل ۲۱/۱۱٪ بر آورد شد. براساس Fisher's exact test و براساس Chi-square test بین این دو متغیر رابطه وجود داشت، فراوانی آسیب حاد کلیوی در زنان (۷۳/۷٪) و در مردان (۲۶/۳٪) بود (P=۰/۰۴۱) (جدول ۲).

همچنین فراوانی آسب حاد کلیوی در گروه سنی سن ۷۰-۶۱ (۳۶/۸٪) و سن بیشتر از ۷۰ (۴۷/۴٪) بود (P=۰/۰۲۴) که ارتباط معناداری داشت (جدول ۲). فراوانی آسیب حاد کلیوی در پنج دوره شیمی‌درمانی (۲۶/۳٪) و در شش دوره شیمی درمانی (۷۳/۷٪) بود و براساس Chi-square test بین این دو متغیر رابطه وجود داشت (P=۰/۰۰۶). یا به عبارت دیگر، هرچه تعداد دوره شیمی‌درمانی بیشتر شده بود، فراوانی بروز آسیب حاد کلیوی هم افزایش داشت (جدول ۳). براساس Fisher's exact test و براساس Chi-square test بین فراوانی آسیب حاد کلیوی در بیمارانی که خوب هیدراته نشده نبودند (۶۳/۲٪) و در بیماران هیدراته (۳۶/۸٪) بود (P=۰/۰۰۳) رابطه وجود داشت (جدول ۴).

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و بالینی شرکت کنندگان در مطالعه

متغیر	شاخص	تعداد	درصد
جنس	مرد	۴۱	۴۵/۶
	زن	۴۹	۵۴/۴
دوره شیمی درمانی	۴	۱۴	۱۵/۶
	۵	۳۷	۴۱/۱
	۶	۳۹	۴۳/۳
بیماری همراه	آنمی	۱۴	۱۵/۶
	گوارشی	۲۲	۲۴/۴
	عضلانی اسکلتی	۲۰	۲۲/۲
	دیابت	۱۵	۱۶/۷
	ندارد	۱۹	۲۱/۱
وضعیت هیدراتاسیون	هیدراته	۷۸	۸۶/۷
	دهیدراته	۱۲	۱۳/۳
سن	<۵۰	۲۵	۲۷/۸
	۵۱-۶۰	۴۰	۴۴/۴
	۶۱-۷۰	۱۲	۱۳/۳
	>۷۰	۱۳	۱۴/۴
شاخص توده بدنی	۱۸-۲۱	۴۲	۴۶/۷
	۲۲-۲۵	۳۹	۷۳/۳
	۲۵-۲۷	۶	۶/۷
	۲۷-۳۰	۳	۳/۳

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

جدول ۲: فراوانی آسیب حاد کلیوی بر حسب جنس و سن

متغیر	شاخص	با آسیب حاد کلیوی (تعداد/درصد)	بدون آسیب حاد کلیوی (تعداد/درصد)	P
جنس	مرد	۵(٪۲۶/۳)	۳۶(٪۲۶/۳)	۰/۰۴۱
	زن	۱۴(٪۷۳/۳)	۳۵(٪۲۶/۳)	
سن (سال)	> ۵۰	۱(٪۳/۵)	۲۴(٪۳۳/۸)	۰/۰۲۴
	۵۱ - ۶۰	۲(٪۱۰/۵)	۳۸(٪۵۳/۵۰)	
	۶۱ - ۷۰	۷(٪۳۶/۸)	۵(٪۷)	
	< ۷۰	۹(٪۴۷/۴)	۴(٪۵/۶)	

آزمون آماری: Fisher's exact test و Chi-square test، سطح معناداری (P<۰/۰۵)

جدول ۳: فراوانی آسیب حاد کلیوی بر حسب تعداد دوره شیمی‌درمانی

آسیب حاد کلیه	شاخص	فراوانی	دوره شیمی‌درمانی			P
			۴	۵	۶	
دارد	تعداد	۱۹	۰	۵	۱۴	۰/۰۰۶
	درصد	٪۱۰۰	۰	٪۲۶/۳	٪۷۳/۷	
ندارد	تعداد	۷۱	۱۴	۳۲	۲۵	
	درصد	٪۱۰۰	٪۱۹/۷	٪۴۵/۱	٪۳۵/۲	
کل	تعداد	۹۰	۱۴	۳۷	۳۹	
	درصد	٪۱۰۰	٪۱۵/۶	٪۴۱/۱	٪۴۳/۳	

آزمون آماری: Chi-square test، سطح معناداری (P<۰/۰۵۰)

براساس آزمون دقیق فیشر و آزمون کای اسکوئر بین این دو متغیر رابطه وجود داشت، فراوانی آسیب حاد کلیوی در بیمارانی که دیابت داشتند و تحت درمان با سیس پلاتین قرار گرفته بودند (٪۴۲/۱) بود. در حالی‌که در بیماران مبتلابه آنمی (٪۱۰/۵)، اختلال گوارشی(٪۲۶/۳)، اختلال عضلانی اسکلتی (٪۲۱/۱) بود (جدول ۵).

همچنین براساس آزمون دقیق فیشر، فراوانی آسیب حاد کلیوی بر حسب شاخص توده بدنی در دو گروه تفاوت آماری معنادار نداشت (P=۰/۷۶۹) (جدول ۶).

٪۴۲/۱۱ موارد آسیب حاد کلیوی در مرحله اول (Stage1) و ٪۳۱/۵۸ مرحله دوم (Stage2) و ٪۲۶/۳۲ مرحله سوم (Stage3) بودند. پیامدهای کوتاه مدت درمان شیمی درمانی مبتنی بر سیس پلاتین با دوز ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع، از نظر بهبود یا پیشرفت اختلال کلیوی مطابق نمودار ۴-۳ بود. بنابر این ٪۵/۲۱ بیماران مبتلا به آسیب حاد کلیوی ،پیشرفت سریع بیماری نشان دادند. ٪۲۶/۳۲ بیماران، مبتلا به بیماری مزمن کلیوی شدند و ٪۱۰/۵۳ بیماری به مرحله آخر (End stage) رسیدند و تنها ٪۴۲/۱۱ درصد از بیماران بهبود یافتند. پیامدهای بلند مدت (پیگیری ۱۸ تا ۲۴ ماه) درمان شیمی‌درمانی مبتنی بر سیس پلاتین با دوز ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع، از نظر تغیر درمان، ترک درمان، پیوند و مرگ نیز بود. بر این اساس٪۲۱/۰۵ بیماران در پیگیری ۱۸ تا ۲۴ ماه بعد فوت نموده بودند. ٪۱۵/۷۹ تغییر درمان داشتند.

٪۵/۲۶ نیاز به پیوند کلیه داشتند و موردی از ترک درمان نداشتیم. براساس مدل رگرسیون لجستیک، جنس مونث (P=۰/۰۰۰، OR=۱/۲۸) سن ۶۱-۷۰ (P=۰/۰۰۰، OR=۶/۱۳۴) و سن بیش از ۷۰ سال (P=۰/۰۰۰، OR=۱۰/۱۳۴) وضعیت هیدریشن نامناسب (P=۰/۰۰۰، OR=۳/۵۳۷)، پنج دوره شیمی‌درمانی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

(OR=۱/۵۳۷ ،P=۰/۰۰۰) شش دوره شیمی‌درمانی و بالاتر (OR=۳/۵۹۱ ،P=۰/۰۰۰) و بیماری دیابت (OR=٦/۲۷٦ ،P=۰/۰۰۰) شانس بروز آسیب حاد کلیوی را افزایش معنادار دادند اما سایر متغیرها ارتباط معنادار با آسیب حاد کلیه نداشتند (جدول ۷).

جدول ٤ : فراوانی آسیب حاد کلیوی به تفکیک وضعیت هیدراتاسیون بیماران

آسیب حاد کلیه	شاخص	فراوانی	وضعیت هیدراتاسیون		P
			هیدراته	دهیدراته	
دارد	تعداد	۱۹	۱۲	۷	۰/۰۰۳
	درصد	٪۱۰۰	٪۳٦/۸	٪٦۳/۲	
ندارد	تعداد	۷۱	٦٦	۵	
	درصد	٪۱۰۰	٪۹۳	٪۷	
کل	تعداد	۹۰	۷۸	۱۲	
	درصد	٪۱۰۰	٪۸٦/۷	٪۱۳/۳	

آزمون آماری: Fisher's exact test و Chi-square test، سطح معناداری (P<۰/۰۵)

جدول ۵ : فراوانی آسیب حاد کلیوی به تفکیک بیماری‌های زمینه‌ای

آسیب حاد کلیه	شاخص	فراوانی	بیماری‌های زمینه‌ای				P
			آنمی	گوارشی	عضلانی اسکلتی	دیابت	ندارد	
دارد	تعداد	۱۹	۲	۵	٤	۸	۰	۰/۰۰٤
	درصد	٪۱۰۰	٪۱۰/۵	٪۲٦/۳	٪۲۱/۱	٪٤۲/۱	۰	
ندارد	تعداد	۷۱	۱۲	۱۷	۱٦	۷	۱۹	
	درصد	٪۱۰۰	٪۱٦/۹	٪۲۳/۹	٪۲۲/۵	٪۹/۹	٪۲٦/۸	
کل	تعداد	۹۰	۱٤	۲۲	۲۰	۱۵	۱۹	
	درصد	٪۱۰۰	٪۱۵/٦	٪۲٤/٤	٪۲۲/۲	٪۱٦/۷	٪۲۱/۱	

آزمون آماری: Fisher's exact test و Chi-square test، سطح معناداری (P<۰/۰۵)

جدول ٦:فراوانی آسیب حاد کلیوی به تفکیک شاخص توده بدنی

آسیب حاد کلیه	شاخص	فراوانی	شاخص توده بدنی				P
			۱۸-۲۱	۲۲-۲۵	۲۵-۲۷	۲۷-۳۰	
دارد	تعداد	۱۹	۱۱	۷	۱	۰	۰/۷٦۹
	درصد	۱۰۰	٪۵۷/۹	٪۳٦/۸	٪۵/۳	۰	
ندارد	تعداد	۷۱	۳۱	۳۲	۵	۳	
	درصد	٪۱۰۰	٪٤۳/۷	٪٤۵/۱	٪۷	٪٤/۲	
کل	تعداد	۹۰	٤۲	۳۹	٦	۳	
	درصد	٪۱۰۰	٪٤٦/۷	٪٤۳/۳	٪٦/۷	٪۳/۳	

آزمون آماری: Fisher's exact test، سطح معناداری (P<۰/۰۵)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

جدول ۷: بررسی عوامل موثر بر آسیب حاد کلیه

متغیر	B	S.E.	P	(OR) Exp(B)	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای OR
جنس (مونث)	۱/٦۹۹	۰/۳۷۰	<۰/۰۱	۱/۲۸	۰/۹۸۹-۱/۳۷۱
سن (۷۰-٦۱ سال)	۲/۳۱٦	۰/۸۹۱	۰/۰۰۹	٦/۱۳٤	۱/۷٦۷-۹/۱۲۳
سن (بیش از ۷۰ سال)	۳/۳۹۰	۱/۰٤۳	۰/۰۰۱	۱۰/۱۳٤	۲۸/۰۵٦-۵/۳٤۹
وضعیت هیدریشن (نامناسب)	۱/۳۱٦	۲/۸۰۰	۰/۰۰۳	۳/۵۳۷	۵/۳۸۷-۲/۳٦۸
دوره درمان (۵ دوره)	۲/٦۷۱	۳/۷۸۱	<۰/۰۱	۱/۵۳۷	۲/۲۱۸-۰/۹٦۸
دوره درمان (٦ دوره و بیشتر)	۱۹/٦۱	۹۵۰۳/۲	<۰/۰۱	۳/۵۹۱	۷/٤۳٤-۲/٤۸۰
بیماری دیابت	۳/۰۰۹	۱/۱۱٦	۰/۰۰۷	٦/۲۷٦	۸/۷۲۰-۲/۲۷۵

آزمون آماری: Logistic Regression model، سطح معناداری (P<۰/۰۵)

بحث

در مطالعه Liu و همکاران در ۳٤۹ نفر از بیماران بالای ٦۰ سال، فراوانی بروز اسیب حاد کلیوی (۹/٤٦٪) ودر ۱۷۸ بیمار جوان‌تر، فراوانی آسیب حاد کلیوی ناشی از سیس پلاتین معادل ۳/۳۷٪ گزارش شد.[۲۷] که کمتر از میزان بروز آن در مطالعه ما است. در مطالعه Rahman و همکاران، در ۳۰٪ از بیماران دریافت کننده سیس پلاتین آسیب حاد کلیه ایجاد شد که کمی بالاتر از نتایج مطالعه حاضر است[۲۸] و در مطالعه van der Vorst و همکاران نیز، AKI در ۸۵ بیمار (٦۹٪) بیماران گزارش شد.[۲۹] که بسیار بیشتر از نتایج حاصل از مطالعه حاضر است. دلیل این گوناگونی را می‌توان به نحوه برآورد اسیب حاد کلیوی، جمعیت مورد بررسی، مدت پیگیری، نوع بدخیمی و مهمتر از همه دوزاژ و تعداد چرخه استفاده از دارو منتسب نمود. در مطالعه حاضر دوزاژ ۲٦۰ میلی‌گرم بر مترمربع و حداقل چهار دوره شیمی‌درمانی، یکی از دلایل اصلی بالا بودن بروز آسیب حاد کلیوی است. اما نقطه مشترک همه این مطالعات پیش گفت، با مطالعه حاضر در این است که، بروز آسیب حاد کلیوی با افزایش دوره شیمی درمان و افزایش سن و در افراد مسن‌تر از ٦۰ سال، به‌مراتب بیشتر می‌گردد که هم راستا با نتایج مطالعه حاصر است.

در مطالعه Kuriakose و همکاران[۳۰] و در مطالعه Zhu و همکاران[۳۱]، ۳٤٪-۲۵ از بیماران تحت درمان با سیس پلاتین تک دوز، دچار آسیب حاد کلیه (AKI) شدند ودرچند مطالعه دیگر نیز با پیشرفت چرخه، بروز و شدت سمیت کلیوی تجمعی افزایش نشان داد.[۳۲و۳۳] که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.

براساس مطالعات مختلف، میزان بروز ARF ناشی از این دارو، در بیمارانی که پیش و پس از دریافت آن، با سرم‌های وریدی به ویژه سرم نرمال سالین به خوبی هیدراته شده و برونده ادراری مناسبی پیش و پس از دریافت دارو داشته‌اند، کاهش چشمگیری می‌یابد، به طوری‌که در بعضی از این مطالعات که البته غیرکنترل شده بوده‌اند، میزان بروز ARF، به میزان صفر و یا نزدیک به صفر درصد رسیده است. همچنین توصیه شده است که برونده ادراری بیماران، پیش از تجویز سیسپلاتین، به میزان ۱۰۰ سیسی در ساعت رسانده شده باشد.[۳٦-۳٤] در بیمارانی که در سال‌های اولیه استفاده از این دارو، به طور کافی هیدراته نمی‌شدند، میزان بروز ARF بسیار بالا بوده و حدود ۵۰٪ از دریافت کنندگان، دچار این عارضه می‌شدند.[۳۷و۳۸]به عنوان مثال، در مطالعه Wittes و همکاران که از این دارو به همراه بلئومایسین، در درمان ۲۸ بیمار مبتلابه تومورهای سر و گردن استفاده کرده بودند و ضعیت هیدراته بودن بیماران کنترل نشده بود، ۱۳ نفر (٤۲/٤٦٪) دچار شواهد آسیب کلیوی ناشی از دارو شدند که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر است.[۳۸]

در مطالعه Mizuno سابقه دیابت ملیتوس و سابقه بیماری قلبی عروقی، عوامل خطر شناخته شده برای AKI شدید ناشی از سیس پلاتین بودونسبت شانس بیماران با سابقه دیابت و بیماری قلبی عروقی حتی بیشتر از دوز سیس پلاتین یا مرحله چهار سرطان بود.[۳۹]

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

در مطالعه Duan و همکاران هم، سابقه دیابت ملیتوس، فراوانی بروز آسیب حاد کلیوی ناشی از سیس پلاتین را افزایش داد که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد.[۴۰]

با این‌حال، کلیه‌های موش‌های دیابتی در برابر سمیت کلیوی سیس پلاتین، تحت تاثیر قرار نگرفتند. که احتمالا به دلیل هیپرفیلتراسیون اولیه کلیه در دیابت شیرین و کمبود انتقال فعال دارو در سلول‌های اپیتلیال لوله‌ای است، که می‌تواند تجمع سیس پلاتین را در پلاسما و کلیه‌ها کاهش دهد.[۴۱] که دلیل این تفاوت را ناشی از استرپتوزوتوسین در القای دیابت در موش‌ها می‌دانند. ولی مطالعات همگروهی روی بیماران مسن مبتلا به سرطان ریه نشان داد که فشارخون بالا، دیابت و بیماری ایسکمیک قلب ممکن است با کاهش مقاومت کلیوی به سیس پلاتین مرتبط باشد و به طور قابل توجهی میزان بروز را از ۱۴٪ به ۷۵٪ افزایش می‌دهد. تناقض بین آزمایشات حیوانی و مطالعات کوهورت بالینی این است که بیماران مسن در مطالعات کوهورت سابقه طولانی دیابت دارند که ممکن است به اندازه کافی طولانی باشد که تغییرات پاتولوژیک در کلیه‌ها ایجاد کند و پیری کلیه‌ها را تسریع کند. علاوه‌بر سن فیزیولوژیکی، نفرواسکلروزیس و اسکلروز شریانی داخل کلیوی توسط دیابت تسریع می‌شود.[۴۲و۴۳]

در مطالعه Ishitsuka و همکاران هنگامی که AKI در پایان دوره اول شیمی‌درمانی رخ داد، ۱۴/۷٪ از بیماران تحت کاهش دوز قرار گرفتند، ۱۳/۲٪ از بیماران به سایر رژیم‌های غیر سیس پلاتین تبدیل شدند و ۱۴/۷٪ از بیماران شیمی‌درمانی را در طول دوره شیمی‌درمانی بعدی متوقف کردند. شانس بقا پنج ساله در اکثر بیمارن کاهش معناداری پیدا کرد.[۴۴] در مطالعه حاضر پیگیری ۱۸ تا ۲۴ ماه بیماران نشان داد که ۲۱/۰۵٪ بیماران فوت کرده بودند.۱۵/۷۹٪ تغییر درمان داشتند. ۵/۲۶٪ نیاز به پیوند کلیه داشتند وموردی از ترک درمان نداشتیم. اختلاف نتایج موجود بین مطالعات عمدتا مرتبط با طیف بیماران انتخابی است. اما در بیماران ما به‌دلیل آنکه بیمارستان آیت الله خوانساری تنها مرکز دولتی سرطان در استان مرکزی و ارجاعی استان‌های همجوار است. عملا ترک درمان امکان پذیر نبوده است. همچنین دوزاژ ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع سیس پلاتین عموما در بیمارانی شروع شده بود که گزینه درمانی محدودی داشتند و امکان تغییر روش درمانی نیز محدود بود. اما در مجموع دوزاژ بالای سیس پلاتین (۲۶۰ میلی‌گرم در برابر ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم) نتایج متفاوتی در مطالعه حاضر ایجاد کرد.

GFR از حدود ۳۰ سالگی به طور پیوسته کاهش می‌یابد.[۴۵] میانگین کاهش سالانه GFR بین ۳۰ تا ۷۵ سالگی در افراد سالم تقریبا ۰/۷–۰/۹ میلی‌لیتر در دقیقه است.[۴۶] عموما اعتقاد بر این است که خطر سمیت کلیوی ناشی از سیس پلاتین در بیماران مسن مبتلا به نارسایی کلیوی بیشتر و جدی تر است. با این حال، متاآنالیز Duan نشان داد که خطر سمیت کلیوی در بیماران مسن با عملکرد کلیوی طبیعی بیشتر بود.[۴۰] نتایج با تحقیقات Latcha مطابقت داشت.[۴۷] چرا که پس از درمان سیس پلاتین، ۶۴٪ از بیماران مبتلا به CKD مرحله یک به مرحله دو یا بالاتر پیشرفت کردند. در مقابل، درصد بیمارانی که به CKD 2 و CKD 3 پیشرفت کردند به ترتیب ۳۳٪ و ۶٪ بود، احتمالا به این دلیل که دوز تجمعی کمتر سیس پلاتین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تمایل به کاهش دارد. هیچ یک از بیماران در مطالعات فوق الذکر به CKD پیشرفت نکردند یا نیاز به درمان دیالیز نداشتند.[۴۷و۴۸] تفاوت این مطالعات با مطالعه حاضر در دوزاژ بالای سیس پلاتین می‌باشد و احتمالا همین دوز بالا منجر به پیشرفت سریع تر بیماری، ابتلا بیشتر به بیماری مزمن کلیوی و رسیدن به مرحله آخر (End stage) در مطالعه حاضر بود.

سیس پلاتین، یک داروی شیمی درمانی قوی و ارزشمند است که برای درمان طیف وسیعی از بدخیمی‌ها از جمله: سرطان‌های سر و گردن، مثانه، سلول غیر کوچک ریه، مری، گردن رحم و سرطان‌های متاستاتیک پستان، بیضه و تخمدان به کار می‌رود.[۴۹–۵۱] اختلال عملکرد توبول‌های کلیه که باعث کاهش میزان تصفیه گلومرولی و نارسایی حاد و مزمن کلیه می‌گردد، یکی از عوارض استفاده از این دارو می‌باشد. شیوع این عارضه، در سال‌های اولیه استفاده از این دارو که آشنایی کمتری با آن وجود داشت، بسیار بالا و حدود ۵۰٪ گزارش شده است.[۵۲و۵۳] علیرغم شیوع نسبتا بالای نارسایی حاد کلیه، اثرات قوی ضد توموری دارو باعث شده است که استفاده از این دارو، محدود نگردیده و همچنان این دارو یکی از داروهای اصلی پروتکل‌های شیمی درمانی باشد.[۵۴و۵۵]

مکانیسم‌های متعددی در ایجاد آسیب کلیوی ناشی از سیس پلاتین موثر بوده‌اند که به طور اختصار شامل این موارد می‌باشد: آسیب مستقیم و انتخابی به سلول‌های اپیتلیال توبول پروگزیمال که

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

باعث نکروز و آپوپتوز آن می‌گردد، انقباض در عروق کوچک کلیه که باعث کاهش جریان خون کلیه می‌شود و افزایش بروز و آزادسازی سیتوکین‌های پیش التهابی از قبیل TNF آلفا، اینترلوکین، شش اینترفرون گاما و کاسپاز که در نهایت باعث انفیلتراسیون لکوسیت‌ها در بافت کلیه می‌گردند.[۵۸-۵۶]

یکی از خصوصیات نارسایی حاد کلیه (ARF) که در ۹۰٪ موارد دیده می‌شود، برگشت پذیربودن عملکرد کلیه است، با این وجود، متاسفانه ARF هایی که به‌دنبال تجویز سیس پلاتین ایجاد می‌گردد، معمولا برگشت ناپذیر بوده و لذا باعث بدترشدن پیش آگهی این بیماران می‌شود، از همین رو، شناخت عواملی که باعث ایجاد آسیب حاد کلیوی (AKI) در پیشگیری از بروز نارسایی حاد کلیه (ARF) اهمیت بسزایی دارد.[۵۹و۶۰]

این مطالعه از معدود مطالعاتی بود که دوز بالای سیس پلاتین را در حداقل چهار دوره شیمی‌درمانی بررسی کرد. همچنین پیکیری ۱۸تا ۲۴ ماهه بیماران از نقاط قوت مطالعه بود. اما عدم بررسی نوع بدخیمی، عدم اطلاع دقیق از بیماری‌های همراه، مدت ابتلا به بدخیمی و مرحله بدخیمی از محدودیت‌های مطالعه بود.

نتیجه گیری، تجویز سیس‌پلاتین با دوز بالای ۲۶۰ میلی‌گرم بر مترمربع در بیماران تحت شیمی‌درمانی، با نرخ قابل توجه ۱/۲۱٪ در بروز آسیب حاد کلیوی (AKI) همراه است. این مطالعه نشان داد که سمیت کلیوی ناشی از این دارو تنها یک عارضه زودگذر نیست، بلکه در بخش بزرگی از بیماران (بیش از ۲۶٪) به بیماری مزمن کلیوی (CKD) و در حدود ۵/۱۰٪ موارد به مرحله پایانی بیماری کلیوی (ESRD) منجر می‌شود. علاوه بر این، عواملی نظیر جنس مونث، سن بالای ۶۰ سال، وجود بیماری دیابت، وضعیت هیدراتاسیون نامناسب و افزایش تعداد دوره‌های درمان (به‌ویژه بیش از پنج دوره)، خطر بروز این آسیب‌ها را به‌طور معناداری افزایش می‌دهند. با توجه به نرخ مرگ‌ومیر ۲۱٪ و نیاز برخی بیماران به پیوند کلیه در پیگیری‌های بلندمدت، بازنگری در پروتکل‌های مراقبتی، کنترل دقیق عوامل خطر و استفاده از استراتژی‌های محافظت کلیوی در این بیماران ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری: مقاله حاصل از بخشی از پایان نامه تحت عنوان "شیوع و سیر بالینی آسیب حاد کلیه ناشی از سیس پلاتین در بیماران تحت شیمی‌درمانی مبتنی بر سیس پلاتین در بیماران بستری در بیمارستان آیت الله خوانساری" در مقطع پزشکی عمومی در گروه بیماری‌های داخلی در سال ۱۴۰۱ با کد ۶۹۲۳ و کد ۶۹۲۳ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اراک و واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی–درمانی امیرالمومنین (ع) اراک اجرا شده است.

References

1. KDIGO AKI Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2: 1–138
2. Kane-Gill, S. L., Meersch, M. & Bell, M. Biomarker-guided management of acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care.2020;* 26:556–562.
3. Bhagwanani, A., Carpenter, R. & Yusuf, A. Improving the management of acute kidney injury in a district general hospital: introduction of the DONUT bundle. *BMJ Qual. Improv. Rep*.2014: 2: u202650.w1235.
4. Biswas, A. et al. Identification of patients expected to benefit from electronic alerts for acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.2018:*13: 842–849.
5. Joslin, J. et al. Recognition and management of acute kidney injury in hospitalised patients can be partially improved with the use of a care bundle. *Clin. Med.2015:*15: 431–436.
6. Lachance, P. et al. Association between e-alert implementation for detection of acute kidney injury and outcomes: a systematic review. *Nephrol. Dial. Transplant.2017:* 32: 265–272.
7. Oh, G.S.; Kim, H.J.; Shen, A.; Lee, S.B.; Khadka, D.; Pandit, A.; So, H.S. Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies. *Electrolyte Blood Press*. 2014:*12:* 55–65.
8. Goldstein RS, Mayor GH (1983) Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sci*. 1983:32(7):685–90.
9. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C (1999) Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer*. 1999:83(6):866–869.
10. .Madias NE, Harrington JT (1978) Platinum nephrotoxicity. *Am J Med*. 1978:65(2):307–314.
11. Maxwell MH, Kleeman CR, Narins RG (1994) Maxwell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism, 5th edn. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 1994.
12. Schilsky RL, Anderson T (1979) Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med*. 1979:90(6):929–931.
13. Sutton RA, Walker VR, Halabe A, Swenerton K, Coppin CM (1991) Chronic hypomagnesemia caused by cisplatin: effect of calcitriol. *J Lab Clin Med*. 1991:117(1):40–43.
14. Goldstein RS, Mayor GH, Rosenbaum RW, Hook JB, Santiago JV, Bond JT (1982) Glucose intolerance following cis-platinum treatment in rats. *Toxicology*. 1982: 24(3–4):273–280.
15. Kim YK, Byun HS, Kim YH, Woo JS, Lee SH (1995) Effect of cisplatin on renal function in rabbits: mechanism of reduced glucose reabsorption. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995: 130(1):19–26.
16. Wangila GW, Nagothu KK, Steward R, 3rd, Bhatt R, Iyere PA, Willingham WM, Sorenson JR, Shah SV, Portilla D (2006)

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

17. Prevention of cisplatin-induced kidney epithelial cell apoptosis with a Cu superoxide dismutase-mimetic [copper2II(3,5-ditertiarybutylsalicylate)4(ethanol)4]. *Toxicol In Vitro*. 2006: 20(8):1300–1312.
18. Swainson CP, Colls BM, Fitzharris BM (1985) Cis-platinum and distal renal tubule toxicity. *N Z Med J*.1985*:* 98(779):375–378.
19. Safirstein R, Miller P, Dikman S, Lyman N, Shapiro C (1981) Cisplatin nephrotoxicity in rats: defect in papillary hypertonicity. *Am J Physiol*.1981: 241(2):F175–185.
20. Seguro AC, Shimizu MH, Kudo LH, dos Santos Rocha A (1989) Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol.* 1989:9(1):59–65.
21. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, Yang JP, Rudnick MR, Elfenbein IB, Narins RG. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1984: 101(1):41–44.
22. Rahman, M.; Shad, F.; Smith, M.C. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management. *Am. Fam. Physician*. 2012:*86:* 631–639.
23. George, B.; Joy, M.S.; Aleksunes, L.M. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018:243: 272–282.
24. Harrill, A.H.; Lin, H.; Tobacyk, J.; Seely, J.C. Mouse population-based evaluation of urinary protein and miRNA biomarker performance associated with cisplatin renal injury. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2018: 243: 237–247.
25. Shin, Y.J.; Kim, T.H.; Won, A.J.; Jung, J.Y.; Kwack, S.J.; Kacew, S.; Chung, K.H.; Lee, B.M.; Kim, H.S. Age-related differences in kidney injury biomarkers induced by cisplatin. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014:37: 1028–1039.
26. Crona D. J, Faso A , Nishijima T. F , McGraw, K. A, Galsky M. D, Milowsky M. I.A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *The oncologist*.2017:22(5): 609-619.
27. Kellum J. A, Sileanu F. E, Murugan R, Lucko N , Shaw A. D, Clermon G. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *Journal of the American Society of Nephrology*.2015:*26*(9): 2231-2238.
28. Liu, J. Q., Cai, G. Y., Wang, S. Y., Song, Y. H., Xia, Y. Y., Liang, S., Chen, X. M. The characteristics and risk factors for cisplatin-induced acute kidney injury in the elderly. *Therapeutics and Clinical Risk Management*.2018:14:1279-1285.
29. Rahman, M.; Shad, F.; Smith, M.C. Acute kidney injury: A guide to diagnosis and management. *Am. Fam. Physician*. 2012:86: 631–639.
30. van der Vorst, M. J., Neefjes, E. C., Toffoli, E. C., Oosterling-Jansen, J. E., Vergeer, M. R., Leemans, C. R., Verheul, H. M. Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC cancer*.2019:19: 1-10.
31. Kuriakose GC, Kurup MG. Evaluation of renoprotective effect of Aphanizomenon flos-aquae on cisplatin-induced renal dysfunction in rats. *Ren Fa*il. 2008:30(7): 717–25.
32. Zhu, X., Li, J., Tang, Y., Li, X., Xu, J., Jing, R., & Liu, T. Acute kidney injury after multiple cycles of cisplatin chemotherapy: A nomogram for risk assessment. *Kidney Blood Press Res*.2023:48: 485-94.
33. Kawai Y, Satoh T, Hibi D, Ohno Y, Kohda Y, Miura K, et al. The effect of antioxidant on development of fibrosis by cisplatin in rats. *J Pharmacol Sci*. 2009:111(4):433–9.
34. Motwani, S. S., McMahon, G. M., Humphreys, B. D., Partridge, A. H., Waikar, S. S., & Curhan, G. C. Development and validation of a risk prediction model for acute kidney injury after the first course of cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*.2018:36(7): 682-688.
35. Morgan, K. P., Buie, L. W., & Savage, S. W. The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *Annals of Pharmacotherapy*.2012:46(2): 276-281.
36. Crona, D. J., Faso, A., Nishijima, T. F., McGraw, K. A., Galsky, M. D., & Milowsky, M. I. (2017). A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *The oncologist*.2017:22(5): 609-619.
37. Beladi Mousavi SS, Hossainzadeh M, Khanzadeh A, Hayati F, Beladi Mousavi M, Zeraati A, et al. Protective Effect of Forced Hydration with Isotonic Saline, Potassium Chloride and Magnesium Sulfate on Cisplatin Nephrotoxicity: An Initial Evaluation. *Asia Pac. J. Med. Toxicol.* 2013: 2(4):136-9.
38. Fennell, D. A., Summers, Y., Cadranel, J., Benepal, T., Christoph, D. C., Lal, R., Ferry, D. Cisplatin in the modern era: The backbone of first-line chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Cancer treatment reviews*.2016:44: 42-50.
39. Ali, R., Aouida, M., Alhaj Sulaiman, A., Madhusudan, S., & Ramotar, D. (2022). Can cisplatin therapy be improved? Pathways that can be targeted. *International Journal of Molecular Sciences*.2022:23(13): 7241.
40. Mizuno T, Ishikawa K, Sato W, et al. The risk factors of severe acute kidney injury induced by cisplatin. *Oncology*.2013: 85: 364–369.
41. Duan, Z., Cai, G., Li, J., & Chen, X. (2020). Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people. *Ther Adv Med Oncol*. 2020:12: 1758835920923430.
42. da Silva Faria MC, Santos NA, Carvalho Rodrigues MA, et al. Effect of diabetes on biodistribution, nephrotoxicity and antitumor activity of cisplatin in mice. *Chem Biol Interact.* 2015: 229: 119–131.
43. Takazakura E, Sawabu N, Handa A, et al. Intrarenal vascular changes with age and disease. *Kidney Int.* 1972: 2: 224–230.
44. Ullah, M. M., & Basile, D. P. Role of renal hypoxia in the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease. In. *Seminars in nephrology.* 2019: 39: 6, : 567-580.
45. Ishitsuka R, Miyazaki J, Ichioka D, et al. Impact of acute kidney injury defined by CTCAE v4.0 during first course of cisplatin-based chemotherapy on treatment outcomes in advanced urothelial cancer patients. *Clin Exp Nephrol*. 2017:21: 732–740.
46. Valentijn, F. A., Falke, L. L., Nguyen, T. Q., & Goldschmeding, R. Cellular senescence in the aging and diseased kidney. *Journal of cell communication and signaling*.2018:12: 69-82.
47. Glassock RJ, Rule AD. Aging and the kidneys: anatomy, physiology and consequences for defining chronic kidney disease. *Nephron*. 2016: 134: 25–29.
48. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, et al. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016:11: 1173–1179.
49. Wen, J., Zeng, M., Shu, Y., Guo, D., Sun, Y., Guo, Z., ... & Zhang, W. Aging increases the susceptibility of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Age*. 2015:37: 1-13.
50. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAiL. *J Clin Oncol.* 2009: 27(8):1227-34.
51. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010: 21(9): 1804-9.
52. Reed E. Cisplatin and platinum analogs. In: DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS (eds.) Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 419.
53. Tang, C., Livingston, M. J., Safirstein, R., & Dong, Z. Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nature Reviews Nephrology*. 2023:19(1): 53-72.
54. Casanova, A. G., Hernández-Sánchez, M. T., López-Hernández, F. J., Martínez-Salgado, C., Prieto, M., Vicente-Vicente, L., & Morales, A. I. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of clinically tested protectants of cisplatin nephrotoxicity. *European journal of clinical pharmacology*.2020:*76*: 23-33.
55. Tsutsui, H., Shimokawa, T., Miura, T., Takama, M., Nishinaka, T., Terada, T., Yukimura, T. Inhibition of α2C-adrenoceptors ameliorates cisplatin-induced acute renal failure in rats. *European Journal of Pharmacology*.2018:838: 113-119.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

56. Saleh, R. M., Awadin, W. F., Elseady, Y. Y., & Waheish, F. E. Renal and cardiovascular damage induced by cisplatin in rats. *Life Sci J*. 2014:11(2): 191-203.
57. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 2007:74(3): 477-87.
58. Filipski K, Loops WJ, Verweij J, Sparreboom A. Interaction of cisplatin with human organic cation transporter OCT2. C*lin Pharmacol Ther*. 2008:83(Suppl 1): S17.
59. Koepsell, H. Organic cation transporters in health and disease. *Pharmacological reviews*.2020:72(1): 253-319.
60. Beladi-Mousavi SS, Alemzadeh-Ansari MJ, Alemzadeh-Ansari MH, Beladi-Mousavi M. Long-term survival of patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis: a multicenter study in Iran. *Iran J Kidney Dis*. 2012:6(6): 452-6.
61. Driessen, C. M., Uijen, M. J., van der Graaf, W. T., van Opstal, C. C., Kaanders, J. H., Nijenhuis, T., van Herpen, C. M. (2016). Degree of nephrotoxicity after intermediate-or high-dose cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *Head & neck*. 2016:38(S1): E1575-E1581.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2025; Vol. 83, No. 7: 515-526 Original Article

The prevalence and clinical course of cisplatin-induced acute kidney injury patients undergoing cisplatin-based chemotherapy

Mohammad Mehdi Khatib Shahidi M.D.[1]
Ali Sadoogh Abbasian M.D.[1*]
Maliheh Safari Ph.D.[2]

1- Department of Nephrology, Clinical Research Development Unit of Amiralmomnin Hospital, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2- Department of Biostatistics, Clinical Research Development Unit of Amiralmomnin Hospital, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

[*]Corresponding author: Department of Nephrology, Clinical Research Development Unit of Amiralmomnin Hospital, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
Tel: +98-86-34173601
E-mail: alisadoogh@yahoo.com

Abstract

Received: 10 Aug. 2025 Revised: 17 Aug. 2025 Accepted: 16 Sep. 2025 Available online: 23 Sep. 2025

Background: Cisplatin is one of the most effective chemotherapy agents; however, its nephrotoxicity remains the primary dose-limiting factor. This study aimed to determine the prevalence and clinical course of acute kidney injury (AKI) in patients receiving high-dose cisplatin therapy.

Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted at Ayatollah Khansari Hospital in Arak, based on clinical records of hospitalized patients from March 2021 to June 2022. Patients who received at least four cycles of cisplatin-based chemotherapy at a dose of 260 mg/m² were included. Data were extracted from the Hospital Information System (HIS) and physical records. Ninety eligible cases were selected via random sampling. Data were summarized using descriptive statistics.

Results: Regarding gender distribution, 54.4% were female (n=49) and 45.6% were male (n=41). The relative frequency of cisplatin-induced AKI was 21.11%. Overall, 26.32% of patients developed chronic kidney disease (CKD), 10.53% reached end-stage renal disease (ESRD), and only 11.42% recovered. An 18 to 24-month follow-up revealed a mortality rate of 21.05%, while 15.79% required treatment modification, and 5.26% needed kidney transplantation. No treatment discontinuation was observed. Logistic regression analysis identified female gender, age 61-70, age >70, poor hydration status, five or more chemotherapy cycles, and diabetes mellitus as significant risk factors for AKI.

Conclusion: High-dose cisplatin is associated with a high risk of permanent renal damage. Given the low recovery rate and the potential for progression to chronic renal failure, careful monitoring of risk factors and rigorous hydration management are vital for these patients.

Keywords: acute kidney injury, chemotherapy, cisplatin.

Copyright © 2025 Khatib Shahidi et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-09-28]