

# Çocukluk Çağı Akut Lösemi ve Hodgkin-Dışı Lenfoma Hastalarında Sistatin-C'nin Nefrotoksisiteyi Değerlendirmedeki Önemi

Ekrem ÜNAL<sup>1</sup>, Ümran ÇALIŞKAN<sup>2</sup>, Yavuz KÖKSAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Konya, TÜRKİYE

## ÖZET

Kanserli çocuklarda böbrek işlevlerini doğru olarak yansıtacak ve basit bir şekilde uygulanabilecek yöntem arayışı sürmektedir. Kliniğimizde takip ve tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi (AML), akut miyeloid lösemi (AML) ve Hodgkin-dışı lenfoma (HDL) hastalarında tedavileri süresince nefrotoksisite sıklığı ve sistatin-C ile nefrotoksisite arasındaki ilişki araştırıldı. Yaşları 1,5 ile 16 yaş arasında değişen (ortanca yaş, 10 yıl) toplam 27 hastanın tedavi sürelerince üç ayrı zamanda serum üre, kreatinin, sistatin-C değerleri ve boya göre hesaplanmış kreatinin klerensleri kaydedildi. Hastaların 20'si erkek (%74), 7'si kız (%26) idi. Çalışmaya kabul edilen hastaların 13'ü ALL (%48.1), 8'i AML (%29.6) ve 6'sı HDL (%22.3) idi. Sistatin C değerlerinin ortalaması sırasıyla  $0.77\pm 0.3$  mg/l,  $0.86\pm 0.55$  mg/l ve  $0.81\pm 0.3$  mg/l olarak bulundu. Tedavini ilerleyen dönemlerdeki serum üre, sistatin-C ve kreatinin klerens değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı. Çalışmaya kabul edilen hastalarda kullanılan ilaçlar ile ciddi böbrek bozukluğu görülmedi. Sistatin-C glomerüler filtrasyon hızını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir. Bundan dolayı özellikle idrar toplamasında sorun olan çocuk hastalarda glomerüler filtrasyon hızının iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı kanserleri, Kemoterapi, Nefrotoksisite, Sistatin-C

## ABSTRACT

### The Importance of Cystatin-C for Predicting Nephrotoxicity in Children with Acute Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma

Determination of renal function in patients with childhood cancer by a simple and accurate test is crucial. The aim of this study is to determine the incidence of nephrotoxicity in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) and evaluate the importance of serum cystatin-C for an early predictor of impairment of renal function. 27 patients (ages varied from 1.5 to 16 years, median age 10 year-old) were enrolled to this study. Serum urea, creatinine, cystatin-C concentrations and calculated creatinine clearances of the patients were determined during the treatment. Twenty (74%) of patients were male and seven (26%) were female. The frequencies of the diagnosis for ALL, AML and NHL were 13 (48.1%), 8 (29.6%) and 6 (22.3%), respectively. The mean values of cystatin C during the treatment were  $0.77\pm 0.3$  mg/l,  $0.86\pm 0.5$  mg/l and  $0.81\pm 0.3$  mg/l, respectively. The values of urea, cystatin-C, and creatinine clearance did not differ statistically by duration of the treatment. We did not observe any renal impairment in our study group by the treatment. Cystatin-C has high values of sensitivity and specificity to predict the glomerular filtration rate. Therefore cystatin C might be useful for determination glomerular filtration rate in children with cancer; especially who have difficulties in collecting 24-hours urine sample.

**Key Words:** Childhood cancers, Chemotherapy, Nephrotoxicity, Cystatin-C

## GİRİŞ

Güncel tanı ve tedavi yaklaşımları sayesinde çocukluk çağı kanserine yakalanan hastalarının yaşam sürelerinin uzaması ve kanserden iyileşme olasılığının artması ile birlikte, dikkatler tedavilerinde yer alan kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri üzerine yoğunlaşmaya başlanmıştır.

Kemoterapilerin uygulanması sırasında gelişen akut toksitelerin çocuklar tarafından erişkinlere göre daha iyi tolere edilmelerine karşın, büyüme ve gelişmelerini henüz tamamlamamış olmalarından dolayı değişik sistemler üzerinde ortaya çıkabilecek geç yan etkiler çocuklar için daha büyük bir risk oluşturmaktadır. Bu yan etkilerin giderilmesi veya azaltılması amacıyla uygulama sırasında bazı önlemler alınmaktadır. Bununla birlikte aylar, hatta yıllarca devam eden tedaviler süresince kullanılan ilaçların toplam dozlarına paralel olarak gelişebilecek toksisite riski de artışı göstermektedir.<sup>1-3</sup>

Modern tedavi protokolleri ve ilaç seviyelerinin takibi sonucu akut böbrek zedelenmesi azalmasına rağmen uzun dönemde nefrotoksisite akıldan çıkarılmamalıdır. Serum kreatinin ve kreatinin klerensi böbrek fonksiyonlarının takibinde kullanılmaktadır.

Serum kreatinin değeri renal yetersizlikte sınırlı bilgi vermektedir. İnulin klerensi 50 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına inmedikçe yani böbrek rezervlerinin yaklaşık yarısından fazlası kaybedilmedikçe serum kreatinin seviyesinde yükselme olmaz.<sup>4,5</sup>

Kreatinin klerensinin hesaplanması, serum kreatinine göre daha fazla bilgi sağlamasına rağmen, özellikle tuvalet eğitimini tamamlamamış hastalarda zamanlı idrar toplanması, hacim ölçülmesi, idrarda kreatinin çalışılması gibi birçok zorluklara neden olmaktadır. Ayrıca, kanserli çocuklarda azalmış besin alımı, kaşeksi, azalmış fiziksel aktivite, kortikosteroidlere bağlı miyopati ve eklem ampütasyonu sonucu kreatinin asıl kaynağı olan kas yapıların azalması nedeniyle serum kreatinin seviyesi, böbrek fonksiyonlarını doğru yansıtamayabilir.<sup>4,6</sup>

Sistatin-C sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin grubuna ait bir inhibitördür. Molekül ağırlığı 13 kd olup 120 aminoasitten oluşan tek bir polipeptit zincirine sahiptir. Sistatin-C tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızla yapılmakta ve vücuttan atılımı sadece glomerüler filtrasyon yolu ile olduğu, yaş ve vücut ağırlığı ile değişmediği bilinmektedir.

Son zamanlarda serum düzeylerinin glomerüler filtrasyon hızını tahmin etmede kreatinin düzeylerinden daha başarılı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>6,7</sup> Günümüzde daha çok bu amaca hizmet etmektedir. Sistatin-C, kanserli hastalarda da böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılmıştır.<sup>8,9</sup>

Kliniğimizde tanı alan ve tedavi gören ALL, AML ve HDL hastalarında tedavileri süresince nefrotoksisite sıklığı ve nefrotoksisitenin erken dönemde serum sistatin-C artışı ile belirlenmesinin mümkün olup olmayacağını araştırılmayı planladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 01 Şubat 2006 - 28 Şubat 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Pediatrik Onkoloji Bilim Dallarında tanı alan ve tedavi edilen ALL, AML ve HDL hastaları kabul edildi. Bilinen böbrek hastalığı olan, son bir hafta içinde ciddi beslenme bozukluğu, ishal, aşırı kan kaybı gibi hipovolemik bulguları olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı. Hastane Etik Kurulundan onay alındıktan sonra hastaların ebeveynlerinden yazılı izin alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tedavileri boyunca 3 ayrı zamanda serum üre, kreatinin, Sistatin-C değerleri kaydedildi ve Schwartz ve arkadaşlarının<sup>10</sup> formülüyle kreatinin klerensi hesaplandı. Birinci değerlendirme zamanı; lösemi hastaları için hücum tedavisi başlangıcı, HDL hastaları için ise tedavi öncesi olarak kabul edilirken, ikinci değerlendirme için lösemi hastalarında; konsolidasyon tedavisi başlangıcı, HDL hastaları için ise BFM-95 tedavi protokolüne göre AA, BB, CC kürleri sonrasında kabul edilirken, üçüncü değerlendirme için; lösemi hastalarında idame tedavisi başlangıcı, HDL hastalarında ise BFM-95 tedavi protokolüne göre ikinci AA, BB, CC kürleri sonrası kabul edildi. Serum üre, kreatinin değerleri hastanemiz Biyokimya merkez laboratuvarında Beckman-Coulter marka Synchron ELX-20 (Boulevard, USA) model otomatik analizöründe ölçüldü. Sistatin-C ölçümleri için her hastadan 2 cc venöz kan örneği kuru tüpe alındı, 1500 ppm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum sistatin-C düzeyleri N-Latex cystatin-C kit kullanılarak BN-Pro-Spect (Dade Behring) otomatik analizör ile nefelometrik yöntemle kantitatif olarak ölçüldü.

Yaşa göre serum üre, kreatinin ve kreatinin klerensi normal değerleri için Nicholsan ve Pesce'nin<sup>11</sup> Plazma sistatin-C değerlerinin yaşa göre dağılımı için Harmoinen ve arkadaşlarının<sup>12</sup> bildirdiği referanslar kullanıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kişisel bilgisayarda SPSS 10.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Değerlendirmelerde Students t testi, Mann-Whitney U testi, Paired t testi, ki kare testi ve Fisher-Exact testi kullanıldı.  $p < 0.05$  önemli istatistiksel fark olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Bu çalışmaya yaşları 1.5 ile 16 yaş arasında değişen (ortanca yaş, 10 yıl) toplam 27 hasta dâhil edildi. Hastaların 20'si (%74) erkek, 7'si (%26) kız idi. Hastaların tanıları ise ALL 13 (%48.1), AML 8 (%29.6) ve HDL 6 (%22.3) idi. Çalışmaya kabul edilen hastalardan bir tanesi indüksiyon tedavisi sırasında hiperlökositoz ve beyin kanaması nedeniyle kaybedildi. Konsolidasyon tedavisi başlangıcında bir hasta ise beyin kanaması nedeniyle, bir hasta Steven Johnson sendromu, febril nötropeni nedeniyle, bir hasta ise graft versus host hastalığı nedeniyle kaybedildi.

Çalışmaya katılan hastaların serum üre, kreatinin, sistatin-C ve kreatinin klerensler değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Sistatin C değerlerinin ortalaması sırasıyla  $0.77 \pm 0.3$  mg/l,  $0.86 \pm 0.55$  mg/l ve  $0.81 \pm 0.3$  mg/l olarak bulundu. Serum Sistatin-C düzeyleri ile cinsiyet, yaş ve hastalık tanısı arasında ilişki saptanmadı. Birinci değerlendirme zamanında 27 hastanın 19'unda (%70.4) üre değerlerinde, 27 hastanın 2'sinde (%7.4) sistatin-C değerlerinde yükseklik saptanırken, 27 hastanın 3'ünde (%11.1) indüksiyon tedavisi başlangıcında kreatinin klerensi değerlerinde düşüklük saptandı. İkinci değerlendirme zamanında ise 26 hastanın 9'unda (%34.6) üre değeri, 4'ünde (%15.4) sistatin-C değeri yüksek iken 3'ünde (%11.5) kreatinin klerensi değeri düştü. Üçüncü değerlendirme sırasında 22 hastanın 9'unda (%41) üre, 2'sinde (%9.1) sistatin-C değerlerinde yüksek bulunurken, kreatinin klerensi bakılan 22 hastanın 1'inde (%4.5) kreatinin klerensi değeri düşük bulundu. Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü değerlendirme sırasında tespit edilen üre, kreatinin klerensi, sistatin-C değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Hastaların birinci, ikinci, üçüncü değerlendirmelerde kreatinin ortalaması sırasıyla  $0.55 \pm 0.19$  mg/dl,  $0.61 \pm 0.94$  mg/dl ve  $0.45 \pm 0.17$  mg/dl idi. İkinci ve üçüncü değerlendirme arasında kreatinin değerleri arasında anlamlı azalma tespit edildi ( $p = 0.003$ ).

Hastaların serum kreatinin klerensi değerine göre sistatin-C değerleri: birinci değerlendirmede kreatinin klerensi değeri normal olan 24 hastanın serum sistatin-C değerleri  $0.75 \pm 0.26$  mg/l iken, düşük olan 3 hastanın serum sistatin-C değerleri  $1.35 \pm 0.78$  mg/l idi ve aradaki fark anlamlı bulundu ( $p = 0.008$ ). İkinci değerlendirmede ise kreatinin klerensi normal olan 23 hastanın serum sistatin-C değerleri  $0.75 \pm 0.36$  mg/l iken, düşük olan 3 hastanın serum sistatin-C değerleri  $1.72 \pm 1.03$  mg/l idi ve aradaki fark anlamlıydı ( $p = 0.002$ ). Üçüncü değerlendirmede kreatinin klerensi normal olan 22 hastanın serum sistatin-C değerleri  $0.76 \pm 0.2$  mg/l iken, normal olan 1 hastanın serum sistatin-C değeri ise 1.8 mg/l idi.

Kreatinin klerensine göre serum sistatin-C düzeylerinin duyarlık değeri tedavi süresince %91 ile %100, özgüllük %50 ile %100, pozitif tanımlama oranı %66.6 ile %100, negatif tanımlama oranı %0 ile %50, doğruluk oranı %92.3 ile %96.2 arasında değişiyordu (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Birçok ilaçlar tarafından meydana gelen nefrotoksite, günümüzde önemi giderek artan bir sorundur. Nefrotoksisitenin erken tespit edilmesi, bu bozukluğa neden olan ajanın kesilmesi veya doz ayarlanmasına gidildiği zaman geri dönüşümlü olmasından dolayı çok önemlidir.<sup>4</sup>

Kanser hastalarında görülen nefrotoksite hastalığın kendisiyle ilişkili veya iyatrojenik olabilir. Multipl myeloma veya renal hücreli kanserde olduğu gibi böbrek fonksiyon bozukluğu patofizyolojik olayın bir parçası olabilir. İleri evre prostat veya serviks kanseri olguları postrenal obstruksiyonla ilişkili bozukluklar için yüksek riske sahiptirler. İleri evrede olan bazı kanser olgularında görülebilen hiperkalsemi böbrek fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Yüksek kanser yükü olan olgularda kemoterapi sonucu hücre yıkımıyla ilişkili tümör lizis sendromu da böbrek yetmezliğine yol açabilir. Bununla beraber sepsis ile ilişkili hipotansiyon ve nefrotoksik anti-mikrobiyal ajanların kullanımını böbrek bozukluğuna katkıda bulunur.<sup>4</sup>

**Tablo 1.** Hastaların üre, kreatinin, kreatininin klerensisi ve sistatin-C değerleri

TANI	Tamamı				2. örnekleme zamanı				3. örnekleme zamanı			
	Üre (mg/dl)	Kr (mg/dl)	Kr klerensisi (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Sistatin-C (mg/dl)	Üre (mg/dl)	Kr (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Kr klerensisi (mg/dl)	Sistatin-C (mg/dl)	Üre (mg/dl)	Kr (ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )	Kr klerensisi (mg/dl)	Sistatin-C (mg/dl)
AML	32	0.8	158	1.05	12	0.9	141	0.7	13	0.9	141	0.70
AML	21	0.4	165	1.09	9	0.1	660	0.48	17	0.3	223	0.72
AML	12	1	74.25	1.47	12	0.4	185.63	0.70	13	0.2	371	0.30
AML	30	0.9	136	0.75	14	0.5	246	0.47	16	0.7	176	0.97
AML	32	1.8	51.9	2.08								
AML	22	0.5	167.5	0.46	147	5.1	16	2.8				
AML	17	0.4	103.12	0.84	136	0.3	137.5	1.89				
AML	27	0.4	141.63	1.25	13	0.2	266	0.72	20	0.3	177.8	0.78
ALL	24	0.4	144.35	0.67	11	0.4	144.3	0.68	12	0.3	184.3	0.78
ALL	21	0.4	165	0.41	10	0.2	330	0.57	16	0.4	165	0.74
ALL	27	0.4	129.25	1.38	18	0.3	174	0.64	15	0.2	264	0.44
ALL	39	0.8	153.13	0.73	21	0.7	176	0.71	21	0.7	177	0.77
ALL	20	0.5	154	0.81	27	0.4	192.5	0.98	32	0.6	128	0.86
ALL	25	0.4	115.5	0.61	12	0.3	140	0.81	10	0.4	115	0.67
ALL	34	0.7	82.5	0.52	26	0.4	144.37	0.48	22	0.4	144.37	0.68
ALL	15	0.5	101.2	0.57	58	0.9	56	1.65				
ALL	17	0.3	177.8	0.54	7	0.4	126.5	0.73	7	0.4	126.5	0.93
ALL	26	0.4	123.75	0.57	17	0.3	165	0.54	17	0.3	165	0.63
ALL	24	0.8	96.25	0.98	16	0.3	260	0.34	19	0.5	155.1	0.78
ALL	17	0.9	82.5	0.93	16	0.4	185.62	0.74	19	0.5	148.5	0.77
ALL	18	0.5	146.3	0.32	13	0.3	247	0.57	12	0.4	185.6	0.58
HDL	20	0.5	162.8	0.98	3	0.5	162.8	0.65	12	0.4	203	0.75
HDL	13	0.5	150.7	0.66	17	0.5	149.6	0.82	23	0.4	185.6	0.91
HDL	18	0.5	145.2	0.65	10	0.4	181.5	0.98	18	0.3	135	0.90
HDL	31	0.5	163.9	0.73	60	1	94	1.74	8	0.5	163.9	0.78
HDL	31	0.5	157	0.72	21	0.5	157	0.58	46	0.6	132.9	1.34
HDL	25	0.6	87	0.51	17	0.3	174	0.62	35	0.6	87	1.8

Kr: kreatinin

**Tablo 2.** Serum sistatin C düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tanımlama ile doğruluk oranları

	<b>Duyarlılık</b> (%)	<b>Özgüllük</b> (%)	<b>PTO</b> (%)	<b>NTO</b> (%)	<b>DO</b> (%)
1. Değerlendirme	100	50	66.6	0	96.2
2. Değerlendirme	91	66.6	95.4	50	92.3
3. Değerlendirme	95.4	100	100	50	95.6

PTO: Pozitif tanımlama oranı; NTO: Negatif tanımlama oranı; DO: Doğruluk oranı

Sistatin-C' nin kanserli hastalarda glomerüler filtrasyon hızını gösterebilme yeteneği hakkında bir birinden farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Bardi ve arkadaşları<sup>8</sup> sistatin-C'nin kanserli çocuklarda glomerüler fonksiyonları göstermede uygun bir belirteç olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada 92 kemoterapi uygulanan hasta, 108 kanserden iyileşmiş olgu ve herhangi hastalığı olmayan 40 sağlıklı çocuk ve kronik böbrek yetmezliği olan 18 hastada olmak üzere toplam 258 çocukta serum sistatin-C, kreatinin, kreatinin klerensi araştırılmıştır. Sisplatin, ifosfamid ve çoklu ilaç kemoterapileri sonrasında serum sistatin-C düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada çok az miktarda serum gerekmesi, idrar toplamaya gerek olmaması, kolay ve ucuz ölçülebilmesi nedeniyle kanserli çocuklarda glomerüler fonksiyonları göstermede serum sistatin-C'nin kullanışlı olduğu tespit edilmiştir.

Güncel bir çalışmada Lankisch ve arkadaşları<sup>9</sup> hasta grubunda kreatinin klerensine göre serum sistatin-C düzeylerinin tanısal değerleri incelemiştir. Sonuç olarak kanserli çocuk hastalarda özellikle de zamanlı idrar toplamanın zor olduğu 3 yaşında küçük olgularda serum sistatin-C düzeyinin glomerüler filtrasyon hızını göstermede iyi bir gösterge olduğu vurgulanmıştır.

Lankisch ve arkadaşlarının<sup>9</sup> çalışmasından böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için serum kreatinin, sistatin-C ölçümü ve kreatinin klerensi hesaplanması bir kez yapılmıştır, farklı olarak bizim çalışmamızda hastalarımızdan böbrek fonksiyonlarını değerlendirmesi kemoterapinin üç ayrı zamanında ölçüldü. Bizim hastalarımızın %48'i ALL idi ve yaş dağılımı benzerdi ve bulgularımız bu çalışmayla uyumlu idi.

Krawczuk-Rybak ve arkadaşlarının<sup>13</sup> bulgularına paralel olarak bizim çalışmamızda da AML, ALL ve HDL hastalarında tedavi için kullanılan kombine ilaçların böbrek hasarıyla ilişkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda lösemi hastaları idame sonu ve tedavi bittikten sonrasında izlenmediği için uzun dönemde böbrek hasarının olup olmadığını göstermekte yetersizdir. Bizim çalışmamızda serum sistatin-C düzeyinin glomerüler filtrasyonu göstermedeki etkinliği primer olarak hedeflendiği için serum sistatin-C düzeyine etki edebilecek diğer ek-faktörler araştırılmamıştır.

Serum sistatin-C düzeyine etki edebilecek bir faktör ise glukokortikoid kullanımıdır. Böbrek nakli yapılan ve kortikosteroid kullanan hastalarda, nakil yapılmayan ama böbrek yetmezliği olanlara kıyasla daha yüksek serum sistatin-C değerlerinin tespit edilmesinden yola çıkarak Risch ve Huber<sup>14</sup> glukokortikoid kullanımının serum sistatin-C düzeyinde artışa neden olduğunu bildirmiştir. Kreatinin klerensi 20 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalarda 500 mg metil prednisolon kullanımının serum sistatin-C düzeyinde 2.1 mg/l'lik bir artışa neden olduğunu bildirmiştir. Çalışma grubumuzdaki tüm hastalara steroid tedavisi uygulanmasına rağmen tedaviyle beraber bu çalışmada bildirilen artış saptanmamıştır.

Sonuç olarak, çocukluk çağı ALL, AML, HDL tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ciddi böbrek bozukluğu görülmedi. Sistatin-C glomerüler filtrasyon hızını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahiptir. Bundan dolayı özellikle idrar toplamasında sorun olan çocuk hastalarda glomerüler filtrasyon hızının iyi bir göstergesi olabilir. Kanserli hastalarda serum sistatin-C düzeyine etki edebilecek diğer faktörler için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General principles of chemotherapy. in: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Pizzo PA, Poplack DG (eds).5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 2006: 290-396.
2. Bhatia S, Blatt J, Meadows. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Pizzo PA, Poplack DG (eds).5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 2006: 1490-1514.
3. Koksall Y, Yavuz G, Ekim M, et al. Çocuklarda sispaltin ve karbopaltin'e bağlı nefrotoksisite sıklığı ve bunu etkileyen faktörler.. UHOD 11: 171-177, 2001.
4. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. Incidence, prevention and management. Drug Saf 24: 19-38, 2001.
5. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 38: 1933-1953, 1992.
6. Filler G, Witt I, Priem F, et al. Are cystatin C and  $\beta$ 2 microglobulin better marker than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? Clin Chem 43: 1077-1078, 1997.
7. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR- history, indications, and future research. Clin Biochem 38: 1-8, 2005.
8. Bardi E, Bobok I, Olah AV, et al. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. Pediatr Nephrol 19: 1145-1147, 2004.
9. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, et al. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. Pediatr Blood Cancer 46: 767-772, 2006.
10. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. Pediatr Clin North Am 34: 571-590, 1987.
11. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. in: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB(eds). 17th ed. Philadelphia, WB Saunders. 2006: 2396-2427.
12. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. Pediatr Nephrol 15: 105-108, 2000.
13. Krawczuk-Rybak M, Kuzmicz M, Wysocka J. Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. Pediatr Nephrol 20: 782-785. 2005
14. Risch L, Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. Clinica Chimica Acta 320: 133-134, 2002.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Ekrem ÜNAL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

38039 KAYSERİ

TÜRKİYE

Tel: (+90.352) 437 49 01

E-mail: drekremunal@yahoo.com.tr