

*Opšti pregledi /
General reviews*

UTICAJ CISPLATINA NA FUNKCIJU
BUBREGA: MEHANIZMI DEJISTVA,
DIJAGNOSTIKA I STRATEGIJA ZA
PREVENCIJU

THE INFLUENCE OF CISPLATIN ON THE
RENAL FUNCTION: MECHANISM OF
ACTION, DIAGNOSIS AND STRATEGY FOR
PREVENTION

Correspondence to:

dr **Marija Živković Radojević**, MD,
PhD student
Janka Veselinovića 82,
34000 Kragujevac
phone: +381-65/83-84-450
e-mail: makizivkovicmarija@gmail.com

¹ Marija Živković Radojević, ² Marina Marković,
² Aleksandar Dagović

¹ Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

² Klinički centar Kragujevac, Centar za onkologiju i radiologiju,
odeljenje hemioterapije

Ključne reči

cisplatin, akutno oštećenje bubrega,
mehanizam, dijagnoza, prevencija

Key words

cisplatin, acute kidney damage,
mechanism, diagnosis, prevention

Sažetak

Cisplatin predstavlja jedan od najčešće primenjivanih i najefikasnijih antineoplastičnih lekova koji se koristi u lečenju solidnih tumora testisa, glave i vrata, ovarijalnog, cervikalnog i karcinoma pluća. Njegovu primenu često ograničavaju neželjeni efekti od strane gastrointestinalnog trakta, ototoksičnost, nefrotoksičnost, neurotoksičnost i mijelosupresija. Akutno oštećenje bubrega indukovano cisplatinom karakteriše smanjenje tubulske reapsorbicije, porast vaskularne rezistencije u mikrovaskulaturi bubrega, porast koncentracije kreatinina i uree u serumu, dizbalans elektrolita, porast klirensa kreatinina i uree, smanjena mogućnost koncentrisanja urina, smanjenje jačine glomerulske filtracije, kao i drugih parametara. Rutinskim analizama ne može se dijagnostikovati oštećenje bubrega u najranijoj fazi jer klirens kreatinina malo zavisi od ozbiljnosti oštećenja. Ranim prepoznavanjem faktora rizika i primenom nefroprotektivnih procedura, moguće je smanjiti obim oštećenja bubrega i poboljšati rezultate onkološkog lečenja.

UVOD

Cisplatin predstavlja jedan od najčešće primenjivanih i najefikasnijih antineoplastičnih lekova koji se koristi u lečenju solidnih tumora testisa, glave i vrata, ovarijalnog, cervikalnog i karcinoma pluća ⁽¹⁾. Njegovu primenu često ograničavaju neželjeni efekti od strane gastrointestinalnog trakta, ototoksičnost, nefrotoksičnost, neurotoksičnost i mijelosupresija. Zbog toga se kod 25-30% pacijenata lek mora isključiti ⁽²⁾. Čak 28%-42% pacijenata razvije akutno oštećenje bubrega indukovano cisplatinom (CI-AOB) od čega je 42% ireverzibilno ^(1, 3-7).

Najvažniji faktori rizika za nastanak CI-AOB su ženski pol, starost preko 65 godina, nefrotski sindrom, hipoalbuminemija, opstruktivna stanja, postojeća bolest bubrega, nefrotoksični lekovi, hipertenzija, ishemijska bolest srca, dijabetes melitus, prethodna izloženost, individualne razlike u farmakokinetici leka, toksičnost cisplatina, genetske osobenosti i drugo ⁽⁸⁻¹²⁾. Visoka doza, duža upotreba preko 40mg/m² cisplatina dnevno mogu da izazovu CI-AOB i u

odsustvu faktora rizika ^(8,9). U tom slučaju, produžava se trajanje hospitalizacije, skuplje je lečenje, povećava se mortalitet i morbiditet kao i učestalost komplikacija ⁽¹⁰⁾. To je važno i sa finansijskog aspekta.

Cisplatin oštećuje mikrovaskulaturu bubrega i snažno smanjuje vijabilnost glomerula i tubula ^(8,13). Nakon 48-72h, na proksimalnim tubulima (PT) javlja se gubitak mikrovila i promene u broju i veličini lizozoma ^(7,14). Visoka koncentracija cisplatina u renalnom korteksu može izazvati akutnu tubulsku nekrozu i oštećenje glomerula ^(11,15). Cisplatin se akumulira u epitelu S3 segmenta PT, potom u distalnim tubulima (DT) i u S1 segmentu PT ^(7,16). Tu stupa u interakciju sa sulfahidrilnim jedinjenjima, povećava fragilnost membrane i smanjuje nivo intracelularnog glutationa ⁽¹⁷⁾. Cisplatin se filtrira i ekskretuje u glomerulima, dok manji deo se sekretuje. Nema podataka o tubularnoj reapsorbiciji. Oko 80% doze leka se ekskretuje za 24 časa ⁽⁷⁾.

Diskretna oštećenja se teže otkrivaju zbog velike funkcionalne rezerve bubrega ⁽¹⁸⁾. Nastanak AOB potenciraju

apoptoza, inflamacija, oksidativni stres (OS), aktivacija mitogen aktivirane protein kinaze (*mitogen-activated protein kinase*-MAPK), poremećena funkcija mitohondrija i stimulacija fibrogeneze (6).

Nekroza velikog broja nefrona može se manifestirati elektrolitnim disbalansom (17). Oštećenje PT dovodi do hiponatremije, oštećenje DT do hipomagnezije, a oštećenje sabirnog kanalića uzrokuje nastanak nefrogenog dijabetes insipidusa (7,8). Najčešće su hipomagnezija (60-90%), hipokalcemija (89%), hipofosfatemija (57%) i hipokaliemija (95%) (17).

Preuzimanje cisplatina u bubregu vrši se sa bazolateralne strane, pa je ona podložnija oštećenju nego apikalna strana. Preuzimanje je posredovano organskim katjonskim transporterima (*organic cation transporters*-OCTs) (1). Ulaskom cisplatina u ćeliju, remeti se regulacija p53 signalnog puta, nuklearni faktor 2 (Nrf2) posredovani odgovor na OS, funkcija mitohondrija, mTOR (*mammalian target of rapamycin*) i MAPK signalizacija (19). Od postojeće tri izoforme OCTs, OCT2 najviše povećava osetljivost tubula na cisplatin. Cimetidin smanjuje preuzimanje cisplatina preko OCTs u PT, pa može smanjiti nivo CI-AOB (1). Organski anjon transporter 5 (*organic anion transporter 5*-OAT5) je eksprimiran samo u PT bubrega, ekskretuje se putem urina i može biti biomarker CI-AOB.

Cisplatin smanjuje nivo antioksidanata i oštećuje ćeliju slobodnim radikalima (SR) (22,23). Oksidativni stres direktno izaziva oštećenje glomerula i ishemiju bubrega, a indirektno pomaže nastanku hipertenzije i ateroskleroze (22). Cisplatin se unutar ćelije vezuje za glutation, glutation peroksidazu, katalazu, superoksid dizmutazu, metioninom ili cisteinom bogate proteine i izaziva porast tiobarbiturat kiselinski-reaktivnih supstanci (*thiobarbituric acid-reactive substances*-TBARS) (24,25,26). Proizvodnja superoksidnog anjona je najviša nakon 72h od ordiniranja leka, što je povezano sa povećanom ekspresijom gena gp91 (*phox*) i p47 (*phox*), koji predstavljaju subjedinicu nikotinamid adenin dinukleotid fosfat vodonik- (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen*-NADPH) oksidaze (27). Čistač SR, dimetil-tiourea (DMT), smanjuje nivo SR, povećava nivo interleukina (IL)-6, antiapoptotske i antioksidativne gene faktora tumorske nekroze (*tumor necrosis factor*-TNF)- α , Bax i c-fos (28).

In vivo je utvrđeno da aminoguanidin inhibira azot monoksid sintetazu (NOS) i ublažava oštećenje bubrega (16). Produkti pojačane oksidacije proteina (*advanced oxidation protein products*-AOPP) su produkti proteina koji sadrže ukrštene veze ditirozina (*dityrosine-containing cross-linked protein products*) koji mogu biti markeri oksidacije proteina kod CI-AOB (23). Rizik za CI-AOB povećava genetski polimorfizam renalnog citohroma C450 enzimskog sistema, delujući putem smanjenja metabolizma i renalne ekskrecije (8). Cisplatin pomaže nastanak inflamacije u intersticijumu bubrega. Može indukovati hroničnu intersticijumsku fibrozu sa tendencijom za nastanak ireverzibilnog oštećenja bubrega (29). Cisplatin se vezuje za DNA unutar ćelije i gradi veze u samim lancima i između njih, onemogućava sintezu DNA i dovodi do smrti brzodelećih ćelija, a posebno tumorskih

(9,23,30). Zatim nastaje fragmentacija DNA, povećanje ekspresije p53, TNF α i IL-6 (26). Toksični efekti po DNA mogu biti umanjeni aktivacijom puta nukleotidnog oporavka ekscizijom (*nucleotide excision repair*) i negativnom mutacijom p53 (9).

Oštećenje mitohondrija zauzima značajno mesto u pokretanju apoptoze i nastanku AOB (31). Karakteriše se smanjenjem ADP-indukovanim preuzimanjem kiseonika (*adenosine diphosphate (ADP)-induced oxygen consumption*), odnosa respiratorne kontrole, odnosa ADP i kiseonika, sinteze adenzin trifosfata (ATP), retencijom kalcijuma, smanjenjem nivoa glutaciona, aktivnosti respiratornog kompleksa I, akonitaze, katalaze i glutation peroksidaze. Povećana je produkcija vodonik peroksida, malondialdehida i 3-nitrotirozin proteinskog sadržaja. Utvrđeno je da C-fikocianin prevenira oštećenje mitohondrija nakon primene cisplatina kod miša (32).

Unutrašnji putevi za pokretanje apoptoze su vezani za poremećaj funkcije mitohondrija. Oksidativni stres izaziva aktivaciju grupe proapoptotskih Bcl-2, Bax i Bak proteina koji iniciraju povećanje permeabilnosti membrane i isticanje ćelijskog sadržaja. Nakon izlaganja ćelija cisplatinu, Bax protein se translocira u unutrašnjost mitohondrije i aktivira kaspazu 9 i pokreće mitohondrijalni put apoptoze (31). Blokada Bax proteina, kada je eksprimiran Bcl-2, smanjuje ili potpuno onemogućava oštećenje mitohondrija i apoptozu, što je potvrđeno na životinjama kod kojih postoji genetska delecija Bax proteina. Na unutrašnjoj membrani mitohondrija miša, u epitelu tubula, postoje regije sa sniženom aktivnošću enzima citohrom c oksidaze (COX). Što može ukazati na ozbiljno oštećenje ćelija tubula (33). Glavni spoljašnji putevi za pokretanje apoptoze na membrani epitela PT su TNF α , TNF α receptor 1 i 2 i Fas receptor (1,13).

Pifitrin-a, N-acetil-cistein (NAC), DMT, glutamin, farmakološki inhibitori p53 blokiraju apoptozu, smanjuju produkciju SR i aktivaciju p53 (34,35,36). Fosforilacija p53 je najviše izražena 30 minuta nakon davanja leka, posle sledi plato faza, dok akumulacija cisplatina u PT počinje u toku prvih 24h (36). Proteomskim analizama je potvrđeno da su u urinu miševa nakon primene cisplatina zastupljeni fetuin-A, nestin, hamartin i T-kininogen koji mogu ukazati na CI-AOB (37). Proteini čvrstih veza (*tight junction*), okcludin i kladudin-2, njihova ekspresija i lokalizacija na PT, potenciraju oštećenje ćelija putem OS (27).

Ghayyoomi i saradnici tvrde da je nivo OS u PT više izražen na muškim eksperimentalnim jedinakama miševa. Međutim, L-arginin može delovati nefroprotektivno kod muških jedinki, pa nastaju manja oštećenja nego kod ženki (16). Noroozi i saradnici su uvrđili da intenzivna fizička aktivnost kod mužijaka utiče na sniženje SR. Razlog za veći intenzitet oštećenja kod ženki može biti niža telesna masa ženki, uticaj polnih hormona i povećana osetljivost renin-angiotenzin sistema (RAS) (30). Sa druge strane, testosteron deluje vazodilatatorno na aferentnu arteriolu preko androgenih receptora i NOS. Rostami i saradnici, su ukazali da mala doza testosterona deluje nefroprotektivno kod mužijaka miševa, dok velika doza deluje suprotno (38).

Xu i saradnici su *in vivo* utvrdili da blokada nekroptotskog put-receptor-interagujućeg proteina 1 (*necroptotic pathway-receptor-interacting protein 1* - RIP1), RIP3 ili mešanog roda kinaze domenu- sličanog proteina (*mixed lineage kinase domain-like protein*-MLKL) smanjuje oštećenje PT u miševa nakon ordiniranja cisplatina (39).

Aktivnost Na⁺/K⁺-ATP-aze može biti blokirana vezivanjem cisplatina za rezidue cisteina. Potvrđena je direktna interakcija cisplatina sa izolovanom C45 petljom koja izgrađuje veliki deo Na⁺/K⁺-ATP-aze, što je potencijalna meta cisplatina i važna tačka nefrotoksičnosti (40).

U patogenezi CI-AOB značajnu ulogu ima familija ciklin-zavisnih kinaza (cdk) i regulatornih proteina ciklina, koji su zaduženi za regulaciju i prelazak iz G2 faze u M fazu ćelijskog ciklusa. Ovaj proces blokiraju INK4 i CIP/KIP familija inhibitora cdk. Fosfatidilinozitol-3 kinaza (PI3K)/Act (protein kinaza B) kontroliše ćelijsku proliferaciju, rast, preživljavanje motilitet i degradaciju proteina p53. Na kulturi ćelija je utvrđeno da porast Act utiče na aktiviranje PI3K/Act puta. U prisustvu specifičnog inhibitora PI3K, vortmanina, redukovana je aktivnost kaspaze 3. Apigenin može delovati nefroprotektivno, ali nije u potpunosti rasvetljen mehanizam dejstva (35). Proteomske analize *in vivo* i *in vitro* studija su pokazale da su pruvat kinaza izozim izoforma M2 (PKM2) i eukariotski faktor prevođenja i elongacije 1 γ (*eukaryotic translation elongation factor 1 gamma* -EF-1 γ) biomarkeri CI-AOB. PKM2 je glikolitički enzim čija je uloga da obezbedi energiju ćeliji za ćelijski rast i proliferaciju, dok se EF-1 γ nalazi u plazmi i značajan je za biosintezu, a njegova koncentracija u kondicioniranom medijumu je dozna zavisna. Njihova koncentracija korelira sa apoptozom (18).

Dijagnoza

CI-AOB karakteriše smanjenje tubulske reapsorpcije, porast vaskularne rezistencije u mikrovaskulaturi bubrega, porast koncentracije kreatinina i uree u serumu, dizbalans elektrolita, porast klirensa kreatinina i uree, smanjena mogućnost koncentrisanja urina, smanjenje jačine glomerulske filtracije (JGF), kao i drugih parametara(7). CI-AOB se može manifestovati glikozurijom, hematurijom, proteinurijom, aminoacidurijom, porastom koncentracije neutrofilne želatinaze povezane sa lipokalinom u urinu (*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin*-NGAL), koncentracije cistatina C u serumu i urinu, molekula oštećenja bubrega 1 (*kidney injury molecule-1* - KIM-1), IL-18 i TNF α , metabolita trikarbonskog ciklusa, β -2 makroglobulina (β 2-M), N-acetil- β -D-glukoaminidaze (NAG), α 1-glikoproteina, leukocita i epitela tubula u urinu (3,7,15,41,42). Rutinskim analizama ne može se dijagnostikovati oštećenje u najranijoj fazi jer klirens kreatinina malo zavisi od težine CI-AOB (18,43).

Osetljivi biomarkeri kao što su klirens inulina, KIM-1, tkivni inhibitor metaloproteinaze (*tissue inhibitor of metalloproteinase*-TIMP)-1, NGAL, NAG, β 2-M, urinarni klusterin i cistatin C treba da nađu svoje mesto u rutinskoj dijagnostici CI-AOB. Istraživanja sprovedena na animalnim modelima ili ćelijskim linijama, nisu analogna humanim modelima (7, 18). Promene nivoa NGAL, NAG, KIM-1 i cistatin C mogu ukazati na evoluciju oštećenja bubrega (44,45, 46).

Health and Environmental Sciences Institute (HESI) Biomarkers Nephrotoxicity Working Group preporučuje uvođenje novih biomarkera kao što su a-glutation-S-transferaza (a-GST), m-GST, klusterin i bubrežni papilarni antigen-1 (*renal papillary antigen 1* - RPA 1), koji su relevantni u ranoj fazi, do 48 h od ordiniranja cisplatina (14).

Nađeno je da koncentracija glutamil aminopeptidaze može korelirati sa obimom CI-AOB (47). Gama glutamil transpeptidaza (GT) služi kao marker za oštećenje jetre. Tog enzima u jetri, ali i u proksimalnom tubulima bubrega. Visoka koncentracija γ GT može ukazati na postojanje akutnog bubrežnog oštećenja. Takođe, utvrđeno je da visoka koncentracija γ GT može povećati rezistenciju tumora na cisplatin (48).

Patohistološki pregled tkiva bubrega predstavlja zlatni standard za dijagnostikovanje AOB (49). Nakon 72h, na S3 segmentu PT najpre se uočavaju inflamacija, vakuolizacija i regeneracija. U prve dve nedelje primene leka zastupljene su degenerativne i regenerativne promene, dok postepen oporavak počinje nakon druge nedelje (17,26,44). U lumenu tubula prisutan je ćelijski debris kao i uvećanje intersticijuma. Prisustvo hijalinih odlivaka, tubulske dilatacije i degeneracije ukazuju na nastanak progresivnog oštećenja ćelija tubula. Ispitivanjem trodimenzionalne morfologije pomoću multifotonskog mikroskopa, utvrđeno je da su u početku glomeruli manje pogođeni, ali da dugotrajan tretman cisplatinom smanjuje broj kockastih ćelija u kapsuli glomerula što utiče na smanjenje JGF (50).

Nematbakhsh i saradnici su utvrdili da se težina mišijeg bubrežnog tkiva povećava sa napredovanjem CI-AOB (51). Rouse i saradnici tvrde da patohistološki nalazi dobro koreliraju sa standardnim neinvazivnim biomarkerima i kada preparate analizira više patologa(52, 53). Za razliku od Rousa, Wadey i saradnici tvrde da urinarni biomarkeri aGST, klusterin, KIM-1, osteopontin (OPN) i β 2-M imaju manju senzitivnost u odnosu na imunohistohemijske markere za praćenje CI-AOB, a da KIM-1 i OPN imaju najvišu prediktivnu vrednost (49).

Integritet epitelnih ćelija bubrega zavisi i od njihovog okruženja. Uporedo sa napredovanjem oštećenja, smanjuje se volumen PT (54). Rane, diskretne, promene nastale zbog CI-AOB se mogu dijagnostikovati radiološkim metodama (55). U tom slučaju, tumačenje rezultata nije lako jer je potrebno uključiti iskusne stručnjake, koji se bave ovom problematikom, a sve dijagnostičke metode moraju biti visoko sofisticirane.

Snažan renalni protok i visoka moć tubulske reapsorpcije potenciraju osetljivost bubrega na cisplatin (8,56). Tome doprinose još i hipoksična sredina, brz metabolizam, formiranje toksičnih metabolita i međuprodukata metabolizma i SR (8). Bubrež je glavni ekskretorni organ za većinu lekova, pa je zbog toga često pogođen (56).

Cisplatin u kombinaciji sa gemcitabinom i bleomicinom može izazvati trombotičnu mikroangiopatiju. Probenecid utiče na smanjenje ekskrecije cisplatina, pa se ne preporučuje kombinovanje sa cisplatinom. Tiazidni diuretici smanjuju koncentraciju magnezijuma i povećavaju nefrotoksičnost. Cetuximab potencira izlučivanje magnezijuma

putem urina, pa je potrebna povećana opreznost ako se kombinuje sa cisplatinom. Amfotericin i aminoglikozide ne treba davati uporedo sa cisplatinom (15). Ukoliko se kontrastna sredstva ordiniraju do nedelju dana pre cisplatina, značajno se povećava incidenca CI-AOB (57).

Strategija za prevenciju

Sa renoprotektivnim procedurama treba početi dan pre početka ordiniranja cisplatina obezbeđivanjem adekvatnog volumena i diureze od 3-4 l dnevno. Kod pacijenata koji su u riziku za nastanak AOB, sa JGF između 10 ml/min i 50 ml/min, dozu leka treba smanjiti na 75% planirane, a kod pacijenata sa JGF ispod 10 ml/min na 50% planirane doze (15). Potrebno je sprovesti kontinuirani monitoring elektrolita i vršiti nadoknadu kalcijuma (17). CI-AOB se može delimično umanjiti frakcionisanjem doze, davanjem leka putem spore infuzije, upotrebom manitola, amifosfatina, tiosulfata, NAC, teofilina, glicina, suplementacijom magnezijuma (5,41,58,59). Nefrotoksičnost može biti redukovana blokadom metaboličkih puteva γ GT i cysteine-S-conjugate β -lyase (1,11).

Smanjenje nivoa OS ublažava oštećenje PT. Upravo je ovaj mehanizam glavna tačka dejstva mnogih agenasa koji se koriste u cilju protekcije bubrega. U skladu sa preporukama *Food and Drug Administration* (FDA), amifostin se može koristiti za nefroprotekciju (15). Na ovaj način deluje i

resveratrol (24). U ranijim radovima je publikovano da glutamin dat pre ordiniranja cisplatina utiče na povećanje renalnog glutaciona 24h nakon davanja leka i smanjuje lipidnu peroksidaciju 7 dana posle (36). Patohistološki i radionuklidnim metodama potvrđeno je da timol i karvakrol kod miševa nakon upotrebe cisplatina deluju antiinflamatorno, antioksidativno i antiapoptotski (60, 61). Oksidativni stres se može smanjiti primenom difenil joda, inhibitora NADPH oksidaza, L-karnitina i tetrahidrokurkumina (27,62, 63). Rasouljan i saradnici tvrde da ordiniranje pojedinačne šestočasovne doze 80% kiseonika miševima kada se daje 48h pre cisplatina smanjuje nivo CI-AOB. Efekat najviše zavisi od dužine primene kiseonika pre ordiniranja cisplatina (62, 63).

Zaključak

Cisplatin izaziva akutno oštećenje bubrega kod velikog broja pacijenta. Ranim prepoznavanjem faktora rizika i primenom nefroprotektivnih procedura, moguće je smanjiti obim oštećenja bubrega i poboljšati rezultate onkološkog lečenja. Iz ovih razloga, važno je edukovati lekare kliničare kako bi se nastanak akutnog oštećenja bubrega prepoznao u najranijoj fazi.

Tabela 1. Kriterijumi *Kidney Injury Network* za rano otkrivanje akutnog oštećenja bubrega izazvanog primenom cisplatina (3):

I faza	Povećanje serumskog kreatinina za 26,5 μ mol/l ili bar 50% u odnosu na početnu vrednost ili diureza manja od 0,5 ml/kg/h za 6 h u toku 48 sati.
II faza	Povećanje serumskog kreatinina za 100% u odnosu na početnu vrednost ili diureza manja od 0,5 ml/kg/h za 12 sati.
III faza	Povećanje serumskog kreatinina tri puta u odnosu na početnu vrednost ili 354 μ mol/l ili potreba potpore bubrežne funkcije ili anurija najmanje 12 časova.

Abstract

Cisplatin is one of the most efficient antineoplastic drugs used in the treatment of solid tumors, testicular, head and neck, ovarian, cervical and lung cancer. It's use is often limited by the side effects on the gastrointestinal tract, ototoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity and myelosuppression. Acute kidney damage induced by cisplatin is characterized by a reduction in tubular reabsorption, increase in vascular resistance in the microvasculature of the kidney, increased levels of creatinine and urea in serum, electrolyte imbalance, increase of creatinine clearance and urea, reduced ability to concentrate urine, reduction of glomerular filtration rate, and other parameters. Diagnosis of the kidney damage can not be made at an early stage because the clearance of creatinine little depends on the severity of the damage. By an early identification of risk factors and applying nephroprotective procedures, it is possible to reduce the extent of kidney damage and improve the results of oncological treatment.

LITERATURA

1. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008;73(9):994-1007.
2. Kim HJ, Park DJ, Kim JH, Jeong EY, Jung MH, Kim TH et al. Glutamine protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing cisplatin accumulation. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):117-26.
3. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S, Shahi F, Mirzania M. Urine ratio of neutrophil gelatinase-associated lipocalin to creatinine as a marker for early detection of cisplatin-associated nephrotoxicity. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(4):306-10.
4. Maghsoudi O, Mirjalili SH, Dolatabadi M, Joshaghani MF, Zarea M, Yahaghi E et al. Investigations of renal function using the level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin associated with single-dose of cisplatin during chemotherapy. *Diagn Pathol*. 2015;10:98.
5. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M et al. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One*. 2014;9(7):e101902.
6. Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):346-54.
7. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci*. 2007;334(2):115-24.
8. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1713-21.
9. Liu HE, Bai KJ, Hsieh YC, Yu MC, Lee CN, Chang JH et al. Multiple analytical approaches demonstrate a complex relationship of genetic and nongenetic factors with cisplatin- and carboplatin-induced nephrotoxicity in lung-cancer patients. *Biomed Res Int*. 2014;2014:937429.
10. Petrović D. Maligne bolesti i oštećenje bubrega u kliničkoj praksi. Petrović D. Ed. *Kragujevac: Fakultet medicinskih nauka*; 2015.
11. Prasaja Y, Sutandyo N, Andrajati R. Incidence of cisplatin-induced nephrotoxicity and associated factors among cancer patients in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(3):1117-22.
12. Mousavi SS, Zadeh MH, Shahbazian H, Khanzadeh A, Hayati F, Ghorbani A et al. The protective effect of theophylline in cisplatin nephrotoxicity. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(2):333-7.
13. Krüger K, Thomale J, Stojanović N, Osmak M, Henninger C, Bormann S et al. Platinum-induced kidney damage: Unraveling the DNA damage response (DDR) of renal tubular epithelial and glomerular endothelial cells following platinum injury. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1853(3):685-98.
14. Gautier JC, Riefke B, Walter J, Kurth P, Mylecraine L, Guilpin V et al. Evaluation of novel biomarkers of nephrotoxicity in two strains of rat treated with Cisplatin. *Toxicol Pathol*. 2010;38(6):943-56.
15. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):450-62.
16. Ghayyoomi M, Soltani N, Nematbakhsh M, Moslemi F, Talebi A, Shirdavani S et al. The effect of an specific inducible NO synthase inhibitor, S-methylisothiourea hemisulfate on cisplatin-induced nephrotoxicity; gender-related differences. *Adv Biomed Res*. 2015;4:130.
17. Arunkumar PA, Viswanatha GL, Radheshyam N, Mukund H, Belliyappa MS. Science behind cisplatin-induced nephrotoxicity in humans: a clinical study. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(8):640-4.
18. Kim SY, Sohn SJ, Won AJ, Kim HS, Moon A. Identification of noninvasive biomarkers for nephrotoxicity using HK-2 human kidney epithelial cells. *Toxicol Sci* 2014;140(2):247-58.
19. Wilmes A, Bielow C, Ranninger C, Bellwon P, Aschauer L, Limonciel A et al. Mechanism of cisplatin proximal tubule toxicity revealed by integrating transcriptomics, proteomics, metabolomics and biokinetics. *Toxicol In Vitro*. 2014. pii: S0887-2333(14)00195-7.
20. Bulacio RP, Torres AM. Time course of organic anion transporter 5 (Oat5) urinary excretion in rats treated with cisplatin: a novel urinary biomarker for early detection of drug-induced nephrotoxicity. *Arch Toxicol*. 2015;89(8):1359-69.
21. Bulacio RP, Anzai N, Ouchi M, Torres AM. Organic Anion Transporter 5 (Oat5) Urinary Excretion Is a Specific Biomarker of Kidney Injury: Evaluation of Urinary Excretion of Exosomal Oat5 after N-Acetylcysteine Prevention of Cisplatin Induced Nephrotoxicity. *Chem Res Toxicol*. 2015;28(8):1595-602.
22. Nasri H. Cisplatin and renal injury; current concepts. *J Renal Inj Prev*. 2013;2(3):89-90.
23. Kimoto Y, Sugiyama A, Nishinohara M, Asano A, Masuda A, Ochi T et al. Expressions of protein oxidation markers, dityrosine and advanced oxidation protein products in Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Vet Med Sci*. 2011;73(3):403-7.
24. Osman AM, Telity SA, Damanhour ZA, Al-Harthy SE, Al-Kreathy HM, Ramadan WS et al. Chemosensitizing and nephroprotective effect of resveratrol in cisplatin-treated animals. *Cancer Cell Int*. 2015;15:6.
25. Hagar H, Medany AE, Salam R, Medany GE, Nayal OA. Betaine supplementation mitigates cisplatin-induced nephrotoxicity by abrogation of oxidative/nitrosative stress and suppression of inflammation and apoptosis in rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67(2):133-41.
26. Yousef MI, Hussien HM. Cisplatin-induced renal toxicity via tumor necrosis factor- α , interleukin 6, tumor suppressor P53, DNA damage, xanthine oxidase, histological changes, oxidative stress and nitric oxide in rats: protective effect of ginseng. *Food Chem Toxicol*. 2015;78:17-25.
27. Trujillo J, Molina-Jijón E, Medina-Campos ON, Rodríguez-Muñoz R, Reyes JL, Barrera D et al. Superoxide anion production and expression of gp91(phox) and p47(phox) are increased in glomeruli and proximal tubules of cisplatin-treated rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2015;29(4):149-56.
28. Mitazaki S, Hashimoto M, Matsuhashi Y, Honma S, Suto M, Kato N et al. Interleukin-6 modulates oxidative stress produced during the development of cisplatin nephrotoxicity. *Life Sci*. 2013;92(12):694-700.
29. Sánchez-González PD, López-Hernández FJ, López-Novoa JM, Morales AI. An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. *Crit Rev Toxicol*. 2011;41(10):803-21.
30. Noroozi J, Zeynali F, Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Talebi A. Nonpreventive Role of Aerobic Exercise Against Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Female Rats. *Int J Prev Med*. 2015;6:58.
31. Liu X, Huang Z, Zou X, Yang Y, Qiu Y, Wen Y. Panax notoginseng saponins attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity via inhibiting the mitochondrial pathway of apoptosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):8391-400.
32. Fernández-Rojas B, Rodríguez-Rangel DS, Granados-Castro LF, Negrette-Guzmán M, León-Contreras JC, Hernández-Pando R et al. C-phycocyanin prevents cisplatin-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Mol Cell Biochem*. 2015;406(1-2):183-97.
33. Zsengellér ZK, Ellezian L, Brown D, Horváth B, Mukhopadhyay P, Kalyanaraman B et al. Cisplatin nephrotoxicity involves mitochondrial injury with impaired tubular mitochondrial enzyme activity. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(7):521-9.
34. Ju SM, Pae HO, Kim WS, Kang DG, Lee HS, Jeon BH. Role of reactive oxygen species in p53 activation during cisplatin-induced apoptosis of rat mesangial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(8):1135-41.
35. Ju SM, Kang JG, Bae JS, Pae HO, Lyu YS, Jeon BH. The Flavonoid Apigenin Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity through Reduction of p53 Activation and Promotion of PI3K/Akt Pathway in Human Renal Proximal Tubular Epithelial Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:186436.
36. Kim HJ, Park DJ, Kim JH, Jeong EY, Jung MH, Kim TH et al. Glutamine protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing cisplatin accumulation. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(1):117-26.
37. Zhang W, Zhang L, Chen YX, Xie YY, Zou YF, Zhang MJ et al. Identification of nestin as a urinary biomarker for acute kidney injury. *Am J Nephrol*. 2014;39(2):110-21.
38. Rostami B, Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Talebi A, Sharifi MR, Moslemi F et al. Effect of testosterone on Cisplatin-induced nephrotoxicity in surgically castrated rats. *Nephrourol Mon* 2014;6(5):e21546.
39. Xu Y, Ma H, Shao J, Wu J, Zhou L, Zhang Z et al. A Role for Tubular Necroptosis in Cisplatin-Induced AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(11):2647-58.
40. Kubala M, Geleticova J, Huliciak M, Zatloukalova M, Vacek J, Sebela M. Na(+)/K(+) ATPase inhibition by cisplatin and consequences for cisplatin nephrotoxicity. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014;158(2):194-200.

41. Ghorbani A, Omidvar B, Parsi A. Protective effect of selenium on cisplatin induced nephrotoxicity: A double-blind controlled randomized clinical trial. *J Nephrothol.* 2013;2(2):129-34.
42. Mijuskovic M, Stanojevic I, Milovic N, Cerovic S, Petrovic D, Jovanovic D et al. Urinary KIM-1 and AQP-1 in patients with clear renal cell carcinoma: a potential non-invasive biomarkers. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73 (3): 266-272.
43. Dahal A, Bellows BK, Sonpavde G, Tantravahi SK, Choueiri TK, Galsky MD et al. Incidence of Severe Nephrotoxicity With Cisplatin Based on RenalFunction Eligibility Criteria: Indirect Comparison Meta-analysis. *Am J Clin Oncol.* 2014. [Epub ahead of print]
44. McDuffie JE, Ma JY, Sablad M, Sonec M, Varacallo L, Loudon C et al. Time course of renal proximal tubule injury, reversal, and related biomarker changes in rats following cisplatin administration. *Int J Toxicol.* 2013;32(4):251-60.
45. Sinha V, Vence LM, Salahudeen AK. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J Investig Med.* 2013;61(3):564-8.
46. Oc MA, Demir H, Cekmen MB, Isgoren S, Gorur GD, Bilgili U. Correlation of Cystatin-C and radionuclidic measurement method of glomerular filtration rate in patients with lung cancer receiving cisplatin treatment. *Ren Fail.* 2014;36(7):1043-50.
47. Montoro-Molina S, Quesada A, Zafra-Ruiz PV, O'Valle F, Vargas F, de Gracia Mdel C et al. Immunological detection of glutamyl aminopeptidase in urine samples from cisplatin-treated rats. *Proteomics Clin Appl.* 2015;9(5-6):630-5.
48. Fliedl L, Wieser M, Manhart G, Gerstl MP, Khan A, Grillari J et al. Controversial role of gamma-glutamyl transferase activity in cisplatin nephrotoxicity. *ALTEX.* 2014;31(3):269-78.
49. Wadey RM, Pinches MG, Jones HB, Riccardi D, Price SA. Tissue expression and correlation of a panel of urinary biomarkers following cisplatin-induced kidney injury. *Toxicol Pathol.* 2014;42(3):591-602.
50. Ashrafi F, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A, Hosseini SM, Ashrafi M. Vacuolization, dilatation, hyaline cast, debris or degeneration: which one is the most correlated item to score the kidney damage pathologically in Cisplatin induced nephrotoxicity model? *Nephrourol Mon.* 2013;5(4):918-20.
51. Nematbakhsh M, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, Pezeshki Z, Eshraghi F et al. A model for prediction of cisplatin induced nephrotoxicity by kidney weight in experimental rats. *J Res Med Sci.* 2013;18(5):370-3.
52. Rouse R, Min M, Francke S, Mog S, Zhang J, Shea K et al. Impact of Pathologists and Evaluation Methods on Performance Assessment of the Kidney Injury Biomarker, Kim-1. *Toxicol Pathol.* 2015;43(5):662-74.
53. Harpur E, Ennulat D, Hoffman D, Betton G, Gautier JC, Riefke B et al. Biological qualification of biomarkers of chemical-induced renal toxicity in two strains of male rat. *Toxicol Sci.* 2011;122(2):235-52.
54. Shea K, Stewart S, Rouse R. Assessment standards: comparing histopathology, digital image analysis, and stereology for early detection of experimental cisplatin-induced kidney injury in rats. *Toxicol Pathol.* 2014;42(6):1004-15.
55. Jia JB, Lall C, Tirkes T, Gulati R, Lamba R, Goodwin SC. Chemotherapy-related complications in the kidneys and collecting system: an imaging perspective. *Insights Imaging.* 2015;6(4):479-87.
56. Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J.* 2014;7(1):11-22.
57. Sendur MA, Aksoy S, Yaman S, Arik Z, Tugba Kos F, Akinci MB et al. Administration of contrast media just before cisplatin-based chemotherapy increases cisplatin-induced nephrotoxicity. *J BUON.* 2013;18(1):274-80.
58. Ouchi A, Asano M, Aono K, Watanabe T, Kato T. Comparison of short and continuous hydration regimen in chemotherapy containing intermediate- to high-dose Cisplatin. *J Oncol.* 2014;2014:767652.
59. Montoya J, Luna HG, Amparo JR, Casasola C, Cristal-Luna G. Renal function of cancer patients "fit" for Cisplatin chemotherapy: physician perspective. *Gulf J Oncolog.* 2014;1(16):64-72.
60. Sindhu G, Nishanthi E, Sharmila R. Nephroprotective effect of vanillic acid against cisplatin induced nephrotoxicity in wistar rats: a biochemical and molecular study. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015;39(1):392-404.
61. Hosseinimehr SJ, Asadian R, Naghshvar F, Azizi S, Jafarinejad M, Noaparast Z et al. Protective effects of thymol against nephrotoxicity induced by cisplatin with using ^{99m}Tc-DMSA in mice. *Ren Fail* 2015;37(2):280-4.
62. Rasoulalian B, Kaeidi A, Pourkhodadad S, Dezfoulian O, Rezaei M, Wahhabaghahi H et al. Effects of pretreatment with single-dose or intermittent oxygen on Cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrourol Mon.* 2014;6(5):e19680.
63. Song KI, Park JY, Lee S, Lee D, Jang HJ, Kim SN et al. Protective effect of tetrahydrocurcumin against cisplatin-induced renal damage: in vitro and in vivo studies. *Planta Med.* 2015;81(4):286-91.