

ORJİNAL YAZI

Cisplatin'e Bağlı Böbrek Toksisitesi ve Sentetik Oral Prostaglandin E₁ Analogunun Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Ender KURT*, Türkkhan EVRENSEL*, Güzin GÖNÜLLÜ*, Özkan KANAT*,
Mutlu DEMİRAY*, Murat ARSLAN**, Özgür ÜNLÜ***, Kamil DİLEK****,
Osman MANAVOĞLU*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı
**** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

ÖZET

Bir oral prostaglandin E₁ analogu olan misoprostolün steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) ve siklosporin nefrotoksisitesinde protektif etkisi olduğu gösterilmesine karşın, cisplatin nefrotoksisitesindeki rolü incelenmemiştir. Çalışmamızda cisplatine bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğinin ve misoprostolün akut cisplatin nefrotoksisitesindeki etkinliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla cisplatin+etoposid kemoterapi rejimi alması planlanan 28 akciğer kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı. Misoprostol grubu kemoterapinin yanısıra çalışma süresince günde 4 kez 100 µg dozda misoprostol aldı. Kontrol grubu sadece kemoterapi aldı. Her iki grupta renal fonksiyonlar kemoterapi başlamasından önce ve kemoterapinin 2. ve 6. günlerinde değerlendirildi. Sonuç olarak, cisplatin kullanımına bağlı gelişen fonksiyonel bozukluklarda misoprostolün koruyucu etkinlik gösteremediği saptandı.

Anahtar Kelimeler: Misoprostol. Cisplatin. Nefrotoksisite.

Cisplatin-Induced Renal Toxicity and Evaluation of the Efficacy of Synthetic Oral Prostaglandin E₁ Analogue

SUMMARY

Despite the demonstration of the protective effects of misoprostol, an oral prostaglandin E₁ analogue, on the nephrotoxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and cyclosporine, its role in cisplatin nephrotoxicity has not been investigated. In our study, we planned to investigate cisplatin-induced acute renal failure and the efficacy of misoprostol on acute cisplatin nephrotoxicity. For this purpose, 28 lung cancer patients who had been planned to receive the cisplatin+etoposide chemotherapy regimen were included in the study. Patients then were divided into two groups. In addition to chemotherapy, Misoprostol group received misoprostol at the dose of 100 µg qid during the study. Control group received only chemotherapy. Renal functions were evaluated in both groups before the onset of chemotherapy and 2nd and 6th days of chemotherapy. In conclusion, it was demonstrated that misoprostol could not produce any protective effect on the functional disturbances due to cisplatin administration.

Key Words: Misoprostol. cisplatin, nephrotoxicity

Cisplatin bir çok solid tümörün tedavisinde kullanılan bir antineoplastik ajandır. Ancak ilacın klinik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir¹. Cisplatin nefrotoksisitesinin etyolojisinde birden fazla faktörün rolü söz konusudur. Bunlardan başlıcaları; ilacın tubuler hücre DNA'sı ile etkileşimi, mitokondriyal bozukluklar, tubuler hücrelerdeki Na⁺K⁺-ATPaz aktivitesinin inhibisyonu, peroksidasyona karşı koruyucu enzim aktivitelerinde azalmalar, hemodinamik faktörlerde ve renin-angiotensin sisteminde oluşan değişikliklerdir²⁻⁹.

Sentetik bir prostaglandin E₁ analogu olan misoprostol, gastrik mukozal hücrelerde koruyucu etkileri nedeniyle özellikle NSAID ve kortikosteroidlere bağlı gastrointestinal lezyonların önlenmesi ve tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Mukozal kan akımı üzerine olan olumlu etkileri dışında, hücresel transport işlemlerinin ve DNA-RNA sentezinin uyarılması, lizozomların stabilizasyonu, mitokondriyal sülfidril içeriğinin idamesi, prostaglandinlerin gastrik mukozal hücrelerdeki koruyucu etkinliklerine ait öne sürülmüş olan mekanizmalardır¹⁰⁻¹². Prostaglandinlerin özellikle patolojik durumlarda renal perfüzyonu düzenlediği bilinmektedir ve misoprostolün NSAID ve siklosporine bağlı nefrotoksisitede olumlu etki gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır^{13,14}. Yine prostaglandinlerin iskemik ve toksik hasara karşı böbrekleri direkt etki ile koruduğu ortaya konmuştur¹⁵. Prostaglandinlerin hücresel düzeydeki koruyucu etki mekanizmalarının cisplatin nefrotoksisitesi patogenezindeki yeri düşünüldüğünde,

Geliş Tarihi: 28.03.2002
Kabul Tarihi: 30.09.2002

Uzm. Dr. Ender Kurt
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Görükle-16059 Bursa/Türkiye
Tel: 0.224.4428400/1342
Fax: 0.224.4428166
E-Mail: ekurt@uludag.edu.tr

bir çok faktörün birbirini karşıladığı görülmektedir. Bu durum, cisplatin nefrotoksitesinde E serisi prostaglandinlerin olumlu etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, prostaglandin E₁'in cisplatin nefrotoksitesini önleyebildiği gözlemlenmiştir¹⁶. Üstelik prostaglandin E₁'in böbrek hücrelerinde cisplatine bağlı apoptozisi önlerken, diğer yandan tümöral dokuda cisplatinin etkinliğini arttırdığı da saptanmıştır¹⁷. Misoprostol de, renal kan akımına olan olumlu etkisi ve sitoprotektif özellikleri ile cisplatin nefrotoksitesini önleyebilir veya hasarın daha az oluşumuna yol açabilir.

Çalışmamızda cisplatin içeren kemoterapi kullanması planlanan kanserli hastalarda, cisplatine bağlı gelişen renal fonksiyon bozukluklarının incelenmesi ve misoprostolün koruyucu etki gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Daha öncesinde kemoterapi almamış olan 28 akciğer kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Malignite dışında böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek bir hastalığın olmaması, nefrotoksik ilaç kullanımının olmaması ve renal fonksiyonların normal olması (serum üre<50 mg/dl, kreatinin<1.5 mg/dl, kreatinin klerensi>70 ml/dk) diğer çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak alındı. Hastaların ortalama yaşı 47 (40-76) idi. Tüm hastalara cisplatin+etoposid kombine kemoterapi rejimi uygulandı (cisplatin 60 mg/m²/gün, 1.gün ve etoposid 120 mg/m²/gün, 1-3.günler). Bundan sonra hastalar iki gruba ayrıldı. Misoprostol grubu (n=14), kemoterapi başlangıcından 24 saat öncesinden başlayarak, çalışmanın son gününe kadar (6.gün) günde 4 kez 100 µg dozda misoprostol alırken, kontrol grubu (n=14) sadece kemoterapi aldı. Literatürde cisplatine bağlı glomerul filtrasyon hızı ve renal kan akımı azalmasının uygulamadan 2-3 gün sonra tespit edilmesi, proksimal tubulularda görülen histopatolojik hasarın 2.gün sonrasında belirgin hale gelmesi ve proksimal tubuler hasarı

yansıtan üriner beta-2 mikroglobulin (β_{2m}) itrahının cisplatin sonrası 36-48.saatlerde pik yapması nedeniyle¹⁸⁻²¹, çalışmaya ait ilk değerlendirmeler kemoterapiden hemen önce (0.gün) ve kemoterapinin 2.gününde yapıldı. Cisplatin sonrası 2.günde ortaya konacak tubuler ve glomeruler fonksiyon değişikliklerinin seyrini değerlendirebilmek ve tedavi sonrası 5.günde pik yaptığı ileri sürülen²² albumin itrahını ortaya koymak amacıyla 6.gün değerlendirmeleri de yapıldı. Glomeruler fonksiyonlar serum üre, kreatinin (Cr), kreatinin klerensi (Ccr) ve mikroalbuminüri ile, tubuler fonksiyonlar üriner β_{2m} ve alfa glutatyon S-transferaz (αGST) ile incelendi. Analizler için gerekli olan kan ve 24 saatlik idrar örnekleri tarif edilen günlerde sabah saat 08.00'da toplandı ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Farmakoloji Laboratuvarları'nda ölçümler yapıldı. Serum üre ve serum-idrar Cr düzeyleri standart otoanalizörle, mikroalbuminüri RIA ile ve proksimal tubuler enzimler kantitatif enzim immunassay yöntemleri ile çalışıldı.

Elde edilen sonuçlar ortalama±standart hata olarak verildi. Grup içi karşılaştırmalar tekrarlayan veriler için varyans analiz testi ile, gruplararası karşılaştırmalar student's t-testi kullanılarak gerçekleştirildi. Grup içi karşılaştırmalarda Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. p değeri 0.05'den küçük ise anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu ve misoprostol grubunda kemoterapi öncesinde ve kemoterapi sonrası 2. ve 6.günlerde değerlendirilen renal fonksiyonlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Serum üre seviyelerinin hem kontrol grubunda hem de misoprostol grubunda kemoterapi sonrası 6.günde yükseldiği tespit edildi (Kontrol grubu 0-6.günler için p<0.05, misoprostol grubu 0-6.günler için p<0.01). Misoprostol grubundaki yükselme 2.günden başlamaktaydı (Misoprostol grubu 0-2.günler için p<0.05). Se-

Tablo 1- Grupların renal fonksiyonlarını kemoterapi öncesi ve sonrasında karşılaştırılması

	KONTROL GRUBU (n=14)			MİSOPROSTOL GRUBU (n=14)		
	0.gün	2.gün	6.gün	0.gün	2.gün	6.gün
Üre mg/dl	31.214±1.942	39.714±2.526	42.286±4.162 _a	28.071±1.182	36.786±3.042 _a	39.857±3.002 _b
Cr mg/dl	0.7429±0.049	0.8857±0.088	0.7929±0.075	0.7500±0.051	0.7571±0.052	0.7286±0.077
Ccr ml/dk	117.620±10.103	98.335±9.831 _b	103.080±8.728 _a	106.320±6.992	101.490±11.168	104.780±11.704
Mikroalbuminüri µg/dk	10.164±1.217	14.436±4.231	40.457±8.000 _c	9.321±1.531	23.314±5.876	30.336±6.465 _a
Üriner β _{2m} ng/ml	91.164±27.343	476.500±120.970 _{de}	128.500±26.825	161.840±47.282	876.570±238.160 _b	685.930±179.510 _f
Üriner αGST µg/L	0.6721±0.2144	1.2720±0.3051	0.8843±0.2436	0.7064±0.1647	1.9610±0.4192	1.4340±0.3526

Kısaltmalar için: Materyal-Metod'a bakınız

a: p<0.05, 0. günle karşılaştırıldığında

b: p<0.01, 0. günle karşılaştırıldığında

c: p<0.001, diğer günlerle karşılaştırıldığında

d: p<0.001, 0. günle karşılaştırıldığında

e: p<0.01, 6. günle karşılaştırıldığında

f: p<0.01, kontrol grubu 6. günle karşılaştırıldığında

Cisplatin'e Bağlı Böbrek Toksisitesi

rum Cr ise her iki grupta da değişim göstermedi. Kontrol grubunda Ccr seviyeleri 2.günde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşerken, 6.günde halen düşük seyrediyordu (0-2.gün için $p<0.01$, 0-6.gün için $p<0.05$). Bu düşme eğilimi misoprostol grubunda saptanmıyordu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında ise 0, 2 ve 6.günlerdeki serum üre, Cr ve Ccr değerleri arasında fark bulunmuyordu. Misoprostol grubu ve kontrol grubuna ait mikroalbuminüri kemoterapi sonrası 6.günde anlamlı olarak artıyordu (Kontrol grubunda 0-6 ve 2-6.günler için $p<0.001$, misoprostol grubunda 0-6.günler için $p<0.05$). Her iki grubun 6.gündeki mikroalbuminüri ortalaması da referans değerlerinin üst sınırını aşmaktaydı. Her ne kadar misoprostol grubunun 6.gündeki mikroalbuminüri ortalaması daha düşük bir değeri gösterse de (Kontrol grubu: 40.457 ± 8.000 $\mu\text{g}/\text{dk}$, misoprostol grubu: 30.336 ± 6.465 $\mu\text{g}/\text{dk}$), gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Proksimal tubuler hasarın bir göstergesi olan üriner $\beta_2\text{m}$ itrahi, her iki grupta da kemoterapi sonrası 2.günde oldukça belirgin bir artış gösteriyordu (Kontrol grubu için $p<0.001$, misoprostol grubu için $p<0.01$). Kemoterapi sonrası 6.günde kontrol grubuna ait üriner $\beta_2\text{m}$ itrahi (128.500 ± 26.820 ng/ml) kemoterapi öncesi seviyelerine dönerken (2-6.günler karşılaştırıldığında $p<0.01$ ve 0-6.günler karşılaştırıldığında $p>0.05$), misoprostol grubunda halen yüksek seyrediyordu (685.930 ± 179.500 ng/ml) ve iki grubun 6.gündeki bu değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı olarak saptanıyordu ($p<0.01$). Üriner αGST itrahi ise her iki grupta da $\beta_2\text{m}$ itrahiya benzer bir artma eğilimi gösteriyordu, ancak bu artış $\beta_2\text{m}$ 'de olduğu gibi anlamlı bulunmuyordu.

Tartışma

Solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan cisplatinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksisitedir. Nefrotoksisitenin erken dönemlerinde tubuler hasar ön plandadır^{1,4}. Çalışmamızda da henüz ilk kez cisplatin alan hastalarda 2.günde proksimal tubuler harabiyeti yansıtan üriner enzim itrahi artışı tespit edilebilmiştir. Her ne kadar üriner αGST itrahi artışı istatistiksel bir anlama ulaşmasa da, üriner $\beta_2\text{m}$ itrahiindeki artış çok belirgindir ve çalışmanın değerlendirilmelerinin yapıldığı günlerle daha çok uyum göstermektedir. Bu haliyle $\beta_2\text{m}$ 'nin daha spesifik kabul edilmesi gerekir. Çünkü üriner enzim itrahi farklı günlerde pik yapmaktadır ve bir çalışmada cisplatin uygulaması sonrası idrar trehalaz'ın 1.günde, $\beta_2\text{m}$ 'nin ise çalışmamızda olduğu gibi 2.günde pik yaptığı bildirilmektedir²¹. Sonuç olarak üriner αGST 'nin 2 veya 6.gün dışındaki günlerde pikini yaptığı söylenebilir. Üriner αGST itrahiinde her iki gruptaki 2.gün $\beta_2\text{m}$ itrahi artışına benzer artış ve misoprostol grubunda 6.günde devam eden yükseklik eğilimleri de bunu doğrulamaktadır. Glomeruler fonksiyonlar da tubuler bozuklukların sonrasında bozulma göstermektedir. Üriner albumin itrahiinde artış, serum üre değerindeki artış ve kontrol grubunda daha belirgin olan Ccr değerlerindeki düşme

eğilimi, cisplatin sonrası gelişen glomeruler fonksiyon bozukluklarına işaret etmektedir. Misoprostol kullanımının, cisplatin'e bağlı tubuler ve glomeruler bozuklukları önleyemediği görülmektedir. Üstelik misoprostol grubunda üriner enzim itrahiinin cisplatin sonrası 6.günde halen yüksek olduğu ve bunun kontrol grubuna göre de farklı olduğu gözlenmektedir. Giriş bölümünde belirtildiği gibi misoprostolün ilaçlara bağlı nefrotoksisitede olumlu etkilerini bildiren yayınlar çoğunlukta olmasına karşın, literatürde misoprostolün NSAID'lara ve siklosporine bağlı nefrotoksisitede etkisiz bulunduğunu ve renal transplantlı hastalarda rejeksiyon oranını etkilemediğini bildiren yayınlar da mevcuttur^{23,24}. Üstelik bazı çalışmalarda misoprostolün olumsuz etkilerinden de bahsedilmektedir. Köpeklerde gentamisine oluşturulan nefrotoksisitede misoprostolün renal fonksiyonları daha da kötüleştirdiği bildirilmektedir²⁵. Ancak bu olumsuz etkiler genellikle misoprostolün yüksek dozlarında görülmektedir. Natov ve arkadaşları sağlıklı insanlara uygulanan tek doz 400 μg misoprostolün glomerul filtrasyon hızı ve renal kan akımını azalttığını bildirmişlerdir²⁶. Yine Wong ve arkadaşları iyi kompanse alkolik sirozlu hastalarda düşük misoprostol dozlarında renal kan akımının arttığını, renal vasküler rezistansın azaldığını, 400 ve 800 μg gibi daha yüksek dozlarda ise renal vazokonstriksiyon geliştiğini gözlemlemişlerdir²⁷. Çalışmamızda bu nedenle her 6 saatte bir 100 μg gibi düşük bir doz seçilmiştir. Bu sonuçlara göre renin-angiotensin sistemi aracılığı ile böbreklerde olumsuz etkilere neden olabilecek kadar yüksek dozlarda verilmemiş, misoprostolün olumsuz bir etkisinden söz etmek pek mümkün gözükmemektedir. Çalışmamızda bakılan diğer tüm parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaması ve misoprostol grubuna ait kreatinin klerensi değerlerinin daha olumlu seyir göstermesi de bu görüşü desteklemektedir. Bu nedenle çalışmamızda elde ettiğimiz misoprostol grubundaki sebat eden tubuler enzim yüksekliğinin, daha yüksek vaka sayılarını içeren yeni çalışmalarla incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Böylece daha farklı misoprostol dozlarının kullanımı da mümkün olabilecek ve kesin bir yargıya varmak kolaylaşacaktır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, cisplatin'e bağlı nefrotoksisitede prostaglandinlerin veya misoprostolün hücrese düzeyde koruyucu etkinliğinin bulunmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Çünkü her ne kadar uygulanan misoprostol dozu hemodinamik parametreler ve diğer fonksiyonel etkiler açısından uygun bir doz gibi görünse de, hücrese düzeyde koruyucu etkinlik için farklı dozlar gerekebilir. İkincisi, Paller ve arkadaşlarının çalışmalarının tartışmasında belirtildiği gibi, hücrese düzeyde sağlanan koruyucu etkinlik her zaman eş zamanlı bir fonksiyonel düzelmeyi getiremez. Yani renal histopatolojik bulgular eşliğinde değerlendirilmedikçe, hücrese düzeyde korunma olasılığını tamamen dışlamak çok uygun bir yaklaşım değildir. Ancak en akla yakın seçenek, giriş bölümünde ifade edildiği gibi cisplatin nefrotoksisitesinin bir çok nedene bağlı gelişmesinde yatmaktadır. Teorik olarak

misoprostol bu nedenlerin çoğunda olumlu etkilere sahip gibi görünüyorsa da, pratikte muhtemelen tek başına oluşan hasarı giderebilecek potansiyele sahip değildir. Bu nedenle, amifostin gibi diğer hücresele koruyucu etkinliği bulunan ajanlar veya fonksiyonel değişiklikler üzerine etki edebilecek anjiyotensin reseptör antagonistleri ile birlikte kullanımlarının, histopatolojik bulgular eşliğinde incelenmesi bir sonuca varmamızı kolaylaştırılabilir.

Kaynaklar

- Anand AJ, Bashey B. Newer insights into cisplatin nephrotoxicity. *Ann Pharmacother* 1993;23:1519-27.
- Weiss RB. Miscellaneous Toxicities. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer-Principles&Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. pp2964-76.
- Zhang JG, Lindup WE. Cisplatin nephrotoxicity: Decreases in mitochondrial protein sulphhydryl concentration and calcium uptake by mitochondria from rat renal cortical slices. *Biochem Pharmacol* 1994;47(7):1127-35.
- Brady HR, Zeidel ML, Kone BC, Giebisch G, Gullans SR. Differential actions of cisplatin on proximal tubule and inner medullary collecting duct cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265(3):1421-8.
- Sadzuka Y, Shoji T, Takino Y. Effect of cisplatin on the activities of enzymes which protect against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 1992;43(8):1872-5.
- Winston JA, Safirstein R. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1985;249:F490-6.
- Pavao dosSantos OF, Boim MA, Barros EJG, Schor N. Role of Platelet Activating Factor in gentamicin and cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int* 1991;40:742-7.
- Deegan PM, Nolan C, Ryan MP, Basinger MA, Jones MM, Hande KR. The role of the renin-angiotensin system in cisplatin nephrotoxicity. *Ren Fail* 1995;17(6):665-74.
- Kurt E, Manavoglu O, Dilek K, Orhan B, Evrensel T. Effect of cisplatin on plasma renin activity and serum aldosterone levels. *Clin Nephrol* 1999;52(6):397-8.
- Robert A. Protection against mucosal damage: Mechanism of action of eicosanoids. In: Hillier K (ed). *Eicosanoids and the Gastrointestinal Tract*. Lancaster: MTP Press LTD; 1988. pp103-10.
- Tarnowski A, Brzozowski T, Sarfeh IJ, Krause WJ, Ulich TR, Gergely H, Hollander D. Prostaglandin protection of human isolated gastric glands against indomethacin and ethanol injury. Evidence for direct cellular action of prostaglandin. *J Clin Invest* 1988;81:1081-9.
- Terano A, Mach T, Stachura J, Tarnowski A, Ivey KJ. Effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E₂ on aspirin-induced damage to rat gastric epithelial cells in tissue culture. *Gut* 1984;25:19-25.
- Nesher G, Sonnenblick M, Dwolatzky T. Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J Rheumatol* 1995;22(4):713-6.
- John EG, Fornell LC, Radhakrishnan J, Anutra-Kulchai S, Jonasson O. The effect of prostaglandin E₁ analog misoprostol on chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Pediatr Surg* 1993;28(11):1429-32.
- Paller MS, Manivel JC, Patten M, Barry M. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 1992;42:1345-54.
- Takayama K, Nakanishi Y, Takano K, Harada T, Inoue K, Osaki S, Minami T, Hara N. Preventive effect of Prostaglandin E₁ on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26(4):503-8.
- Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Cisplatin combined with prostaglandin E₁ chemotherapy in rat peritoneal carcinomatosis. *Int J Cancer* 2000;88(3):474-8.
- Daugaard G, Abildgaard U. Cisplatin nephrotoxicity. A review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;25:1-9.
- Singh G. A possible cellular mechanism of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicology* 1989;58:71-80.
- Soejima A, Inoue T, Suzuki M, Waku M, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T. Clinical investigation of cisplatin nephrotoxicity in 244 cases of primary lung cancer. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992;34(7):801-6.
- Higuchi K, Negoro Y, Suzuki M, Noguchi M, Nakanishi M, Ishihara M, Nakano M. Acute nephrotoxicity by cisplatin on tubular damage. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18(1):85-9.
- Verplanke AJW, Herber RFM, de Vit R, Veenhof CHN. Comparison of renal function parameters in the assessment of cisplatin induced nephrotoxicity. *Nephron* 1994;66:267-72.
- Fullerton T, Sica DA, Blum RA. Evaluation of the renal protective effect of misoprostol in elderly, osteoarthritic patients at risk for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1225-32.
- Pouteil-Noble C, Chapuis F, Berra N, Hadj-Aissa A, Lacavalerie B, Lefrancois N, Martin X, Touraine JL. Misoprostol in renal transplant recipients: a prospective, randomized, controlled study on the prevention of acute rejection episodes and cyclosporine A nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(5):552-5.
- Davies C, Forrester SD, Troy GC, Saunders GK, Shell LG, Johnston SA. Effects of a prostaglandin E₁ analogue, misoprostol, on renal function in dogs receiving nephrotoxic doses of gentamicin. *Am J Vet Res* 1998;59(8):1048-54.
- Natov S, Schmitt F, Ikeni A, Lacour B, Hannedouche TP. Opposite renal effects of a prostaglandin E₁ analog and prostacycline in humans. *Kidney Int* 1994;45:1457-64.
- Wong F, Massie D, Hsu P, Dudley F. Dose-dependent effects of oral misoprostol on renal function in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106:658-63.