CISPLATIN NEPHROTOXICITÁS

Doktori tézisek

Dr. Máthé Csaba

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Losonczy György egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Szabó Attila egyetemi docens, az MTA doktora
Dr. Bogos Krisztina osztályvezető főorvos, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Cserháti Endre egyetemi tanár,
az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ostoros Gyula osztályvezető főorvos, Ph.D.
Dr. Orosz Zsuzsanna egyetemi tanársegéd, Ph.D.

Budapest

2014

1. BEVEZETÉS

A tüdőrák incidenciája növekedést mutat napjainkban is. Az újabb gyógyszerek megjelenésével egyre több lehetőség van a betegek kezelésére, ezáltal viszont a mellékhatások is gyakoribbá válhatnak. Mind a kissejtes (small cell lung cancer, SCLC), mind a nem kissejtes (non-small cell lung cancer, NSCLC) tüdőrák kezelésében az elsődlegesen választandó kemoterápia általában platina bázisú. A cisplatin (Cp) közismerten egy nephrotoxikus szer. A kezelések ismétlésével és a kumulatív dózis növekedésével a Cp onkológiai hatékonysága nő, de a nephrotoxicitása is fokozódik. Ennek megelőzésére a napjainkban is használt egyedüli lehetőség a hidrálás. Az évek során számos hidrálási protokollt dolgoztak ki, eddig egyértelműen hatásos protokoll nem létezik. Irodalmi adatok alapján a nem, az életkor, a dohányzás is befolyásolják ennek a mellékhatásnak a kialakulását. A társbetegségek (hypertonia-HT, ischaemiás szívbetegség-ISZB, diabetes mellitus-DM) megléte szintén befolyásolhatja a későbbi nephrotoxicitás kialakulását, ennek gyakoriságáról viszont nincsenek irodalmi adatok. Tekintettel arra, hogy betegeink átlagéletkora egyre magasabb, a társbetegségek is egyre gyakoribbá válnak, ezáltal ezek hatása a Cp vesetoxicitására fontos lehet. Ismert, hogy a fenti társbetegségekkel is rendelkező, daganatos betegekben a kreatinin [kreat] normális marad még akkor is, ha a vesefunkció már bizonyos mértékben beszűkült.

Számos anyagról (E- és C-vitamin, szelén, melatonin, eritropoetin, amifosztin, stb.) kísérleti állatokban igazolódott, hogy kivédhetik vagy csökkenthetik a Cp nephrotoxikus mellékhatását. Az amifosztint nephroprotektív hatása miatt az Amerikai Gyógyszerészeti Hatóság (Food and Drug Administration- FDA) törzskönyvezte. Ennek ellenére a magas ára miatt a mindennapi gyakorlatban ma sem használjuk. Ezért nagy jelentőségű lehet újabb nephroprotektív szerek vizsgálata. Egy ilyen készítmény lehet a Magyarországon, mint állategészségügyi roboráló tápszer, illetve humán táplálék kiegészítőként is törzskönyvezett mangán- és réz- glükonát, nátrium-szalicilát és aszkorbinsav tartalmú CV247 (CV), melynek összetevői közül egyesek az irodalmi adatok szerint a Cp nephrotoxikus hatását csökkenthetik.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. A Cp kezelés előtt mért [kreat] alkalmas-e a későbbi nephrotoxicitás megítélésére?
2. Cp kezelés előtt végzett izotópos GFR meghatározással pontosabban megítélhető-e a Cp nephrotoxicitás ?
3. Befolyásolja-e a társbetegségek megléte a Cp okozta nephropathia kialakulásának kockázatát ?
4. Kivédhető-e a CV247-tel a Cp okozta nephrotoxicitás a kísérleti állatokban?

3. MÓDSZEREK

3.1. Prospektív klinikai vizsgálat

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának Onko-pulmonológiai Részlegén évente 250-300 kissejtes és nem kissejtes tüdőrákos beteg kap kemoterápiát. Előzetes becsléseink szerint Cp bázisú kezelésben részesülő betegeink kb. 30%-ában alakulhatott ki reverzibilis, vagy végleges azotaemia. Mivel feltételeztük, hogy ezekben a betegekben a GFR már a kezelés előtt csökkent lehetett, egy prospektív vizsgálat keretében Dr. Duffek László a Semmelweis Egyetem Radiológiai Klinikáján a GFR–t ^{99m}Tc-DTPA- diethylene triamine pentaacetic acid- (Izotóp Intézet Kft, Budapest) módszerrel mérte 38, III/B-IV. stádiumú, tüdőkarcinómás betegben, akiknek a [kreat] értékei a fiziológiás tartományban volt a citotoxikus kezelések előtt. A betegeket a kezelések után két csoportba osztottuk: az egyik csoportba az a 15 beteg került, akikben a Cp kezelések (2-4 ciklus, 75 mg/m^2/ciklus, Teva Magyarország, Budapest) után a [kreat] a referencia tartományban maradt, míg a másik csoportot 23 olyan beteg alkotta, akikben Cp kezelés után a [kreat] a kóros tartományban (>106 μmol/l) volt. A Cp ciklusok legkevesebb 21 napos időközönként követték egymást. Az eredményeket kétmintás t-próbával, valamint Fischer exact teszttel hasonlítottuk össze.

3.2. Retrospektív klinikai vizsgálat

Retrospektív vizsgálatunkban 242 III/B-IV. stádiumú nem kissejtes és kissejtes tüdőkarcinómás beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek 2006. január 1. és december 31. időszakban Cp bázisú kemoterápiában részesültek Klinikánk Onko-pulmonológiai

Részlegén. Miután tapasztalataink szerint a HT, ISZB és DM számítanak leggyakoribb társbetegségeknek tüdőrákban, a betegeket 3 csoportba osztottuk: társbetegség (HT, ISZB, DM) mentes (TM), kardiovaszkuláris betegek (CV) akik HT és/vagy ISZB-ben szenvedtek, és DM-ben és ISZB-ben szenvedők (DMISZB). A HT diagnózisát a kórelőzmény és az antihypertenzív gyógyszeres kezelés alapján állítottuk fel. Az ISZB meghatározásnak alapjául a kórtörténet, EKG eltérések, értágító kezelés, thrombocyta aggregációt gátló terápia és az esetleges megelőző bypass műtét, vagy koronária tágítás szolgált. A nem kontrollált HT, vagy bármilyen akut koronária történés a Cp kezelést is kontraindikálja, ezáltal ilyen betegek nem kerültek be a vizsgálatba sem. A DM diagnózisának alapjául a kórtörténet, az inzulinkezelés (5 beteg), illetve a perorális antidiabetikus terápia (47 beteg) szolgált. Egyetlen DM-os betegben sem fordult elő kontrollálatlan hyperglycaemia, vagy a DM valamilyen nyilvánvaló súlyos szervi szövődménye. Proteinuria vizsgálat során a DMISZB csoportban 2 betegben tapasztaltunk opaleszcenciát (>1,0g /nap), 2 beteg vizelete halványan opaleszkált (0,5-1,0 g/nap), de a betegek többségében a vizelet fehérje kimutatása negatív eredményt adott (<0,5 g /nap). Minden Cp kezelés előtt és után meghatároztuk a [kreat]-t. A Cp indukálta irreverzibilis azotaemia volt a Cp terápia abbahagyásának leggyakoribb oka. A [kreat]-t a módosított két pontos kinetikus Jaffe-reakcióval határoztuk meg „Dialab teszt" (Wiener Neudorf, Ausztria) segítségével. A kreatinin clearance ($C_{kreat)}$ értéket (becsült GFR, eGFR) a Cockcroft-Gault képlet alapján számítottuk ki.

A Cp kezelés (75 mg/m^2/ciklus, TEVA Magyarország és EBEWE Pharma) mellé gemcitabinet (gem, 1250 mg/m^{2,} Eli Lilly, Hollandia), etoposide-ot (etop, 3x120 mg/m^2) vagy paclitaxelt (tax, 175 mg/m^{2,} Brystol-Mayers-Squibb, Princeton, NJ, USA) adtunk. Betegeink sze. granulocyta stimuláló faktor (filgrastim, 48 MilliU, Amgen, USA), thrombocyta szuszpenzió, eritropoetin (epoetin alfa, 40000 NE/hét, Jansen-Cilag, Centocor, Leiden, Hollandia), transzfúzió, antiemetikum, biszfoszfonát, methylprednisolon és más tüneti kezelésben részesültek.

Betegeink minimum 2500 ml hidrálásban részesültek: a kezelés előtt 500-1000 ml 0,9 %-os NaCl infúzió, 500-500 ml 0,9 %-os infúzióban a két citotoxikus szer, majd ismét 1000 ml 0,9 %-os NaCl, illetve a kezelés végén 100 ml 20%-os mannitol (Baxter).

Az eredményeket az átlagokkal és standard hibával (SEM) szemléltetjük. A statisztikai analízist Graph Pad software (Graph Pad Prism 5.0 by Graph Pad Software

Inc., San Diego, USA), Fischer exact chi-négyzet teszt, egy- és kétmintás t-próbával végeztük. Kettőnél több csoport adatai közötti különbség előzetes értékeléséhez egy- vagy kétutas variancia analízist (ANOVA), nem normál eloszlás, vagy nem paraméteres értékek esetében Kruskal-Wallis tesztet alkalmaztunk. Egyutas ANOVA után, ha a különbség szignifikáns volt ($p<0,05$), post-hoc tesztként a Newman-Kuels tesztet használtuk. Kétutas ANOVA után a további elemzéshez a Bonferroni post-hoc tesztet, Kruskal-Wallis elemzés után Dunn post-hoc tesztet használtuk.

3.3. Állatkísérlet

A vizsgálat célja annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy az antioxidáns hatású CV247- CV (Pharmaserve Ltd, Manchester, Egyesült Királyság) melynek összetétele 40 mg aszkorbinsav, 2 mg mangán-glükonát, 2 mg réz-glükonát és 35 mg nátrium szalicilát egy milliliter oldatban, hatásos-e a Cp nephrotoxicitás kivédésére. A vizsgálatot 40 hím, 8 hetes Wistar patkánnyal végeztük. A patkányokat a Toxicoop Kft (Budapest) biztosította, a patkányok testsúlya 175-190 g volt.

A Cp (10 mg 20 ml oldatban) a Teva Gyógyszergyár (Petach Tikva, Izrael) terméke. Az 1%-os metil- cellulózt (Dow Chemicals Ltd, Midland, MI, USA) desztillált vízben (Toxicoop Kft, Budapest) oldottuk.

A kísérleti állatokat négy csoportba osztottuk:

1.A „C” csoport 1%-os metil-cellulózt kapott 10 ml/testsúlykg dózisban, gyomorszondán keresztül 14 napon át, naponta kétszer.

2. A „CV” csoport kísérleti állatai CV–t kaptak 3ml/testsúlykg dózisban, naponta kétszer, gyomorszondán keresztül, 10 óra különbséggel, 14 napig.

3. A „Cp” csoport intraperitoneálisan beadott egyszeri 6,5 mg/testsúlykg dózisú Cp kezelésben részesült.

4.A „CV+Cp” intraperitoneálisan az első nap 6,5 mg/testsúlykg Cp-t, majd fél óra múlva az első adag CV-t kapta, melyet tovább folytattuk naponta kétszer, 14. napig.

Az összes kísérleti állat testsúlyát megmértük, valamint naponta állatokként rendszeresen mértük az elfogyasztott táp- és víz mennyiségét is. A 12. napon a kísérleti állatoktól isoflurane anesztéziában, 20 órás éhezés után retro-orbitális punkcióval 1,5 ml vért vettünk. A vérből kolorimetriás módszerrel [kreat] és [BUN] meghatározást végeztünk. Az állatokat a 14. napon elaltattuk, majd minden kísérleti állat egyik veséjét

eltávolítottuk, 8%-os pufferelt formalinban (pH 7,4) fixáltuk és paraffin metszeteket készítettünk, melyeket hematoxillin-eozinnal festettük. A vese hisztológiai változásait olyan személy (Dr. Albert Mihály) értékelte, aki nem tudta, hogy a metszet melyik állatból származik. Az értékelés 5 fokú súlyossági skála alapján történt, 0-4-ig, ahol a 4-es a legsúlyosabb változást jelentette. A ciklooxigenáz-2 (COX-2) immunhisztokémiát a COX-2 ellenes monoklonális antitesttel (Novocastra, Newcastle, Egyesült Királyság) végeztük 1:100 hígításban. A másodlagos ellenanyag egy peroxidáz-konjugált egér/nyúl polimér (Dako Real™Envision™/horseradish peroxidase, rabbit/mouse) (Dako North America Inc., Carpinteria, CA, USA). A vizualizációhoz diaminobezidint használtunk. Az eredményeket az átlagokkal és standard deviációval (±SD) számoltuk ki. A statisztikai összehasonlításokat Anova teszttel és Bonferroni post- hoc tesztet követő ismételt kétutas Anova teszttel hasonlítottuk össze.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A klinikai vizsgálatok eredményei

4.1.1. A prospektív klinikai vizsgálat eredményei

A kezelések előtt a [kreat] érték a „Cp nephrotoxicitás” csoportban magasabb volt, viszont nem volt kóros egyik csoportban sem (79±4 vs. 68±3 μmol/l). A Cp kezelések után a „Cp nephrotoxitás” csoportban szignifikánsan magasabb (167±12 μmol/l) volt a [kreat] mint a másik, „nincs Cp nephrotoxicitás” csoportban (87±4 μmol/l), mely alapján történt a két csoport kialakítása is. Összehasonlítva ezek után, a kezelések előtt ^{99m}Tc-DPTA-val mért GFR-t, ez szignifikánsan, kb. 25%-al, alacsonyabb volt a „Cp nephrotoxicitás” csoportban, mint a „nincs Cp nephrotoxicitás”-ban. Tekintettel arra, hogy a kezelések előtti [kreat] értékek a referencia tartományban voltak, kijelenthetjük, hogy a [kreat] érték nem alkalmas a későbbi Cp okozta nephrotoxicitás megítélésére, viszont az izotópos módszerrel kiszámított GFR igen.

I. táblázat: Cp kezelés előtti GFR (^{99m}Tc-DTPA clearance) értékek 38, kezdetben nem azotaemiás tüdőrákos betegben; 23 betegben nephrotoxicitás alakult ki, míg 15 betegben nem észleltünk nephrotoxicitást

alcsoportok	pre-Cp [kreat] (μmol/l)	post-Cp [kreat] (μmol/l)	pre-Cp GFR (ml/min/1,73m^2)	Életkor (év)	ffi/nő (szám)
Cp nephrot. (n=23)	79±4^{*1}	167±12^{*1}	73,51±4^{*1}	63.6±1.5^{ns1}	13/10^{ns2}
nincs Cp nephrot. (n=15)	68±3	87±4	98,6±4,6	60.5±2.8	8/7

*: $p<0,05$, ns: $p>0,05$ vs. „nincs Cp nephrotoxicitás” csoport;

1: kétmintás t-próba; 2: Fischer exact teszt

4.1.2. A retrospektív klinikai vizsgálat eredményei

A II. táblázat a vizsgálatba bevont betegek klinikai adatait tartalmazza, míg a III. táblázat a betegek [kreat] értékeit foglalja össze a Cp kezelések előtt és után.

II. táblázat: A retrospektív elemzésbe bevont tüdőrákos, Cp-nal kezelt betegek klinikai adatai (átlag±SEM)

	TM (n=80)	CV (n=110)	DMISZB(n=52)
életkor (év)	56±1	60±1*	62±1*
ffi/nő	45/35	66/44^{ns}	33/19^{ns}
BMI (kg/m^2)	24,3±0,4	25,4±0,4^{ns}	25,4±0,6^{ns}
Cp dózis/ciklus (mg)	123±2	126±2^{ns}	124±4^{ns}
a Cp kumulatív dózisa	375±22	399±22^{ns}	392±43^{ns}
a ciklusok átlagos száma	3,1±0,2	3,2±0,2^{ns}	3,2±0,3^{ns}
Cp+gem/etop/tax(betegszám)	38/41/1	52/55/3^{ns}	25/24/3^{ns}
vérnyomás (Hgmm)	132±2/81±1	134±2/81±1^{ns}	137±3/84±2^{ns}
pulzusszám (perc^{-1})	81±1	82±1^{ns}	86±2^{ns}

∗: p<0.05, ns: p>0.05 vs. TM.

III. táblázat: Szérum [kreat] koncentráció - (μmol/l)- tüdőrákos betegekben az 1.-4. ciklus Cp kezelés előtt és után

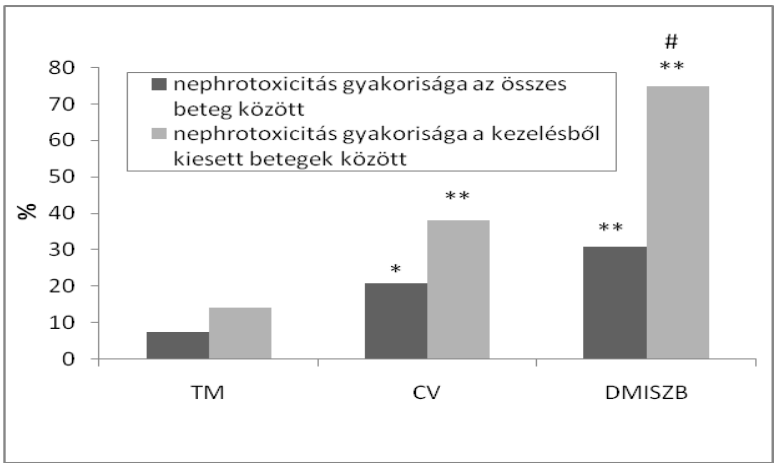
Cp ciklus		TM	CV	DMISZB
1.	n	80	110	52
	előtt	77±1	78±1 ^{ns}	77±3 ^{ns}
	után	82±2*	95±4*†	94±4*†
2.	n	68	96	49
	előtt	80±2	86±2 ^{ns}	82±3 ^{ns}
	után	88±4*	105±5*†	110±6*†
3.	n	42	64	31
	előtt	85±3	91±3^{ns}	83±4ns ^{ns}
	után	91±5*	113±5*†	117±9*†
4.	n	35	47	30
	előtt	84±4	95±3 ^{ns}	89±3 ^{ns}
	után	93±5*	117±8*†	121±5*†

∗: p<0,05 vs. előtt (egymintás t-próba); ns: p>0,05, †: p<0.05 vs. TM Cp után (kétutas ANOVA, Newman-Keuls post-hoc teszt).

A három csoportban egyik Cp kezelés előtt sem volt szignifikáns különbség a [kreat] értékek között. A kezelések után a [kreat] értékek csoporton belül és ciklusonként szignifikánsan magasabbak voltak, mint az azonos ciklus kezelés előtti értékek, ami egyértelműen igazolja a Cp nephrotoxikus hatását. Látható továbbá az is, hogy míg a TM csoportban a [kreat] értékek végig a fiziológiás tartományban voltak mind a ciklusok előtt, mind azok után, a társbetegségekkel rendelkező CV és DMISZB csoportokban már a második kezelés után a [kreat] értékek kórosak. Az újabb kezelés előtt viszont az értékek ismét a fiziológiás tartományban voltak, hiszen azok a betegek, akiknél ez nem így alakult, nem kaptak újabb kemoterápiát.

A társbetegségekkel rendelkező csoportok kezelés utáni [kreat] értékeit összehasonlítva a TM csoport hasonló értékeivel, ezek minden esetben szignifikánsan magasabbak. Legjelentősebben a DMISZB csoport betegeiben emelkedtek a [kreat] értékek, mely azzal magyarázható, hogy bár a kezdeti [kreat] értékek a fiziológiás tartományban voltak, ezeknek a betegeknek a veséje már károsodott, beteg volt. Ebből viszont az következik, hogy a [kreat] érték nem alkalmas arra, hogy a későbbi Cp okozta nephrotoxicitást megítéljük.

A Cp indukálta azotaemia a TM csoportban 7,5, a CV csoportban 20,9, ($p<0,05$ vs. TM) míg a DMISZB csoportban 30,8%-ban ($p<0,01$ vs. TM) alakult ki, ezt összesítve a következő, 1. ábrán láthatjuk:

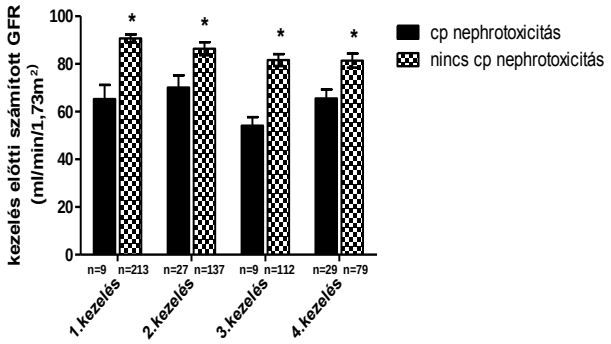


1. ábra: A Cp nephrotoxicitás és a Cp kezelés nephrotoxicitás miatti felfüggesztésének gyakorisága tüdőrákos betegekben.

*: $p<0,05$, **: $p<0,01$ vs. TM; #: $p<0,01$ vs. CV (kétmintás t-próba).

A kezelés előtt kiszámított GFR értékek szignifikánsan magasabbak azon betegeke között, akikben nem alakult ki a Cp hatására a nephrotoxicitás. Ez azt

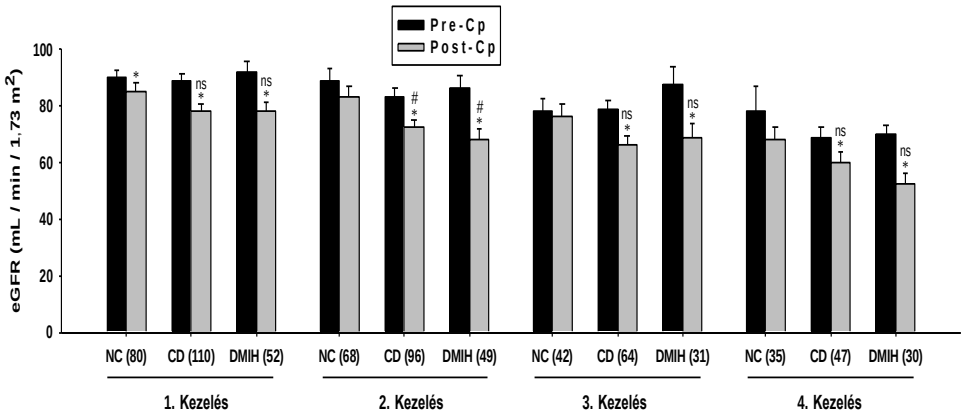
bizonyítja, hogy a számított GFR érték alkalmas a Cp nephrotoxicitás későbbi kialakulásának a megítélésére. Ezzel az eredménnyel reprodukáltuk az I. sz. táblázat adatait, vagyis, hogy az eGFR alacsonyabb volta jelzi a Cp nephrotoxicitás fokozott kockázatát.



2. ábra: A Cp kezelések előtti, számított GFR átlagos értékei a 3 csoport (TM, CV, DMISZB) betegeinek összevonását követően.

A két csoport adatait Mann Whitney teszttel hasonlítottuk össze.

*: p<0,01 Cp kezelés után nephrotoxicitás kialakult vs. nem alakult ki nephrotoxicitás.



3.ábra: C_{kreat} számolással becsült GFR (eGFR) Cp kezelés (75 mg/m^2/ciklus) előtt és után.

*:p<0,05, ns: nem szignifikáns vs. pre-Cp;

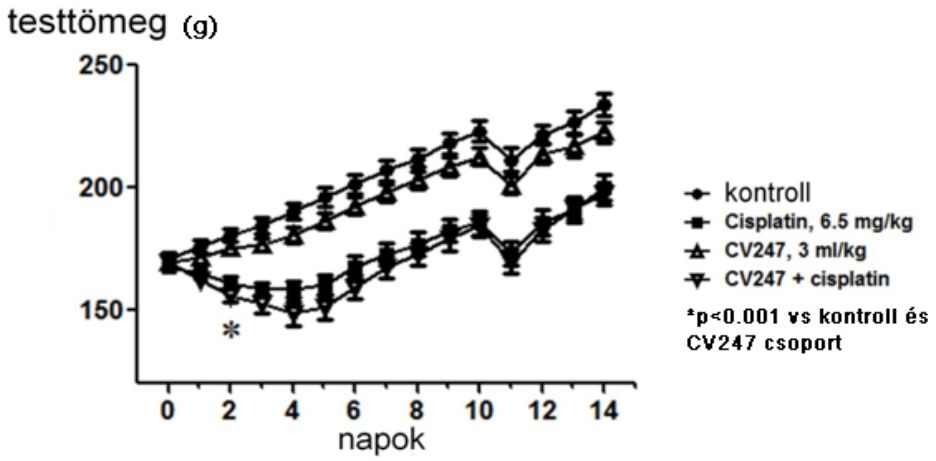
#: p<0,05 vs. post-Cp a TM csoporttal összehasonlítva azonos cikluson belül.

A zárójelben lévő számok a betegek számát mutatják.

A fenti, 3. ábrán a C_{kreat} –számolással becsült GFR (eGFR) látható a Cp kezelések előtt és után. Összehasonlítottuk az 1.-4. ciklus előtti eGFR- értékeket aszerint, hogy azotaemia a kezelés után kialakult vagy nem. Adataink alapján nem mondható az meg, hogy a C_{kreat} milyen értéke alatt javasolható a Cp terápia kerülése. Viszont ránézve az ábrára, az érték 60-70 ml/perc körül van.

4.2. Az állatkísérletek eredményei

4.2.1.Testtömeg



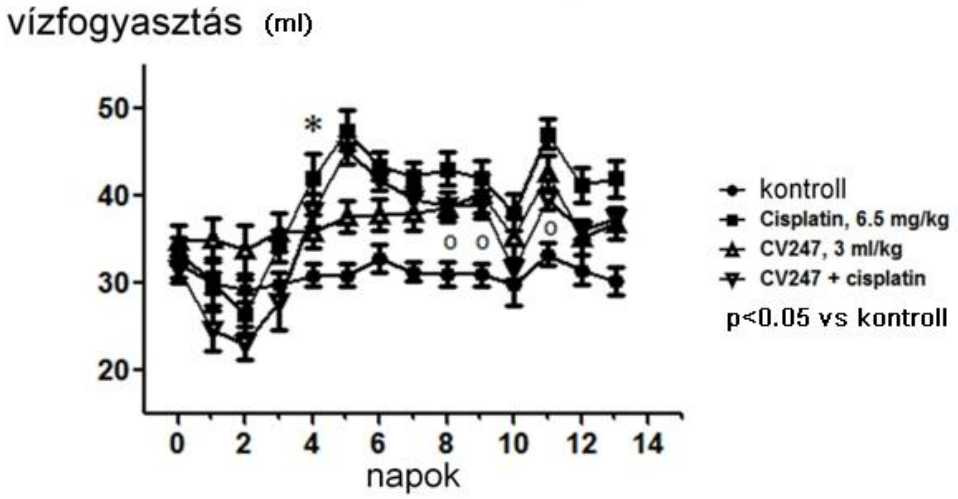
4. ábra: A Cp szignifikánsan csökkenti a kísérleti állatok testtömegét a 2. naptól.

A testsúly a „C" csoportban 171±8 g-ról 234±15 g-ra növekedett a 14 nap alatt. A Cp a második naptól, azaz a vizsgálatunk 3. napjától szignifikánsan csökkenti a kísérleti állatok testsúlyát. A CV viszont nem befolyásolta a kísérleti állatok testsúly változását a „C" csoporthoz képest sem a CV, sem a CV+Cp csoportban. A 11. napnál valamennyi kísérleti állatnál észlelt testsúly csökkenést a vérvétel előtti éhezéssel magyarázzuk.

4.2.2. Vízfogyasztás

Összehasonlítva a „C" csoporttal a CV a kísérleti állatokban jelentősen növeli a vízfogyasztást, ezt igazolja az, hogy a vízfogyasztás nagysága szignifikáns nagyobb

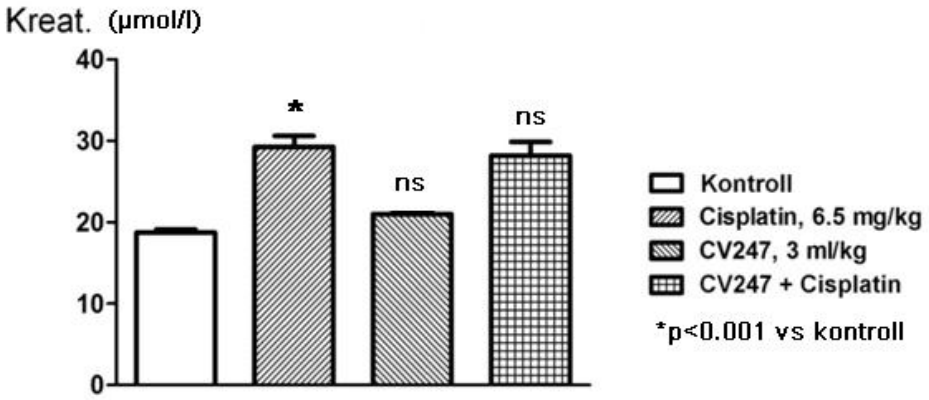
volt a 8., 9. és 11. napon (p<0,05). Továbbá látható, hogy a Cp beadása utáni második napon egy kismértékű, nem szignifikáns vízfogyasztás csökkenést eredményezett. Ezután viszont a 4. naptól a kísérleti állatok a Cp és a CV+Cp csoportokban szignifikánsan több vizet ittak, mint a kontroll csoportban. A Cp mellé történt CV adása változást nem mutatott a Cp-t kapott csoporthoz képest. A Cp kezelés hatására 2 napig csökkent (-5- -10 ml/nap), ezután a 3.-5. napon emelkedett a vízfelvétel. A kontroll csoporttal összehasonlítva a Cp állatok tartósan több vizet ittak. A CV is fokozta a vízfelvételt a kontrollhoz képest, de a Cp által kiváltott változásokat nem befolyásolta.



5. ábra: A Cp-al kezelt állatok vízfogyasztása az 5. naptól szignifikánsan magasabb volt; a 8., 9. és 11. napon a CV247-tel kezelt állatokban a vízfogyasztás szignifikánsan magasabb volt mint a kontroll csoportban.
Ismételt kétutas Anova majd Bonferroni post hoc teszt.

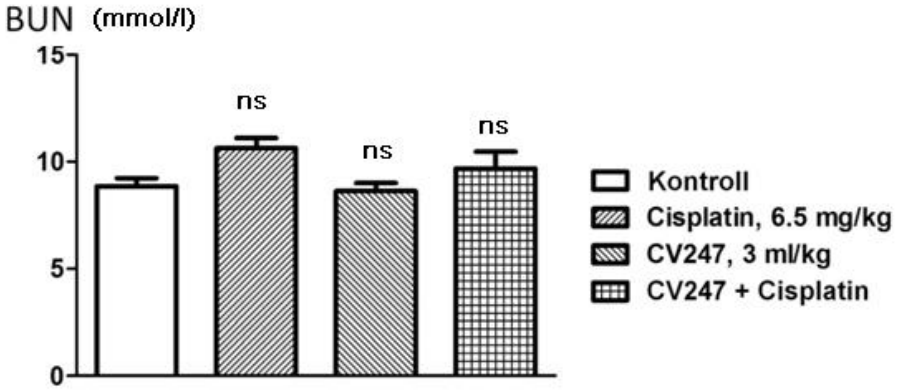
4.2.3. Vesefunkció

A 12. napon levett vérből meghatározott [kreat] és [BUN] értékek a kontroll és CV csoportban a fiziológiás tartományban voltak. ([kreat]: 17,0- 22,5 µmol/l, [BUN]: 6,63- 10,48 mmol/l). A Cp szignifikánsan (p<0,01) fokozta mindkettőt, a CV nem tudott változtatni a Cp által keltett azotaemián.



6. ábra: A CV247 nem védte ki a Cp kezelés utáni azotaemiát.

Kétutas Anova teszt.

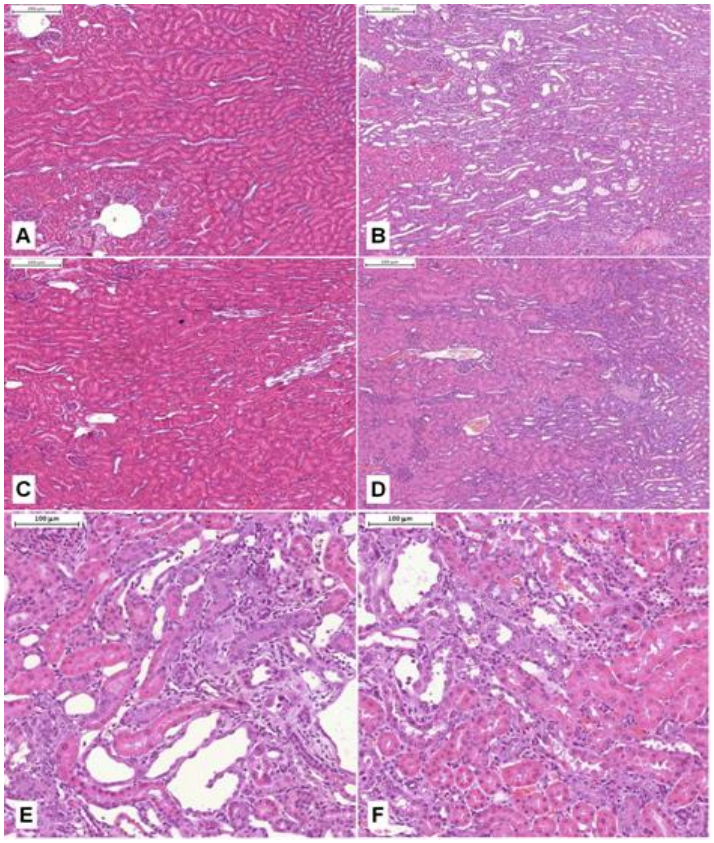


7. ábra. A CV247 nem befolyásolta a [BUN] változását a Cp-al kezelt csoportban.

Kétutas Anova teszt.

4.2.4. A vese szövettani és immunhisztokémiai vizsgálata

A vesekárosodás mértékét a vak értékelés során kapott pontok jelzik. Míg a Cp-nal kezelt csoportban a vesekárosodás mértéke mérsékelt- súlyos (3,67±0,50), addig a CV+Cp csoportban ennek mértéke enyhe- mérsékelt változás (2,67±0,71) volt. Ez szignifikáns különbséget ($p<0,01$) jelent a két csoport között, azaz a CV a Cp nephrotoxikus hatását csökkentette. A C és a CV csoport közt különbség nincs, vesekárosodás nem látható. Ez azt bizonyítja, hogy a CV-nek nincs semmilyen nephrotoxikus hatása.



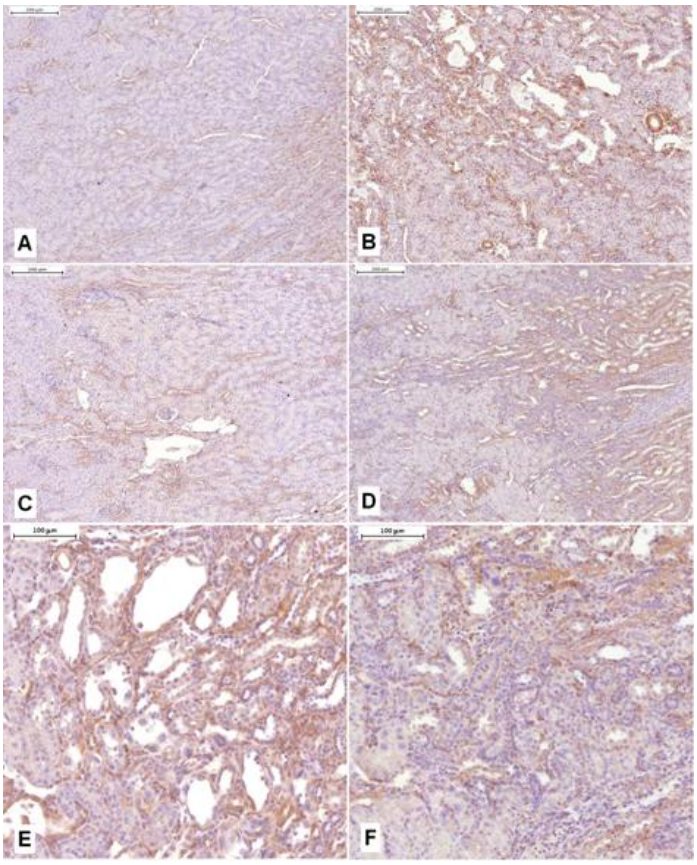
8.ábra: A CV247 védőhatásának hisztológiai vizsgálata.Hematoxilin-eozin festés.

Magyarázat : A. kontroll: normális szerkezet, B+E.Cp: súlyos tubulo-intersticiális károsodás (3,67±0,50), C. CV: normális szerkezet, D+F.CV+Cp: a Cp-hoz képest enyhébb károsodás (2,67±0,71; $p<0,01$)

Az E és az F szövettani képek nagyobb nagyítással készültek.

Az értékeket kétutas ANOVA teszttel hasonlítottuk össze.

Enyhe COX-2 aktivitás jelent meg az interstitiális térben, a vese epithelsejtjeinek citoplazmájában és a nagyerek falában a kontroll és a CV-vel kezelt kísérleti állatokban (kontroll csoport: 1,20±0,42, CV csoport: 1,0±0,0). Fokozott COX-2 aktivitás látható a vesekárosodott területen a Cp-al kezelt állatokban, mely kisebb mint CV+Cp csoportban, ami azt bizonyítja, hogy a CV-nek protektív hatása van a Cp-al szemben (Cp: 3,00±0,71 vs. CV+Cp: 2,44±0,53, p=0,097). A vizsgálat igazolta, hogy a CV alkalmas lehet a Cp nephrotoxicitás kivédésére.



9. ábra. A Cp és a CV hatása a vesekéreg COX-2 immunhisztokémiai aktivitására.

Magyarázat: A. kontroll: enyhe aktivitás az intesticiumban és a vese epitheliumban

B+E. Cp : fokozott COX-2 aktivitás a vesekárosodott területeken (3,00±0,71)

C. CV: enyhe aktivitás az intersticiumban és a vese epithéliumban; D+F. CV+Cp: szignifikánsan alacsonyabb COX-2 aktivitás mint a Cp csoportban (2,44±0,53; p=0,097). Az értékeket Mann Withney és kétutas Anova teszttel hasonlítottuk össze.

Az E és F felvételek nagyobb nagyítással készültek.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1.A Cp kezelések előtt mért [kreat] érték nem alkalmas a Cp okozta nephrotoxicitás kockázatának megítélésére.

2. A kezelések előtti alacsonyabb GFR (60-80 ml/perc) érték normál [kreat] mellett jelzi a Cp nephrotoxicitás kockázatának megtöbbszöröződését.

3.A Cp kezelés utáni nephrotoxicitás lényegesen gyakrabban alakul ki a társbetegségekben (hypertoniában, ISZB-ben és diabetes mellitusban) szenvedő betegekben.

4. CV 247 kezelés alkalmas lehet a Cp nephropathia mérséklésére.

6. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent angol nyelvű közlemények:

1.**Máthé C**, Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlosi ZI, Szondy K, Horváth I, Müller V and Losonczy G. (2011) Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular disease and diabetes in lung cancer patients. Eur Resp J, 37:888-894. **IF:5.895**

2.**Máthé C**, Szénási G, Sebestény A, Blazovics A, Szentmihályi K, Hamar P and Albert M. (2013) Protective effect of CV247 against cisplatin nephrotoxicity in rats. Hum Exp Toxicol, 2013 May 7. [Epub ahead of print] **IF:1.453**

Az értekezés témájában megjelent magyar nyelvű közlemények:

1.**Máthé Cs,** Bohács A, Duffek L, Lukácsovits J, Komlósi Zs, Szondy K, Horváth I, Müller V, Losonczy Gy. (2011) A cisplatin nephrotoxicitás tüdőkarcinomás betegeinkben. Med Thor, 64: 33-41.

2.Losonczy Gy, **Máthé Cs**, Müller V, Szondy K, Moldvay J. (2010) A cisplatin okozta nefrotoxicitás előfordulása, kockázati tényezői és megelőzése tüdőkarcinomás betegeinkben. Magy Onkol, 54:289-296.

3.Révai T, **Máthé Cs,** Winkler G, Bártfai Z. (2003) Cisplatin okozta nephropathia diagnosztikai és kezelési lehetőségeiről egy eset kapcsán. Hypertonia és nephrológia, 7:123-125.

Az értekezés témájában megjelent könyvfejezetek:

1.**Máthé Cs,** Bártfai Z. A platinavegyületek szerepe a tüdőrák kezelésében. In: Révai T, Máthé Cs, Bártfai Z (szerk.), Cisplatin-nephropathia. Medition Kiadó Kft, Budapest, 2005:7-12.

2.**Máthé Cs,** Révai T. Esetismertetés. In: Révai T, Máthé Cs, Bártfai Z (szer.), Cisplatin-nephropathia, Medition Kiadó Kft, Budapest, 2005:20-21.

3.Kocsis J, Bártfai Z, **Máthé Cs.** A ciszplatin hatása, és a malignus daganatok kezelésében betöltött szerepe. In: Révai T, Máthé Cs, Bártfai Z (szerk). Cisplatin-nephropathia, Medition Kiadó Kft, Budapest, 2005:13-16.

Az értekezés témájában szerkesztett könyv:

Révai T, **Máthé Cs**, Bártfai Z. Ciszplatin-nephropathia, Medion Kiadó Kft., Budapest, 2005.

Egyéb közlemények:

1.Máthé Cs, Bártfai Z. (2004) Szénanátha, Praxis, 13: 15-19.

2.Máthé Cs. (2007) A tüdőrák felismerése, a terápia lehetőségei. Háziorvos továbbképző szemle, 12: 652-658.

3.Szentmihályi K, May Z, Szénási G, **Máthé C**, Sebestény A, Albert M, Blázovics A. (2014) Cisplatin administration influences on toxic and non-essential element metabolism in rats. J Trace Elem Med Biol, 2014 Feb 25. [Epub ahead of print] **IF:1.959**

4.Vajda E, Emődi K, Lippai N, Egri G, Nagy A, Ruby E, Sápi Z, **Máthé Cs,** Magyar P. (2007) Primér pulmonális paraganglioma, Med Thor, 60:367-377.

5.Ostoros Gy, Tallósy I, Horváth Á, **Máthé Cs.** (1992) A nem kissejtes tüdőrák konzervatív kezelésének vizsgálata, Med Thor, 45:285-289.

Egyéb könyvfejezetek:

1.**Máthé Cs.** Tüdőembolia, In: Magyar P, Pálfy L, Bártfai Z (szerk.) Egészségügyi szakdolgozók tüdőgyógyászati kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2006: 297-302.

2.**Máthé Cs,** Kismarton J: A tuberkulózissal kapcsolatos jogi vonatkozások. In: Magyar P, Somoskövi Á (szerk.), Pulmonális és extrapulmonális tuberkulózis. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2007:245-250.

3.**Máthé Cs:** Irradiatio okozta tüdőbetegség. In: Magyar P, Losonczy Gy (szerk.), A pulmonológia kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012:526-529.

4.**Máthé Cs**, Tamási L: A mediastinum betegségei. In: Magyar P, Losonczy Gy (szerk.), A pulmonológia kézikönyve. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012:743-746.

5. Máthé Cs: Légzőrendszer betegségei. In: Kalabay L (szerk.), A családorvostan elmélete és gyakorlata e-learning tankönyv, Semmelweis Egyetem Budapest, 2012:792-810.

6. Máthé Cs: Tuberculosis és ritka infektív tüdőbetegségek. In: Somfay A (szerk.), SpringMeg Kiadó, Budapest, 2013:138-169.