

IUMS Clinical Practice Guideline Committee

فرم نگارش پروتکل های بالینی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

	<p>کد شناسایی کمیته گایدلاین های دانشگاه علوم پزشکی اصفهان</p>
<p>فارسی: توافق عمومی جهت تجویز منطقی داروی سیس پلاتین در بیماران مبتلا به کانسر به منظور کاهش نفروتوکسیستیتی ناشی از دارو</p> <p>English: The prevention of cisplatin induced nephrotoxicity: A general consensus statement for cisplatin therapy in cancer patients</p>	<p>عنوان بالینی : توافق عمومی (General Consensus)</p>
	<p>دبیر و همکاران اصلی: مهدی نعمت بخش ، فرزانه اشرفی ، مژگان مرتضوی</p>
	<p>گروه ، دانشکده دبیر و همکاران اصلی گروه فیزیولوژی و داخلی دانشکده پزشکی</p>

مشخصات دبیر و همکاران اصلی

ردیف	نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی	تخصص	نوع همکاری	امضای همکار
۱	مهدی نعمت بخش	هیات علمی	استاد	بیومدیکال	دبیر	
۲	فرزانه اشرفی	هیات علمی	دانشیار	هماتولوژی-آنکولوژی	همکار اصلی	
۳	مژگان مرتضوی	هیات علمی	استاد	نفرولوژی	همکار اصلی	

لیست اعضای کارگاه " توافق عمومی برای تجویز منطقی داروی سیس پلاتین به منظور کاهش نفروتوکسیستیتی ناشی از دارو"

نام و نام خانوادگی هماتولوژی-آنکولوژی	نام و نام خانوادگی نفرولوژی	نام و نام خانوادگی رادیوتراپی	نام و نام خانوادگی پایه
۱- دکتر فریبرز مکاریان	۱- دکتر حمید نصری	۱- دکتر علی اخوان	۱- دکتر زیبا فرج زادگان
۲- دکتر ولی اله مهرزاد	۲- دکتر شهرزاد شهیدی	۲- دکتر فرهاد قدیری	۲- دکتر شیرین سادات بدری
۳- دکتر مهدی محمود زاده	۳- دکتر شهرام طاهری		۳- دکتر علی رضا عندلیب
۴- دکتر مهران شریفی	۴- دکتر عبدالامیر عطاپور		۴- دکتر یوسف قیصری
۵- دکتر علیرضا صادقی	۵- دکتر محمد متین فر		۵- دکتر مهدی نعمت بخش
۶- دکتر مریم میرپوریان	۶- دکتر شیوا صیرفیان		
۷- دکتر پدیده عقاب	۷- دکتر فیروزه معین زاده		
۸- دکتر ریحانه معتمدی فرد	۸- دکتر نوشین هاشمی		
۹- دکتر علی درخشنده	۹- دکتر آلاله قیصری		
۱۰- دکتر یاسر صالحی	۱۰- دکتر مژگان مرتضوی		
۱۱- دکتر محمد رضا خسروی فارسانی			
۱۲- دکتر فرزانه اشرفی			

سیس پلاتین داروی رایج کموتراپی در کلینیک با اثرات مثبت ضد توموری است که دارای عوارض جانبی متعدد و از آن جمله نفروتوکسیسیتی و هیپاتوکسیسیتی است که می تواند ناشی از اثر دارو در تولید استرس اکسیداتیو ها باشد. در این میان شایع ترین عارضه جانبی دارو نفروتوکسیسیتی است که می تواند براحتی فرآیند درمان با سیس پلاتین را در بیمار متوقف کند و مشکل عمده در پیشبرد فرآیند درمان سرطان ایجاد نماید. در سال های گذشته تلاش بر این بوده است که با تغییر در پروتکل تجویز سیس پلاتین عارضه نفروتوکسیسیتی ناشی از آن را کاهش دهند. در این جهت از نحوه استفاده از داروی سیس پلاتین گرفته تا در نظر گرفتن شرایط مساعد بیمار برای دریافت دارو و یا حتی اضافه کردن مکمل های آنتی اکسیدانی در کلینیک مد نظر بوده است. اما با توجه به داده ها و پروتکل های متفاوت درمانی از یک طرف و نقطه نظرات تجربی همکاران بالینی از طرف دیگر و همچنین مطالعات پایه ای مرتبط با موضوع، نیاز احساس شد تا برای تجویز و فرآیند تجویز یک توافق عمومی (General Consensus) علمی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان وجود داشته باشد.

بخش ۲: مقدمه و اپیدمیولوژی راهنمای بالینی

سیس پلاتین داروی رایج کموتراپی در کلینیک با اثرات مثبت ضد توموری است که دارای عوارض جانبی متعدد و از آن جمله نفروتوکسیسیتی و هیپاتوکسیسیتی است که می تواند ناشی از اثر دارو در تولید استرس اکسیداتیو ها باشد. در این میان شایع ترین عارضه جانبی دارو نفروتوکسیسیتی است که می تواند براحتی فرآیند درمان با سیس پلاتین را در بیمار متوقف کند که بعضی از فاکتورهای موثر بر آن گزارش شده است (۱) و مشکل عمده در پیشبرد فرآیند درمان سرطان ایجاد نماید. در سال های گذشته تلاش بر این بوده است که با تغییر در پروتکل تجویز سیس پلاتین و عوامل موثر بر آن نظیر سن، جنس و وضعیت عملکرد کلیه (۱۳-۲) عارضه نفروتوکسیسیتی ناشی از آن را کاهش دهند. در این جهت از نحوه استفاده از داروی سیس پلاتین گرفته تا در نظر گرفتن شرایط مساعد بیمار برای دریافت دارو و یا حتی اضافه کردن مکمل های آنتی اکسیدانی مد نظر بوده است (۲۵-۱۴). اما با توجه به داده ها و پروتکل های متفاوت درمانی از یک طرف و نقطه نظرات تجربی همکاران بالینی از طرف دیگر و همچنین مطالعات پایه ای مرتبط با موضوع، نیاز احساس شد تا برای تجویز و فرآیند تجویز یک توافق عمومی (General Consensus) علمی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان وجود داشته باشد. براساس مطالعات بالینی و پایه محوریت این توافق عمومی می تواند حیطه های زیر را شامل شود (۵۹-۲۶):

- ۱- بر اساس منابع بالینی تجویز سیس پلاتین و به منظور کاهش نفروتوکسیسیتی ناشی از آن بایستی همراه با هیدراته نمودن بیمار باشد و لذا توافق بر فرآیند هیدراتاسیون ضروری بنظر می رسد
- ۲- بر اساس تحقیقات آزمایشگاهی و یا حتی مطالعات بالینی بعضی از مکمل های آنتی اکسیدانی صناعی و گیاهی می توانند نفروتوکسیسیتی ناشی از سیس پلاتین را کاهش دهند و لذا توافق بر این مسئله در فرآیند تجویز سیس پلاتین ضروری بنظر می رسد.
- ۳- از نظر بالینی بیمار باید دارای شرایط مساعد برای دریافت سیس پلاتین باشد (به عنوان مثال حداقل میزان فیلتراسیون (GFR) چقدر باشد) و لذا توافق بر این مسائل در فرآیند تجویز سیس پلاتین ضروری بنظر می رسد.
- ۴- گزارش هایی وجود دارد که استفاده از بعضی از دارو ها همراه با تجویز سیس پلاتین خطر ایجاد نفروتوکسیسیتی را افزایش می دهد و لذا توافق بر این مسائل در فرآیند تجویز سیس پلاتین ضروری بنظر می رسد.

فرآیند های انجام شده به منظور دستیابی به هدف تجویز منطقی داروی سیس پلاتین جهت کاهش نفروتوکسیسیته

۱- هسته مرکزی: هسته مرکزی با حضور افراد زیر به دلائل مشروحه از مدتها قبل در مرکز تحقیقات آب و الکترولیت تشکیل شد

الف: **دکتر فرزانه اشرفی:** دانشیار گروه داخلی (فوق تخصص هماتولوژی-انکولوژی بالغین).

الف-۱: درگیر بودن مستقیم بالینی در تجویز سیس پلاتین

الف-۲: مولف بیش از ۲۵ مقالات تحقیقاتی پایه و بالین در ۷ سال گذشته با موضوع سیس پلاتین

ب: **دکتر مژگان مرتضوی:** استاد گروه داخلی (فوق تخصص نفرولوژی)

ب-۱: درگیر بودن مستقیم بالینی در عارضه نفروتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین

ب-۲: مشاور علمی مرکز تحقیقات آب و الکترولیت در حیطه آسیب های کلیوی

ج: **دکتر مهدی نعمت بخش:** استاد گروه فیزیولوژی (دکترای تخصصی بیومدیکال)

ج-۱: درگیر بودن مستقیم مطالعات زیاد پایه در ۷ سال گذشته در زمینه نفروتوکسیسیته ناشی از

سیس پلاتین در مرکز تحقیقات آب و الکترولیت که منجر به چاپ بیش از ۵۰ مقاله در این زمینه بوده است.

۲- مرور مطالعات و تجربیات: اعضای هسته مرکزی به تناوب مطالعات انجام شده جهانی در رابطه با سیس پلاتین را در سالهای گذشته را مدنظر قرار دادند و با اضافه نمودن تجربیات فردی در پایه و بالین ابهاماتی را مطرح و جمع بندی نمودند.

۳- گردهمایی برای توافق عمومی: پس از بررسی های متناوب تصمیم هسته مرکزی بر آن شده تا در یک کارگاه عمومی

متشکل از کلیه همکاران بالینی هماتولوژیست-انکولوژیست بالغین، نفرولوژیست، رادیو تراپیست و همکاران پایه درگیر با تحقیقات مرتبط با سیس پلاتین ابهامات به نظریه علمی و مستندوار اعضای کارگاه گذاشته شود. دبیران این کارگاه توافق عمومی

برای تجویز منطقی داروی سیس پلاتین جهت کاهش نفروتوکسیسیته عبارت بودند از: **الف: دکتر فرزانه اشرفی** **ب: دکتر مژگان مرتضوی**

۴- برگزاری کارگاه توافق عموم برای تجویز منطقی داروی سیس پلاتین جهت کاهش نفروتوکسیسیته: پس از

هماهنگی های لازم این کارگاه در روز پنجشنبه چهارم بهمن ماه ۱۳۹۷ در تالار هشت گوش دانشکده پزشکی از ساعت ۹ صبح تا ساعت ۱/۳۰ بعداز ظهر با حضور همکاران مندرج در جدول ۱ تشکیل شد. پس از ارائه چند سخنرانی علمی توسط دکتر محمد متین فر استادیار گروه داخلی (فوق تخصص نفرولوژیست)، دکتر شهرزاد شهیدی استادگروه داخلی (فوق تخصص نفرولوژیست)، دکتر مژگان مرتضوی استاد گروه داخلی (فوق تخصص نفرولوژیست)، دکتر فرزانه اشرفی دانشیار گروه داخلی (فوق تخصص هماتولوژی-انکولوژی بالغین) و دکتر مهدی نعمت بخش استاد گروه فیزیولوژی، موضوع ابهامات موجود در تجویز منطقی داروی سیس پلاتین و کاهش نفروتوکسیسیته در قالب یک بارش افکار و شنیدن و نقد نقطه نظریات یکدیگر بر اساس مستندات انجام

شد. نهایتاً ابهامات تهیه شده قبلی توسط هسته مرکزی و ابهامات جدید ایجاد شده در کارگاه در قالب سوالات علمی مطرح و هر یک از حاضرین بر اساس مستندات نقطه نظرات نهائی خود را بیان نمودند و بر اساس رای گیری دبیران جلسه تصمیم گیری نمودند.

۵- توافق عمومی (General Consensus): نتایج رای گیری و توافق عمومی در پایان کارگاه در قالب یک General Consensus استوار بر یازده اصل تدوین گردید تا بر این اساس معیار منطقی تجویز داروی سیس پلاتین در جهت کاهش نفروتوکسیسیستی باشد.

توافق عمومی (General Consensus)

در تجویز داروی سیس پلاتین (Cisplatin) در فرآیند کموتراپی

مقدمه: سیس پلاتین داروی رایج کموتراپی در کلینیک با اثرات مثبت ضد توموری است که دارای عوارض جانبی متعدد می باشد و شایع ترین آنها نفروتوکسیستی است. نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین می تواند براحتی فرآیند درمان با سیس پلاتین را در بیمار متوقف کند که مشکل عمده در پیشبرد فرآیند درمان است. **هدف:** تعیین اصول لازم در تجویز سیس پلاتین جهت پیشگیری از عارضه نفروتوکسیستی.

ملاحظات عمومی:

اصل اول: قبل از تجویز سیس پلاتین توجه به موارد زیر ضروری است.

- ۱- **جنس و سن بیمار:** بر اساس مطالعات بالینی و آزمایشگاهی نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین ممکن است در دو جنس و در سنین مختلف متفاوت باشد (۳۳، ۱۰-۲) حتی ممکن است همزمان تجویز نمودن بعضی از مکمل ها و یا دارو ها اثر متفاوت در دوجنس داشته باشد. لذا احتیاط لازم است
 - ۲- **داروهای مهار کننده سیستم رنین آنژیوتانسین** (لوزارتان، انالپریل): بر اساس مطالعات آزمایشگاهی مصرف این دارو ها در جنس مونث همراه با تجویز سیس پلاتین ممکن است یک ریسک فاکتور برای تشدید نفروتوکسیستی باشد (۶، ۳۴، ۳۵).
 - ۳- **مسکن های NSAID:** همراه شدن این مسکن ها با سیس پلاتین یک ریسک فاکتور برای تشدید نفروتوکسیستی است (۵، ۱۳، ۴۳).
 - ۴- **سطح بالای هورمون جنسی زنانه** (استروژن): بررسی مطالعات آزمایشگاهی نشان دهنده نقش نامطلوب سطح بالای استروژن در هنگام همراه شدن با سیس پلاتین در افزایش نفروتوکسیستی ناشی از سیس پلاتین است (۳۹-۳۶، ۱۱) و بر این اساس احتیاط در تجویز سیس پلاتین در حالت هائی که سطح این هورمون زیاد است توصیه می شود.
- اصل دوم:** محاسبه میزان فیلتراسیون گلومرولی (eGFR) قبل از تجویز سیس پلاتین ضروری است (۴۰-۴۱).

ممنوعیت ها:

اصل سوم: تجویز سیس پلاتین در شرایط GFR کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ متر مربع بدن با افزایش خطر نفروتوکسیستی همراه است.

تبصره: تجویز سیس پلاتین در GFR کمتر از ۵۰ میلی لیتر در دقیقه فقط با تایید تیم چند تخصصی

مشاوره ای (نفرولوژیست، هماتولوژیست-انکولوژیست، و یا در صورت ضرورت دیگر متخصصین) قابل انجام است.

اصل چهارم: از تجویز سرم قندی در فرآیند هیدراتاسیون قبل و بعد از تجویز سیس پلاتین و همراه با تجویز سیس پلاتین به دلیل ایجاد خطر نفروتوکسیستی خودداری شود (۱۲،۴۲).

اصل پنجم: تجویز مانیتول با هر غلظتی همزمان با تجویز سیس پلاتین توصیه نمی شود (۲۶-۳۲).

اصل ششم: از تجویز همزمان NSAID و سیس پلاتین خودداری شود (۵،۱۳،۴۳).

اصل هفتم: از تجویز کنتراست وریدی در فاصله زمانی دو هفته بعد از سیس پلاتین خودداری شود (۵،۱۳).

اصل هشتم: تجویز داروهای گیاهی و یا مکمل های سنتتیک (ویتامین) به عنوان آنتی اکسیدان بدون استناد های علمی بالینی همزمان با سیس پلاتین خودداری شود هر چند مطالعات پایه وجود دارد (۱۵-۲۲)

الزامات و مجازها:

اصل نهم: قبل از (در طی زمان) تجویز سیس پلاتین هیدراتاسیون بایستی فقط با سرم نرمال سالین (یک لیتر در فرد بالغ) و به همراه کلرور پتاسیم (KCL) (در صورتی که سطح سرمی پتاسیم بالاتر از حد طبیعی نباشد) انجام شود.

تبصره: حجم سالین بر اساس شرایط بیمار و نظر پزشک می تواند تا حد کمی متغیر باشد.

اصل دهم: بعد از تجویز سیس پلاتین هیدراتاسیون بایستی فقط با سرم نرمال سالین (یک لیتر در فرد بالغ) و به همراه کلرور پتاسیم (KCL) (در صورتی که سطح سرمی پتاسیم بالاتر از حد طبیعی نباشد) انجام شود.

تبصره: حجم سالین بر اساس شرایط بیمار و نظر پزشک می تواند تا حد کمی متغیر باشد.

اصل یازدهم: تجویز منیزیم وریدی به همراه هیدراتاسیون تنها در صورتی که منیزیم سرم کمتر از حد طبیعی است توصیه می شود (۴۴-۵۸).

بخش ۵: ارزیابی راهنمای بالینی

(a) ارزیابی قابلیت به کارگیری در استان

ردیف	پارامترهای قابلیت به کارگیری	بله	خیر	نمیدانم	توضیحات (در صورت پاسخ منفی)
۱.	در دسترس بودن زیرساخت های مورد نیاز (تجهیزات، فناوری، و سایر امکانات) برای اجرا/ پیاده سازی دستورالعمل بالینی در استان	√			
۲.	در دسترس بودن دانش فنی و مهارت مورد نیاز جهت اجرای مداخله/توصیه، به طور کامل در استان	√			
۳.	پوشش مداخله/توصیه، در بسته خدمات بیمه پایه سلامت	√			
۴.	در کل به کارگیری را در حد قابل قبولی مفید میدانید	√			

(b) ارزیابی قابلیت پذیرش

ردیف	پارامترهای قابلیت پذیرش	بله	خیر	نمیدانم	توضیحات (در صورت پاسخ منفی)
۱.	تطابق داشتن نتایج حاصل از دستورالعمل بالینی (پیامدهای بررسی شده)، با ترجیحات بیماران در کشور	√			
۲.	تطابق داشتن مداخله بررسی شده دستورالعمل بالینی، با فرهنگ و عرف جامعه	√			
۳.	بیماران توان تبعیت از پروتکل درمانی را دارند	√			

(c) ارزیابی قابلیت تعمیم پذیری اثربخشی

ردیف	پارامترهای قابلیت به کارگیری	بله	خیر	نمیدانم	توضیحات (در صورت پاسخ منفی)
۱.	همخوانی داشتن با شرایط زمینهای و ویژگی های جمعیت توصیف شده در مطالعه با جمعیت هدف در استان (به طور مثال نژاد، موربیدیت همراه)	√			
۲.	همخوانی داشتن با ویژگی های بیماری یا عامل بیماریزا در درمطالعه با جمعیت هدف در استان (به عنوان مثال وابستگی نوع الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی به عامل بیماریزا)	√			

References

1. Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM, Morales AI (2011) An integrative view of the pathophysiological events leading to cisplatin nephrotoxicity. *Critical reviews in toxicology* 41 (10):803-821. doi:10.3109/10408444.2011.602662
2. de Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, Planting AS, Graveland WJ, Stoter G, Verweij J (2003) Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *British journal of cancer* 88 (8):1199-1206. doi:10.1038/sj.bjc.6600884
3. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G (2005) [Anticancer drug-induced nephrotoxicity]. *Nephrologie & therapeutique* 1 (2):101-114. doi:10.1016/j.nephro.2004.12.001

4. Pezeshki Z, Maleki M, Talebi A, Nematbakhsh M (2017) Age and Gender Related Renal Side Effects of Cisplatin in Animal Model. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 18 (6):1703-1705. doi:10.22034/APJCP.2017.18.6.1703
5. Ali BH, Al-Moundhri M, Tageldin M, Al Hussein IS, Mansour MA, Nemmar A, Tanira MO (2008) Ontogenic aspects of cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 46 (11):3355-3359. doi:10.1016/j.fct.2008.07.030
6. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi Jazi F, Mazaheri B, Moeini M, Safari T, Azarkish F, Moslemi F, Maleki M, Rezaei A, Saberi S, Dehghani A, Malek M, Mansouri A, Ghasemi M, Zeinali F, Zamani Z, Navidi M, Jilanchi S, Shirdavani S, Ashrafi F (2017) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity; Protective Supplements and Gender Differences. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 18 (2):295-314. doi:10.22034/APJCP.2017.18.2.295
7. Kirkim G, Olgun Y, Aktas S, Kiray M, Kolatan E, Altun Z, Ercetin P, Bagriyanik A, Yilmaz O, Ellidokuz H (2015) Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity? *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 272 (10):2755-2763. doi:10.1007/s00405-014-3283-0
8. Aydin I, Agilli M, Aydin FN (2014) Gender differences influence renal injury in cisplatin-treated rats: biochemical evaluation. *Biological trace element research* 158 (3):275. doi:10.1007/s12011-014-9945-3
9. Nematbakhsh M, Ebrahimian S, Tooyserkani M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Ashrafi F (2013) Gender difference in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model: greater intensity of damage in male than female. *Nephro-urology monthly* 5 (3):818-821. doi:10.5812/numonthly.10128
10. Stakisaitis D, Dudeniene G, Jankunas RJ, Grazeliene G, Didziapetriene J, Pundziene B (2010) Cisplatin increases urinary sodium excretion in rats: gender-related differences. *Medicina* 46 (1):45-50
11. Pezeshki Z, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A, Pilehvarian AA, Safari T, Eshraghi-Jazi F, Haghighi M, Ashrafi F (2013) Evidence against protective role of sex hormone estrogen in Cisplatin-induced nephrotoxicity in ovariectomized rat model. *Toxicology international* 20 (1):43-47. doi:10.4103/0971-6580.111568
12. Karimi F, Kassaei S, Baradaran A, Ashrafi F, Talebi A, Lak Z, Nematbakhsh M (2019) Dextrose Hydration May Promote Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Rats: Gender-related Difference. *Indones Biomed J In press*
13. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Children's Oncology G (2008) Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer* 51 (6):724-731. doi:10.1002/pbc.21695
14. Kamel KM, Abd El-Raouf OM, Metwally SA, Abd El-Latif HA, El-sayed ME (2014) Hesperidin and rutin, antioxidant citrus flavonoids, attenuate cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 28 (7):312-319. doi:10.1002/jbt.21567
15. Akomolafe SF, Akinyemi AJ, Anadozie SO (2014) Phenolic Acids (Gallic and Tannic Acids) Modulate Antioxidant Status and Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Rats. *International scholarly research notices* 2014:984709. doi:10.1155/2014/984709
16. Durak I, Ozbek H, Karaayvaz M, Ozturk HS (2002) Cisplatin induces acute renal failure by impairing antioxidant system in guinea pigs: effects of antioxidant supplementation on the cisplatin nephrotoxicity. *Drug and chemical toxicology* 25 (1):1-8. doi:10.1081/DCT-100108468
17. Hara M, Yoshida M, Nishijima H, Yokosuka M, Iigo M, Ohtani-Kaneko R, Shimada A, Hasegawa T, Akama Y, Hirata K (2001) Melatonin, a pineal secretory product with antioxidant properties, protects against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of pineal research* 30 (3):129-138
18. Somani SM, Husain K, Whitworth C, Trammell GL, Malafa M, Rybak LP (2000) Dose-dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: antioxidant defense system. *Pharmacology & toxicology* 86 (5):234-241
19. Husain K, Morris C, Whitworth C, Trammell GL, Rybak LP, Somani SM (1998) Protection by ebselen against cisplatin-induced nephrotoxicity: antioxidant system. *Molecular and cellular biochemistry* 178 (1-2):127-133
20. Darwish MA, Abo-Youssef AM, Khalaf MM, Abo-Saif AA, Saleh IG, Abdelghany TM (2017) Vitamin E mitigates cisplatin-induced nephrotoxicity due to reversal of oxidative/nitrosative stress, suppression of inflammation and reduction of total renal platinum accumulation. *Journal of biochemical and molecular toxicology* 31 (1):1-9. doi:10.1002/jbt.21833
21. Chen MF, Yang CM, Su CM, Hu ML (2014) Vitamin C protects against cisplatin-induced nephrotoxicity and damage without reducing its effectiveness in C57BL/6 mice xenografted with Lewis lung carcinoma. *Nutrition and cancer* 66 (7):1085-1091. doi:10.1080/01635581.2014.948211
22. Nematbakhsh M, Pezeshki Z (2013) Sex-Related Difference in Nitric Oxide Metabolites Levels after Nephroprotectant Supplementation Administration against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Wistar Rat Model: The Role of Vitamin E, Erythropoietin, or N-Acetylcysteine. *ISRN nephrology* 2013:612675. doi:10.5402/2013/612675
23. Nematbakhsh M, Ashrafi F, Safari T, Talebi A, Nasri H, Mortazavi M, Khazaei M, Baradaran-Mahdavi MM (2012) Administration of vitamin E and losartan as prophylaxes in cisplatin-induced nephrotoxicity model in rats. *Journal of nephrology* 25 (3):410-417. doi:10.5301/jn.5000018
24. Atasayar S, Gurer-Orhan H, Orhan H, Gurel B, Girgin G, Ozgunes H (2009) Preventive effect of aminoguanidine compared to vitamin E and C on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie* 61 (1):23-32. doi:10.1016/j.etp.2008.04.016

25. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD (2000) Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacological research* 41 (4):405-411. doi:10.1006/phrs.1999.0600
26. El Hamamsy M, Kamal N, Bazan NS, El Haddad M (2018) Evaluation of the effect of acetazolamide versus mannitol on cisplatin-induced nephrotoxicity, a pilot study. *International journal of clinical pharmacy* 40 (6):1539-1547. doi:10.1007/s11096-018-0677-x
27. Dhillon P, Amir E, Lo M, Kitchlu A, Chan C, Cochlin S, Yip P, Chen E, Lee R, Ng P (2018) A case-control study analyzing mannitol dosing for prevention of cisplatin-induced acute nephrotoxicity. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*:1078155218771461. doi:10.1177/1078155218771461
28. Adam JP, Fournier MA, Letarte N (2018) Should mannitol be reinstated in prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity? *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 24 (3):239-240. doi:10.1177/1078155216688341
29. Fukushima K, Okada A, Oe H, Hirasaki M, Hamori M, Nishimura A, Shibata N, Sugioka N (2018) Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Cisplatin with Hydration and Mannitol Diuresis: The Contribution of Urine Cisplatin Concentration to Nephrotoxicity. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics* 43 (2):193-203. doi:10.1007/s13318-017-0436-8
30. McKibbin T, Cheng LL, Kim S, Steuer CE, Owonikoko TK, Khuri FR, Shin DM, Saba NF (2016) Mannitol to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) receiving concurrent therapy. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24 (4):1789-1793. doi:10.1007/s00520-015-2978-0
31. Morgan KP, Buie LW, Savage SW (2012) The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy. *The Annals of pharmacotherapy* 46 (2):276-281. doi:10.1345/aph.1Q333
32. Williams RP, Jr., Ferlas BW, Morales PC, Kurtzweil AJ (2017) Mannitol for the prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity: A retrospective comparison of hydration plus mannitol versus hydration alone in inpatient and outpatient regimens at a large academic medical center. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* 23 (6):422-428. doi:10.1177/1078155216656927
33. Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Janus N, Karie S, Deray G (2008) [Chemotherapy and renal toxicity]. *Bulletin du cancer* 95 FMC Onco:F96-103. doi:10.1684/bdc.2007.0544
34. Zamani Z, Nematbakhsh M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Jilanchi S, Navidi M, Shirdavani S, Ashrafi F (2016) Effect of enalapril in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats; gender-related difference. *Advanced biomedical research* 5:14. doi:10.4103/2277-9175.175253
35. Haghghi M, Nematbakhsh M, Talebi A, Nasri H, Ashrafi F, Roshanaei K, Eshraghi-Jazi F, Pezeshki Z, Safari T (2012) The role of angiotensin II receptor 1 (AT1) blockade in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: gender-related differences. *Renal failure* 34 (8):1046-1051. doi:10.3109/0886022X.2012.700886
36. Ghasemi M, Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Soltani N, Moeini M, Talebi A (2016) Nephroprotective effect of estrogen and progesterone combination on cisplatin-induced nephrotoxicity in ovariectomized female rats. *Indian journal of nephrology* 26 (3):167-175. doi:10.4103/0971-4065.160337
37. Pezeshki Z, Nematbakhsh M, Mazaheri S, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Nasri H, Safari T, Mansouri A, Ashrafi F (2012) Estrogen Abolishes Protective Effect of Erythropoietin against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Ovariectomized Rats. *ISRN oncology* 2012:890310. doi:10.5402/2012/890310
38. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi-Jazi F, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, Safari T, Haghghi M, Mansouri A (2012) Vitamin E, Vitamin C, or Losartan Is Not Nephroprotectant against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Presence of Estrogen in Ovariectomized Rat Model. *International journal of nephrology* 2012:284896. doi:10.1155/2012/284896
39. Mazaheri S, Nematbakhsh M, Bahadorani M, Pezeshki Z, Talebi A, Ghannadi AR, Ashrafi F (2013) Effects of Fennel Essential Oil on Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Ovariectomized Rats. *Toxicology international* 20 (2):138-145. doi:10.4103/0971-6580.117256
40. Loh JM, Tran AL, Ji L, Groshen S, Daneshmand S, Schuckman A, Quinn DI, Dorff TB (2017) Baseline Glomerular Filtration Rate and Cisplatin- Induced Renal Toxicity in Urothelial Cancer Patients. *Clinical genitourinary cancer*. doi:10.1016/j.clgc.2017.08.016
41. Salek T, Vesely P, Bernatek J (2015) Estimated Glomerular Filtration Rate in Oncology Patients before Cisplatin Chemotherapy. *Klinicka onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti* 28 (4):273-277
42. Scott LA, Madan E, Valentovic MA (1990) Influence of streptozotocin (STZ)-induced diabetes, dextrose diuresis and acetone on cisplatin nephrotoxicity in Fischer 344 (F344) rats. *Toxicology* 60 (1-2):109-125
43. Cosolo W, Schwarz MA, Christophidis N, Zalberg JR (1991) Interaction of cisplatin with other cytotoxics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Anti-cancer drugs* 2 (2):169-174
44. Konishi H, Fujiwara H, Itoh H, Shiozaki A, Arita T, Kosuga T, Morimura R, Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, Otsuji E (2018) Influence of magnesium and parathyroid hormone on cisplatin-induced nephrotoxicity in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology letters* 15 (1):658-664. doi:10.3892/ol.2017.7345
45. Saito Y, Okamoto K, Kobayashi M, Narumi K, Furugen A, Yamada T, Iseki K (2017) Magnesium co-administration decreases cisplatin-induced nephrotoxicity in the multiple cisplatin administration. *Life sciences* 189:18-22. doi:10.1016/j.lfs.2017.08.028

46. Saito Y, Okamoto K, Kobayashi M, Narumi K, Yamada T, Iseki K (2017) Magnesium attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by regulating the expression of renal transporters. *European journal of pharmacology* 811:191-198. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.034
47. Kumar G, Solanki MH, Xue X, Mintz R, Madankumar S, Chatterjee PK, Metz CN (2017) Magnesium improves cisplatin-mediated tumor killing while protecting against cisplatin-induced nephrotoxicity. *American journal of physiology Renal physiology* 313 (2):F339-F350. doi:10.1152/ajprenal.00688.2016
48. Yamaguchi T, Uozu S, Isogai S, Hayashi M, Goto Y, Nakanishi T, Imaizumi K (2017) Short hydration regimen with magnesium supplementation prevents cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer: a retrospective analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25 (4):1215-1220. doi:10.1007/s00520-016-3512-8
49. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Kasashi K, Honma R, Takeuchi S, Shimizu Y, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Iseki K (2017) Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25 (2):481-487. doi:10.1007/s00520-016-3426-5
50. Yamamoto Y, Watanabe K, Tsukiyama I, Yabushita H, Matsuura K, Wakatsuki A (2016) Hydration with 15 mEq Magnesium Is Effective at Reducing the Risk for Cisplatin-induced Nephrotoxicity in Patients Receiving Cisplatin (>=50 mg/m²) Combination Chemotherapy. *Anticancer research* 36 (4):1873-1877
51. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, Kaneda H, Nishina S, Tsurutani J, Fujiwara K, Nomura M, Yamazoe Y, Chiba Y, Nishida S, Tamura T, Nakagawa K (2014) Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PloS one* 9 (7):e101902. doi:10.1371/journal.pone.0101902
52. Yoshida T, Niho S, Toda M, Goto K, Yoh K, Umemura S, Matsumoto S, Ohmatsu H, Ohe Y (2014) Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Japanese journal of clinical oncology* 44 (4):346-354. doi:10.1093/jjco/hyu004
53. Soltani N, Nematbakhsh M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A, Ashrafi F (2013) Effect of oral administration of magnesium on Cisplatin-induced nephrotoxicity in normal and streptozocin-induced diabetic rats. *Nephro-urology monthly* 5 (4):884-890. doi:10.5812/numonthly.11624
54. Hirai S, Kaida S, Ito T, Hasebe S, Ueno M, Udagawa H, Hayashi M (2013) [Magnesium premedication prevents Cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with esophageal and hypopharyngeal cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy* 40 (6):743-747
55. Muraki K, Koyama R, Honma Y, Yagishita S, Shukuya T, Ohashi R, Takahashi F, Kido K, Iwakami S, Sasaki S, Iwase A, Takahashi K (2012) Hydration with magnesium and mannitol without furosemide prevents the nephrotoxicity induced by cisplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic disease* 4 (6):562-568. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.16
56. Ashrafi F, Haghshenas S, Nematbakhsh M, Nasri H, Talebi A, Eshraghi-Jazi F, Pezeshki Z, Safari T (2012) The Role of Magnesium Supplementation in Cisplatin-induced Nephrotoxicity in a Rat Model: No Nephroprotectant Effect. *International journal of preventive medicine* 3 (9):637-643
57. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frokiaer J, Ostergaard LF, Christensen S, Daugaard G, Jonassen TE (2005) Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 56 (5):535-542. doi:10.1007/s00280-005-1010-7
58. Goren MP (2003) Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Medical and pediatric oncology* 41 (3):186-189. doi:10.1002/mpo.10335
59. Duffy EA, Fitzgerald W, Boyle K, Rohatgi R (2018) Nephrotoxicity: Evidence in Patients Receiving Cisplatin Therapy. *Clinical journal of oncology nursing* 22 (2):175-183. doi:10.1188/18.CJON.175-183