

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KEMOTERAPİLERİN SERUM
ELEKTROLİT DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

DR. ELİF KERİMOĞLU

KONYA 2016

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KEMOTERAPİLERİN SERUM
ELEKTROLİT DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

DR. ELİF KERİMOĞLU

Danışman: YRD.DOÇ. DR. MEHMET ASIL

KONYA 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesi ve yazım aşamalarında bilimsel görüşlerini ve desteğini esirgemeyen danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehmet ASIL'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, unutulmaz dostluklarını benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Esra ZEYNELGİL'e ve Dr. Mümine BABADOSTU'na,

Tez sürecinde isimlerinin bu bölümde yazılmış olması da dahil hiçbir beklenti içinde olmadan, yardımlarını esirgemeyen hemşire, asistan doktor ve uzman doktor arkadaşlarıma,

Yaptığım her işte emeği ve desteği olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Elif KERİMOĞLU

Konya, 2016

ÖZET

HEMATOLOJİK MALİGNİTELERDE KEMOTERAPİLERİN SERUM ELEKTROLİT DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Dr. Elif KERİMOĞLU, Uzmanlık Tezi, Konya, 2016

Amaç: Bu çalışmanın amacı çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle farklı kemoterapiler alan hastalarda kemoterapi öncesi ve kemoterapinin 1. Gününde serum elektrolit düzeylerinin karşılaştırılması ve elektrolit düzeylerinde ortaya çıkabilecek olası değişikliklerin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Klinik ve Polikliniğinde ve Akut lenfoblastik lösemi, Akut myeloblastik lösemi, Kronik lenfositik lösemi, Hodgkin lenfoma, Non-Hodgkin lenfoma, Multiple myelom ile Miyelodisplastik sendrom tanılarını almış olan 18-75 yaş arasında hastalar dahil edilmiştir. Çalışmada serum elektrolitlerinin kemoterapi öncesi ve kemoterapinin 24.saati serumdüzeyleri karşılaştırılmıştır. Kemoterapi öncesi bilinen kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ile kemoterapi sırasında akut böbrek yetmezliği, tümör lizis sendromu ve sepsis gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmada toplam 195 hastanın verileri incelenmiştir. Multiple myelomalı hastalarda Velcade+Deksametazon rejiminin, Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda R-CHOP rejiminin ve Hodgkin lenfomalı hastalarda ABVD rejiminin kalsiyum değerlerinde, Kronik lenfositik lösemili hastalarda ise FC rejiminin sodyum ve magnezyum değerlerinde anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: Velcade+Deksametazon, R-CHOP, ABVD rejimlerinin Ca++ değişimleri yönünden, FC rejiminin ise Na+ değişimleri yönünden yakından izlenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, serum elektrolit, imbalans, kemoterapi

ABSTRACT

EFFECTS OF CHEMOTHERAPIES ON SERUM ELECTROLYTE LEVELS IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Elif KERİMOĞLU,MD., Dissertation, Konya, 2016

Aim: This study aimed to compare the pre-chemotherapy and post-treatment first day levels of serum electrolyte in hematological malignancies to determine their effects on electrolyte levels and patient survival.

Methods: Patients between 18 to 75 years of age, and admitted to hematology department of Meram Medical Faculty with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia, acute myeloblastic leukemia, chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma and myelodysplastic syndrome were included in the study. Pre- and post-treatment first day serum electrolyte levels were compared in each chemotherapy modality. Patients with a diagnosis of chronic renal failure, acute renal failure, tumor lysis syndrome, and sepsis were excluded from analyses.

Results: Data of a total of 195 patients were evaluated. Accordingly, Velcade+Dexamethasone in multiple myeloma, R-CHOP in non-Hodgkin lymphoma, and ABVD in Hodgkin's lymphoma caused reductions in serum calcium levels, and FC in chronic lymphocytic lymphoma caused decreases in sodium levels.

Conclusion: Velcade+Dexamethasone, R-CHOP, ABVD regimens should be monitored for Ca^{++} , and FC regimen should be monitored for Na^{+} and Mg^{++} changes.

Keywords: Hematological malignancy, serum electrolytes, imbalance, chemotherapy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	iii
Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	vi
Tablolar	vii
Şekiller	viii
Kısaltmalar	ix
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Hematolojik Malignitelerin Tedavi Özellikleri	4
2.2. Hiponatremi	9
2.3. Hipokalemi	13
2.4. Hipomagnezemi	16
2.5. Hiperkalsemi	19
2.6. Hipofostatemi	22
2.7. Metabolik asidoz	23
2.8. Tümör lizis sendromu	24
2.9. Diğer bozukluklar	25
3. Gereç ve Yöntem	26
3.1. İstatistiksel Analizler	26
4. Bulgular	28
5. Tartışma	48
6. Sonuç	56
7. Kaynaklar	58

TABLolar

	Sayfa
Tablo 1.1. Hematolojik malignitelerde sağkalım	2
Tablo 2.1. Sık görölen kematerapötik ajanlara ait toksisiteler	7
Tablo 2.2. Kanserli hastalarda hiponatremi mekanizmaları	12
Tablo 2.3. Kanserli hastalarda hipokalemi mekanizmaları	15
Tablo 4.1. Tanı gruplarında cinsiyet dağılımları ve yaş değerleri	28
Tablo 4.2. Tanı gruplarında uygulanan kemoterapi rejimleri	30
Tablo 4.3. Tanı gruplarında serum elektrolitlerinde kemoterapi sonrası değişimler	32
Tablo 4.4. Tanı gruplarında hücre sayılarında kemoterapi sonrası değişimler	34
Tablo 4.5. Multiple myelomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	35
Tablo 4.6. Non-hodgkin lenfomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	36
Tablo 4.7. Kronik lenfositik lösemide uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	37
Tablo 4.8. Akut miyeloid lösemide uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	38
Tablo 4.9. Hodgkin lenfomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	39
Tablo 4.10. Myelodisplastik sendromda uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	39
Tablo 4.11. Akut lenfoblastik lösemide uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler	40

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1.1. Hematolojik malignitelerin ana tanı grupları	1
Şekil 2.1. Hücre siklusunun siklinler, siklin bağımlı kinazlar ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile kontrolü	4
Şekil 2.2. Hiponatremi tanı algoritması	11
Şekil 2.3. Hipokalemi tanı algoritması	14
Şekil 2.4. Hipomagnezemi tanı algoritması	17
Şekil 2.5. Magnezyumun tübüler lümeninden EGFR bağımlı apikal kanal TRPM6	18
Şekil 2.6. Hiperkalsemi tanı algoritması	20
Şekil 4.1. Tanı gruplarında cinsiyetlerin dağılımları	29
Şekil 4.2. Multiple myelomalı hastalara ait sağkalım grafiği	41
Şekil 4.3. Non-hodgkin lenfomalı hastalara ait sağkalım grafiği	42
Şekil 4.4. Kronik lenfositik lösemili hastalara ait sağkalım grafiği	43
Şekil 4.5. Akut miyeloid lösemili hastalara ait sağkalım grafiği	44
Şekil 4.6. Hodgkin lenfomalı hastalara ait sağkalım grafiği	45
Şekil 4.7. Miyelodisplastik sendromlu hastalara ait sağkalım grafiği	46
Şekil 4.8. Akut lenfoblastik lösemili hastalara ait sağkalım grafiği	47

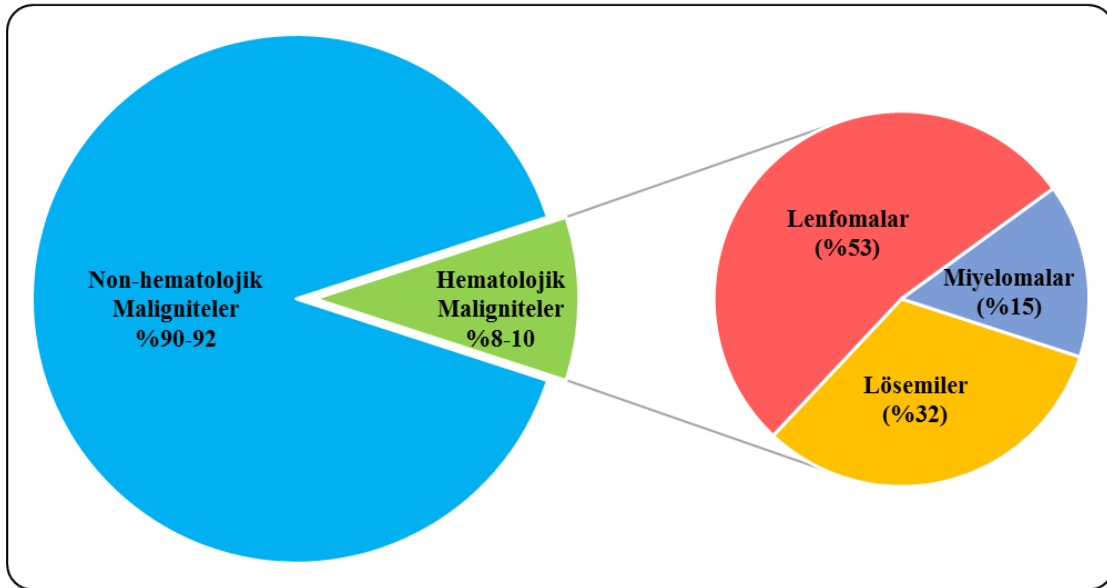
KISALTMALAR

3+7	Standard doz sitozin arabinozid ve idarubisin
ABVD	Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADH	Antidiüretik hormon
AG	Anyon açığı
Ara-C	Sitozin arabinozid
BBK	Baş boyun kanserleri
CVP	Siklofosfamid, Vinkristin, Metil Prednizolon
DHAP	Deksametazon, Yüksek doz Ara-C, Sisplatin
DNA	Deoksiribonükleik asit
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FC	Fludarabin, Siklofosfamid
GM-CSF	Granülosit-makrofaj koloni uyarı faktörü
HİPER-CVAD	Siklofosfamid, Vinkristin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
LA	Laktik asidoz
Mtx	Metotreksat
NAG	Non-anyon açığı
PTH	Paratiroid hormon
PTHRP	PTH ilişkili peptid
RANK	Nükleer faktör-kB reseptör aktivatörü
RANKL	RANK ligandı
R-CHOP	Rituksimab, Siklofosfamid, Adriablastin [Daunorubisin], Vinkristin, Metil Prednizolon
R-FC	Fludarabin, Siklofosfamid, Rituksimab
RTA	Renal tübüler asidoz
TRPM6	Transient reseptör potansiyel M6
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid
TLS	Tümör lizis sendromu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik maligniteler gelişmiş ülkelerdeki tüm kanser tanılarının yaklaşık olarak %8-10'unu oluşturan ve benzer oranlarda mortaliteye neden olan hastalıklardır. Hematolojik kanserlerin üç ana tanı grubunu lenfomalar, lösemiler ve miyelomalar oluşturmaktadır. Bu ana grupların dağılımı gelişmiş ülkelerde benzer oranlarda olmak üzere, lenfomalar için yaklaşık olarak %53, lösemiler için %32 ve miyelomalar için %15 civarındadır (Şekil 1.1).

Hematolojik maligniteler klonal gelişim gösterir ve hedef hücrelerde DNA tamir genlerinde, onkogenlerde ve/veya tümör supresör genlerde multiple genetik değişiklikler meydana geldiği zaman ortaya çıkarlar. Ayrıca, birçok hematolojik malignite, tıpkı hematolojik olmayan malignitelerde olduğu gibi kanser kök hücrelerinden gelişmektedir. Bu genetik zeminde ortaya çıkan hematolojik maligniteler genellikle evrelerine ve akut ya da kronik olmalarına göre sınıflandırılmaktadırlar. Yüksek gradeli hematolojik maligniteler agresif gelişim gösterirler ve fatalitesi yüksek akut hastalıklara neden olurlar. Orta ve düşük gradeli hematolojik maligniteler ise daha yavaş seyir gösteren kronik hastalıklara neden olurlar ve arada kendini gösterip kaybolan semptomlar oluştururlar.



Şekil 1.1. Hematolojik malignitelerin ana tanı grupları

Son birkaç dekad içinde sağlanan gelişmelere paralel olarak hematolojik malignitelerin 5 yıllık sağkalımlarında da önemli ilerleme kaydedilmiştir (Tablo 1.1). Bu başarının önemli bir kısmı agresif kemoterapi ve radyoterapi rejimlerinin pratiğe girmesine ve immünoterapi yöntemleri ile hematopoetik kök hücre transplantasyon metotlarının geliştirilmesine bağlıdır.

Tablo 1.1. Hematolojik maligniterde sağkalım

	1950-1954	1975-1977	1987-1989	2002-2008
Lösemi	%10	%34	%48	%59
Miyeloma	%6	%25	%33	%43
Hodgkin lenfoma	%30	%72	%85	%88
Non-Hodgkin lenfoma	%33	%47	%59	%72

Standart kemoterapi modaliteleri yeni tanı alan hematolojik maligniteli hastalardaki ilk uygulanan tedavi yaklaşımını oluştururlar. Kemoterapi tedavisine yanıt değerlendirmesi kemik iliği ve/veya periferik kandan alınan örneklerin incelenmesi ile yapılır. Malign hematopoietik hücreler morfolojik olarak genellikle normal hematopoietik hücrelerin blast evrelerine benzerler ve bu nedenle blast benzeri ya da blastik hücre olarak da isimlendirilirler. Sağlıklı kişilerde blast benzeri hücreler kemik iliğindeki hücrelerin %5'inden azını oluşturabilirken periferik kanda izlenmezler. Bu hücrelerin dolaşımında görülmesi durumunda hematolojik bir maligniteden şüphelenilir. Hematolojik malignitesi nedeniyle tedavi almış kişilerin kemik iliklerinde %5'in üzerinde blastik hücre görülüyor ve bu hücreler periferik dolaşımında da mevcutsa hasta tedaviden fayda görmemiştir ve klinik düzelme izlenmeyen bu hastalığa refraktör hastalık denir. Kemik iliğinde %5-20 arasında blastik hücre varken, periferik dolaşımında blast benzeri hücre neredeyse hiç yoksa parsiyel yanıt, kemik iliği blastik hücre oranı %5'in altında iken periferik kanda blast benzeri hücre kalmamışsa tam yanıt elde edilmiş demektir. Tedaviye 4 haftadan sonra yanıt kaybı olması relaps olarak tanımlanır.

Kanser hastalarının hem hastalıklarının kendi doğası nedeniyle, hem de alınan kemoterapötik ajanlara bağlı olarak serum elektrolit seviyelerinde değişimler ve

dengesizlikler ortaya çıkabilmektedir. Vücut asit-baz dengesi ve homeostazının sürdürülebilmesi için tehlike yaratan bu elektrolit dengesizliği uygun şekilde tanı almalı ve düzeltilmelidir. Kanserli hastalarda elektrolit dengesinde meydana gelen değişimler genel olarak incelendiğinde bazı durumlarda kanser tanısı ve tedavisine spesifik olmadığı ve genel hasta popülasyonunda görülebilecek etiyolojilere sekonder geliştiği, ancak bazı durumlarda ise tanıya, hastalığın yayılmasına ve spesifik kemoterapi rejimlerine bağlı olarak geliştiği görülür. Bu malignite-spesifik elektrolit bozuklukları belirgin hale geldiklerinde ise hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilir ve acil tedavi edilmeleri gereklidir.

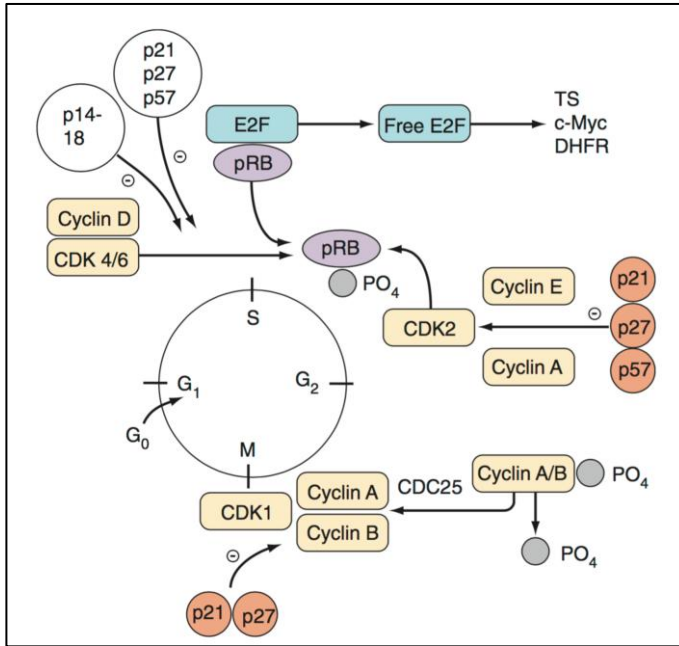
Hematolojik malignitelerin yönetim sürecinde oldukça önemli klinik bir durum olan elektrolit dengesinin idamesi hastaların kısa ve uzun dönem sağkalımları ve aynı zamanda tedavi başarıları için kritik bir süreçtir. Bu çalışmanın amacı da, bu klinik önem doğrultusunda, hematolojik malignitelerde kullanılan kemoterapi rejimlerinin serum elektrolit seviyelerine olan etkilerinin değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Kanser ve kemoterapi ilişkili elektrolit ve asit-baz bozuklukları kanserli hastaları etkileyebilir. Çoğu hastada hafif hastalık gelişse de, bazılarında belirgin morbidite görülebilir. Kanserli hastalarda elde edilecek sonuçların iyileştirilmesi için elektrolit ve asit-baz anormalliklerine tanı konması ve tedavinin hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

2.1. Hematolojik Malignitelerin Tedavi Özellikleri

Malign hematopoetik hücrelerin normal hücrelerden farkı daha fazla proliferasyon olmalarıdır. Hematolojik malignitelerde hücrelerin bu özellikleri tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu aşamada da hücre siklusu ve hücre replikasyon basamaklarında meydana gelen mekanik süreçler önem kazanmaktadır. Şekil 2.1’de özetlenmiş olan hücre siklusunda G1 (DNA sentezi öncesi faz), S (DNA replikasyonu), G2 (DNA sentezi sonrası faz) ve M (mitotik faz) fazlarında kromozomal bölünme ve ayrışma meydana gelmektedir. Ayrıca, proliferasyon olmayan ve dinlenmekte olan hücreler, teorik olarak sonsuza kadar bekleyebilecekleri G0 fazında istirahat etmektedirler. Bu hücreler hematopoetik büyüme faktörleri gibi spesifik uyaranlarla birlikte sıklusa G1 fazından dahil olabilirler.



Şekil2.1.Hücre siklusunun siklinler, siklin bağımlı kinazlar ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile kontrolü

Hematolojik malignitelerde son dekadlarda sağlanan gelişmeler ışığında gerçekleştirilen moleküler çalışmalar ve hücre biyolojisi araştırmaları ile hastaların tedavilerinde yeni terapötik hedefler tespit edilmiş ve hatırı sayılır ilerlemeler kaydedilmiştir. Tüm bu araştırmalar, etiyopatolojik mekanizmaları hedefleyen yeni tedavi ajanlarının da kullanıma girmesini sağlamıştır. Bu kapsamda kullanılan terapötik ajanlar küçük molekülleri, peptidleri, antikoları, radyo işaretli molekülleri, ilaç immünokonjugatlarını, immünotoksinleri ve kompleks taşıma sistemlerini kapsayan oldukça geniş bir yelpazede incelenmektedir.

Hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar hücre siklusu üzerine olan etkilerine, bu etkilerinin hücre siklusuna spesifik olmasına, ya da her ikisine göre değerlendirilebilir ve aşağıdaki kategorilerde incelenebilir:

- ***Siklusta etkili olmayan ilaçlar.*** Bunlar hücre siklusunun tüm fazlarında, hem siklus içindeki hem siklus dışındaki tüm hücreleri öldürürler. Bu ilaçlara örnek olarak steroidler ve antitümöral antibiyotikler (bleomisin hariç) verilebilir.
- ***Siklusta etkili, faz spesifik olmayan ilaçlar.*** Bunlar siklustaki hücreler üzerinde aktif olan ve her fazdaki hücreyi öldürebilen ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar tercihen hücre siklusunun belirli fazlarındaki hücreleri öldürürler. Bu ilaçlara örnek olarak alkilleyici ajanlar, cisplatin ve 5-fluorourasil verilebilir.
- ***Siklusta etkili, faz spesifik ilaçlar.*** Bunlar hücre siklusunun spesifik fazlarındaki hücreleri öldürürler. Örnekler arasında DNA sentezindeki (S fazı) hücreleri hedef alan çoğu antimetabolitler ve G2 ile M fazındaki hücreleri öldüren mikrotübüle etkili ilaçlar (örn. vinka alkaloidleri, taksanlar) yer alır.

Sitokinetik açıdan rasyonel bir yaklaşım siklusta etkili olmayan bir ajanla (örn. daunorubisin) siklusta etkili faz spesifik bir ajanın (örn. sitozin arabinozid [ara-C], decitabin) gibi kombine edilmesidir. Teorik açıdan bakıldığında siklusta etkili olmayan bir ajanın kullanımı, tümör yükünü azaltacak ve hücrelerin siklusa giren fraksiyonlarında bir artış sağlayacaktır. Böylece, bu hücreler siklusta etkili olan ve faz spesifik ajanlara daha duyarlı hale geleceklerdir. Hematolojik malignitelerin tedavilerindeki ana hedeflerin başında neoplastik hücreleri hematopoitik büyüme faktörleri kullanarak, hücre siklusunun daha duyarlı S fazına sokmak gelmektedir. Ancak, bu stratejinin başarısını engelleyen faktörler arasında büyüme faktörlerinin S

fazı fraksiyonunu yeterince yükseltememesi, bu yaklaşımın selektif olmaması ve büyüme faktörlerinin neoplastik hücreleri apoptozdan koruma olasılıkları yer almaktadır.

Normal ve neoplastik dokuların sitokinetik farklılıklarının açığa çıkarılması maalesef güçtür. Hem normal hematopoietik kök hücrelerin, hem de hematolojik malign kök hücrelerin G1 fazındaki hücre oranları düşüktür. Ancak, uzamış doz şemaları bu malign hücrelerin hücre siklusuna girmesini provoke edebilir ve etkinliklerini açıklayabilir. Dolayısıyla gastrointestinal epitel ve normal hematopoietik progenitör hücreler gibi hızlı bölünen hücreler birçok kemoterapötik ajana duyarlıdır.

Kanser tedavisi sırasında görülebilecek en ciddi yan etkiler arasında kemik iliği süpresyonu, kardiyovasküler ve pulmoner toksisiteler ile santral ve periferik sinir sistemi hasarı yer almaktadır. Ancak, bunlar dışında hemen tüm organ sistemlerinde disfonksiyon gelişimi tanımlanmış durumdadır. Kemoterapötik ajanlara bağlı olarak sık görülen yan etkiler Tablo2.1’de özetlenmiştir.

Böbrekler birçok kemoterapötik ajanın majör eliminasyonunu gerçekleştiren organlardır ve kemoterapinin toksik etkilerine oldukça duyarlıdırlar. Antineoplastik ajanların akut ve kronik böbrek yetmezliği kadar elektrolit bozukluklarına da neden oldukları bilinmektedir. Renal bozukluğun derecesini tedavide kullanılan ajanın dozu, hasta özellikleri ve diğer nefrotoksik ajanların kullanımı belirlemektedir. Kanser tedavisi doğrudan nefrotoksisiteye neden olmasının yanında tümör lizis sendromu ve nötropeni gelişimine de neden olabilir ve bunların sonucunda sepsis ve akut böbrek yetmezliği görülebilir.

Kemoterapötik ajanların birçoğu yukarıda bahsedildiği gibi nefrotoksik olabilmektedir. Bu duruma yol açan ajanların başında Sisplatin, yüksek doz Metotreksat ve İfosfamid gelmektedir.

Sisplatin ilişkili nefrotoksisitenin en önemli belirtisi böbrek yetmezliği ve hipomagnezemidir. İfosfamid genellikle proteinüri ve glikozüri ile ortaya çıkan proksimal tübül disfonksiyonuna neden olmaktadır. Bir folik asit prekürsörü olan lökovorin ise metotreksat ilişkili böbrek yetmezliğinin tedavisinde fayda sağlayabilmektedir.

Tablo 2.1. Sık görülen kemoterapötik ajanlara ait toksisiteler

Kemoterapötik	Yan Etki	Kemoterapötik	Yan Etki
Dokсорubisin	Kardiyotoksisite, myelosupresyon	İfosamid	Kardiyotoksisite, hemorajik sistit, böbrek yetmezliği, uygunsuz ADH salınımı sendromu
Arsenik	Lökositöz, plevral effüzyon, QT interval uzaması	Metotreksat	Ensefalopati, hepatik disfonksiyon, mukozit, platelet disfonksiyonu, pulmoner toksisite, böbrek yetmezliği, myelosupresyon
Asparajinaz	Koagülopati, hemorajik pankreatit, hepatik disfonksiyon, tromboemboli	Mitomisin	Myelosupresyon, pulmoner toksisite
Bevasizumab	Kanama, konjestif kalp yetmezliği, gastrointestinal perforasyon, hipertansiyon, bozulmuş yara iyileşmesi, pulmoner hemoraji, tromboemboli	Mitoksantron	Kardiyotoksisite, myelosupresyon
Bleomisin	Pulmoner hipertansiyon, pulmoner toksisite	Paklitaksel	Ataksi, otonomik disfonksiyon, myelosupresyon, periferik nöropati, artralji, bradikardi
Busulfan	Kardiyotoksisite, myelosupresyon, pulmoner toksisite	Sorafenib	Kardiyak iskemi, hipertansiyon, bozulmuş yara iyileşmesi, tromboemboli
Karmustine	Myelosupresyon, pulmoner toksisite	Sunitinib	Adrenal yetmezlik, kardiyak iskemi, hipertansiyon, tromboemboli
Klorambusil	Myelosupresyon, pulmoner toksisite, Uygunsuz ADH salınımı sendromu	Tamoksifen	Tromboemboli
Sisplatin	Disritmi, magnezyum kaybı, mukozit, ototoksisite, periferik nöropati, uygunsuz ADH salınımı sendromu, renal tübüler nekroz, tromboemboli	Talidomid	Bradikardi, nörotoksisite, tromboemboli

Siklofosfamid	Ensefalopati/deliryum, hemorajik sistit, myelosupresyon, perikardit, perikardial efüzyon, uygunsuz ADH salınımı sendromu, pulmoner fibrozis	Tretinoin	Myelosupresyon, retinoik asit sendromu
Erlotinib	Derin ven trombozu, pulmoner toksisite	Vinblastin	Kardiyotoksisite, hipertansiyon, myelosupresyon, pulmoner toksisite, uygunsuz ADH sendromu
Fluorourasil	Akut serebellar ataksi, kardiyotoksisite, gastrit, myelosupresyon	Vinkristin	Otonomik disfonksiyon, kardiyotoksisite, periferik nöropati, uygunsuz ADH salınımı sendromu , pulmoner toksisite

Böbrek yetmezliği genellikle tedavinin kesilmesi ve destek tedavisi ile birlikte düzelmektedir. Tedavi öncesi yeterli hidrasyon ve diğer nefrotoksinlerin kullanımından sakınılması ile renal toksisite riski azaltılabilir.

Siklofosfamid kullanımı renal tübüller üzerine doğrudan yaptığı etkiler nedeniyle uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sekresyonu sendromu ile ilişkili olup, bu durum genellikle benigndir. Siklofosfamidin neden olduğu en ciddi yan etki obstrüktif üropatiye neden olacak kadar bol miktarda hematürinin görülebildiği hemorajik sistittir.

İndüksiyon kemoterapisi ya da yüksek doz radyoterapi de tümör hücrelerinde lizisi uyurabilir ve büyük miktarlarda ürik asit, fosfat ve potasyum salınmasına neden olabilir. Hiperürisemiye bağlı olarak ürik asit kristalleri renal tübüllerde presipite olabilir ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Kalsiyum fosfat birikimi ile bu durum daha da kötüye gidebilir. Radyasyona maruz kalıma bağlı gelişebilecek glomerülonefrit veya glomerüloskleroz neticesinde kalıcı hasar ve kronik böbrek yetmezliği ile sistemik hipertansiyon görülebilir.

Elektrolit ve serum asit-baz dengesi bozuklukları kanser hastalarında sıkça görülen sorunlardır. Bu sorunlar kanserin kendisine bağlı olabileceği gibi kanser tedavisi esnasında da ortaya çıkabilirler. Örneğin, bir kanser hastasında görülen metabolik asidoz yaygın bir lenfomanın neden olduğu laktik asit artışına, ya da

kemoterapinin neden olduğu diyare neticesinde ortaya çıkmış olabilir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda yayınlanan istatistiki bilgiler her elektrolit ya da asit-baz dengesi bozukluğu için detaylı bilgi sunmamaktadır. Ancak hiponatremi gibi ciddi elektrolit bozukluklarında morbidite ve mortalite oranlarının oldukça yüksek olduğu görölmektedir.

Kansere bağlı hastane yatışlarının değerlendirildiği bir çalışmada özellikle solid tümörlü hasta grubunda hiponatremi oranlarının %47 civarına kadar yükselebildiği bildirilmiştir(Doshi ve ark. 2012). Aynı çalışma bu hastaların %11'inde orta ile (120-129 mEq/L) ciddi (<120 mEq/L) arasında değişen hiponatreminin göröldüğünü bildirmiştir. Bu hiponatremi oranları genel hastane başvurularındaki hiponatremi oranları için daha önceden bildirilmiş olan %15-30 oranlarının üzerindedir (Verbalis ve ark. 2013).

Solid tümörlerin aksine, diğer solid olmayan tümörleri olan hastalarda ise hiponatremi oranları daha düşüktür. Örneğin, akut lösemi hastalarında yapılan bir çalışmada hiponatreminin sadece %10 oranında görölmekte olduğu bildirilmiştir (Filippatos ve ark. 2005). Aynı çalışmada elde edilen diğer sonuçlara göre ise akut lösemilerde hipokalemi oranlarının %43 ila %64 arasında göröldüğu belirtilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde elektrolit dengesindeki bu farklılıkların temelinde patofizyolojik mekanizmalar arası değişikliklerin etkili olabileceği öne sürölmüştür.

2.2. Hiponatremi

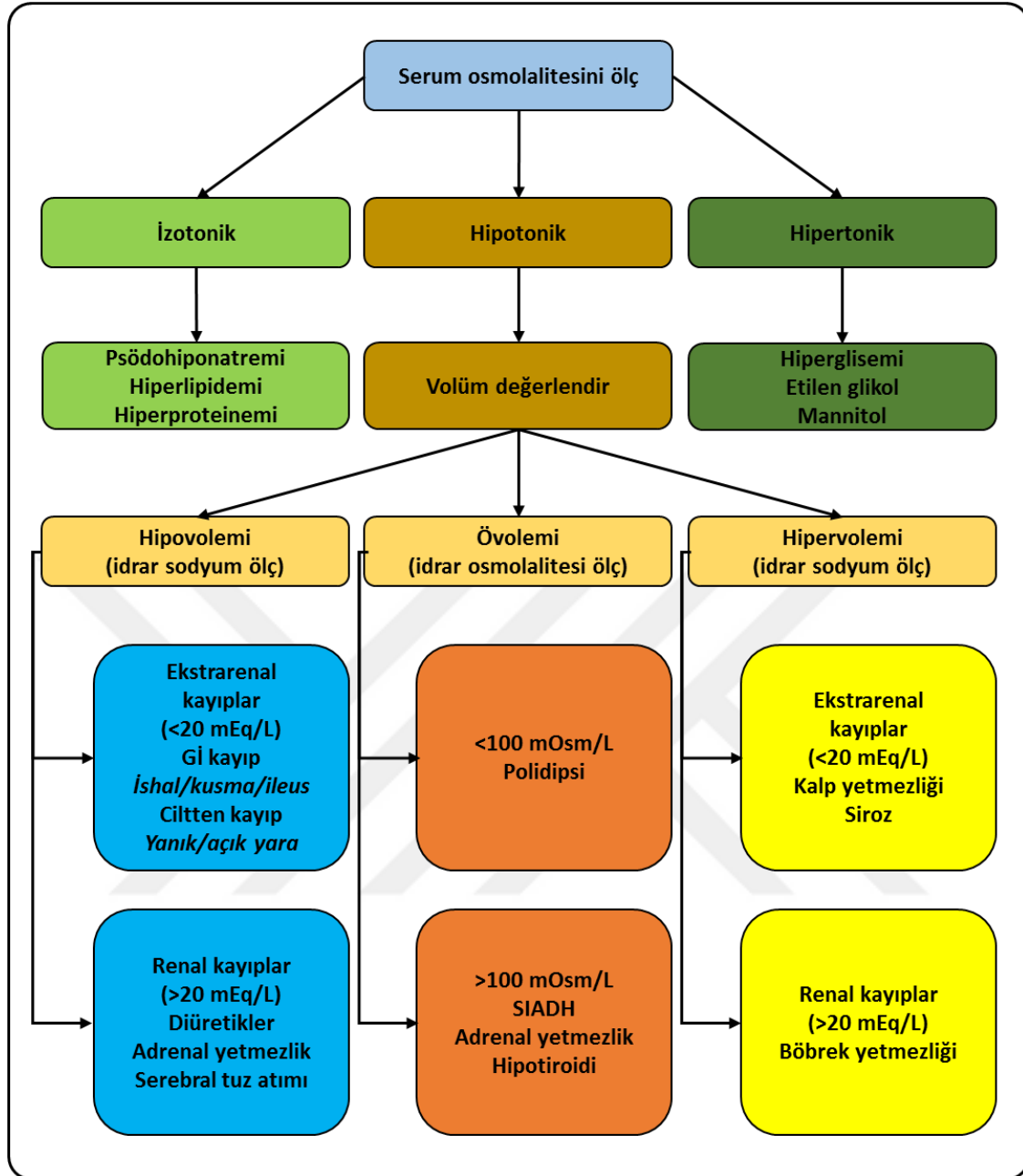
Hastalarda serum sodyum değerleri 120-125 mMol/L arasındaki konsantrasyonlarda iken semptomlar ortaya çıkmayabilir, ancak özellikle hızlı ilerleyen hastalık süreçlerinde bu değerlerin altına inildiğinde hastalarda semptomlar görölmeye başlar(Strange 1992, Kumar ve ark. 1998). Bu hastalarda izlenen klinik tablolarda sık karşılaşılan semptomlar arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, kognitif fonksiyonlarda bozulma, letarji, halsizlik, konfüzyon, nöbet ve koma yer alır. Hastalarda bunlar dışında kas krampları, düz kas yıkımı ve kardiyak olmayan pulmoner ödem de tespit edilebilir(Trimarchi ve ark. 1999).

Hipervolemi, övolemi veya hipovolemi durumlarının tümündehipotonik hiponatremi görölebilmektedir. Ayrıca, osmotik açıdan aktif bileşiklerin hücre membranından geçebilmeleri nedeniyle de hiponatremisi olan olgularda hiperosmotik,

izoosmotik ve hipoosmotik koşullar ortaya çıkabilir(Oster ve ark. 1999). Hiponatremi varlığında, etiyolojik değerlendirmelerde plazma ve idrar osmolalitesi ile idrar sodyum konsantrasyonunu tespit ederken öncelikle hastanın hidrasyon durumunun belirlenmesi önerilmektedir (Kumar ve ark. 1998) (Şekil 2.2).

Kanser, hospitalize edilmiş hastalardaki hiponatremi için sık karşılaşılan bir etiyolojik faktördür. Gill ve ark. tarafından gerçekleştirilen prospektif gözlemsel bir kohort çalışmasında hastanede yatarak izlenen hiponatremili hastalarda kanser sıklığının %14 olduğu bildirilmiştir (Gill ve ark. 2006).

Yapılan araştırmalar düşük sodyum konsantrasyonlarının, genel popülasyonda yapılmış çalışmalara benzer olarak, uzamış hastanede kalma süreleri ve artmış 90 günlük mortalite oranları ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Doshi ve ark. 2012). Kemoterapi öncesinde hiponatremisi olan küçük hücreli akciğer kanseri(KHAK) hastalarında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre kemoterapinin ilk iki siklusu içinde normal sodyum seviyesini koruyamamanın azalmış sağkalım için prediktif bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (Hansen ve ark. 2010).



Şekil 2.2. Hiponatremi tanı algoritması

Kanser ile ilişkili hiponatremi etiyolojisinde yer alan bazı faktörler Tablo 2.2’de özetlenmiştir. Etiyoloji ne olursa olsun hafif ila orta derecedeki hiponatremik hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi baş ağrısı, yorgunluk, ya da mental durum değişiklikleri yaşayabilirler. Muayene bulguları ile birlikte mutlaka idrar analizi de yapılmalı ve değerlendirilmelidir. İdrar sodyumunun <20 mEq/L olması hipovolemik hastada sodyum açığını, >40 mEq/L olması ise övolemik bir hastada uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı sendromunu ya da nadir olarak Sisplatin tedavisi esnasındaki tuz atılımını gösteriyor olabilir.

Tablo 2.2. Kanserli hastalarda hiponatremi mekanizmaları

Hiponatremi etiyojisi	Kanserli hastalara özel klinik örnekler
Psödohiponatremi	Paraproteinemiler
Azalmış su ekskresyonu	Altta yatan kronik böbrek hastalığı ya da akut böbrek hasarı
Dolaşım hacminde azalma	Bulantı, kusma, nasogastrik aspirasyon, ishal, hematemez, ya da hematokezya (gastrointestinal maligniteler ya da steroid ile indüklenmiş ülserler)
Efektif dolaşım hacminde azalma	Altta yatan veya yeni ortaya çıkan konjestif kalp yetmezliği, siroz, assit, ciddi hipoalbüminemi, veno-oklüzif hastalık
Uyumsuz ADH salınımı sendromu	ADH salgılayan tümörler (küçük hücreli akciğer kanseri ve baş boyun kanseri), kemoterapötikler (siklofosamid, sisplatin/karboplatin, vincristin, vinblastin) ve diğer ilaçlar (SSRI, NSAID)
ADH'nın non-osmotik stimülasyonu	Ağrı, bulantı, kusma
Tuz kaybı	Sisplatin

Kanserli hastalarda hiponatremi birçok nedene bağlı olarak görülebiliyor olsa da, uyumsuz ADH salınımı doğrudan kansere atfedilebilecek sık görülen bir nedendir. Bunun nedeni kanserli hastaların bulantı ve kusma yaşamaları, ya da siklofosamid gibi tedavi ajanlarını almaları neticesinde volümetrik ve osmotik olmayan bir şekilde ADH salınımı açısından stimuluslara maruz kalmalarıdır. Diğer bir neden ise özellikle KHAK ve baş boyun kanseri (BBK) gibi bazı tümör tiplerinden paraneoplastik olarak ADH salınmasıdır (Rosner ve ark. 2014). Bu konuda son olarak ise vinblastin, vincristin ve siklofosamid gibi bazı kemoterapötik ajanların ADH salınımı ya da etkisini artırarak hiponatremiye neden olabildiklerini vurgulamak gereklidir (Shirali ve ark. 2014).

Sisplatin, henle kulpunda etkili bir mekanizma ile tuz atılımını sağlayan ve hiponatremiye neden olan diğer bir antineoplastik ajandır (Hutchison ve ark. 1988). Sisplatin tedavisi alan hastaların yaklaşık olarak onda biri ciddi volüm depleksiyonu ile birlikte yüksek idrar sodyumunu izlenen hiponatremi tablosu geliştirmektedirler. Bu hastaların uyumsuz ADH salınımı olan volüm replase hastaların aksine, salin infüzyonu ile volüm ekspansiyonlarının sağlanması ve hiponatremilerinin düzeltilmesi gerekmektedir. Bu nedenle, hastaların uygun şekilde tedavilerinin

sağlanabilmesi için öncelikle doğru şekilde tanıların konması gerekmektedir. Sonrasında uygun şekilde tasarlanacak tedaviler ise hastaya, alta yatan tanıya ve hiponatreminin şiddetine göre belirlenmelidir.

Serum sodyum konsantrasyonlarının <110 mEq/L olduğu ve buna nörolojik semptomların eşlik ettiği ciddi hiponatremi durumlarında akut müdahale için %3 hipertonic salin infüzyonu gerekebilir. Uygunsuz ADH sekresyonunun yönetimi için sıvı kısıtlaması tedavinin belkemiğini oluştururken, ek tedavi olarak tuz tabletleri ve loop diüretikleri kullanılabilir. Ancak bu tedbirler kanser hastalarında yaşam kalitesini bozabilir ve bu nedenle diğer tedavilerin uygun ya da etkili olmadığı durumlarda uygunsuz ADH sekresyonuna sekonder olarak gelişmiş hiponatreminin tedavisinde toplayıcı kanallarda su geri emilimini inhibe etmek üzere vasopressin tip-2 reseptör (V2-R) inhibisyonu yapan aquaretik ajanların kullanımı önerilmektedir. Fakat bu ajanların kanser hastalarında klinik kullanımları ile ilgili veriler kısıtlı miktardadır. Bir V2-R antagonisti olan tolvaptanın güvenlik ve etkinliğinin değerlendirildiği küçük, tek merkezli bir çalışmanın sonuçlarına göre hiponatreminin düzeltilmesinde plaseboya göre üstün olduğu, ancak hastanede yatış süresini kısaltma ya da kognitif değerlendirmeleri iyileştirme etkilerinin olmadığı görülmüştür (Salahudeen ve ark. 2014). Ayrıca, tolvaptanın tedavi maliyeti ve doza bağımlı hepatotoksitesi nedeniyle uzun süreli kullanımı kısıtlanmaktadır.

2.3. Hipokalemi

Vücut potasyumunda meydana gelen azalmanın fizyolojik seviyede etki gösterebilmesi için toplam vücut potasyumunun %1 oranında düşmesi yeterlidir. Yaklaşık olarak 35 mmol civarındaki bu düşme hücresel boyutta ciddi bozukluklara neden olabilir. Fakat, rutin biyokimyasal incelemelerde potasyumun düşük seviyede tespit edilmiş olması toplam vücut potasyumunun da düşük olduğu anlamına gelmemektedir (Kim ve ark. 2002). Semptomatik hipokalemi sınırları ile plazma hipokalemi sınırları arasında geniş bir güvenlik aralığı mevcuttur (Cohn ve ark. 2000). Bununla birlikte, hızlı gelişen hipokalemi durumlarında semptom görülme ihtimali de artış göstermektedir (Gennari 1998).

Plazma potasyum seviyelerinin 3,0 ila 3,5 mmol/L arasında seyrettiği hafif olgularda fizyolojik etkiler görülmeyebilir. Ancak, önceden var olan kardiyovasküler

hastalık zemininde 3,5 mmol/L altındaki K⁺ değerleri aritmi gelişimi yönünden artmış risk taşımaktadır (Wahr ve ark. 1999). Potasyum dengesizliğinden en çok kas hücreleri ve renal tübül hücreleri etkilenmektedir (Gennari 1998). Potasyum eksikliği ciddi seviyelere ulaştığında (serum K⁺ <2,5 mmol/L) miyopati ve miyoglobinüri ile rabdomyoliz görülebilir ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Eğer hipokalemi derinleşmeye devam eder ve serum potasyumu 2.0 mmol/L altına inerse solunum paralizi görülebilir (Gennari 1998). Hipokalemi tanı algoritması Şekil 2.3'de özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Hipokalemi tanı algoritması

Kanserli hastalarda hiponatremi gibi hipokalemi de hem kansere bağılı hem de kanser dışı nedenlerle (Tablo 2.3), ama çoğunlukla bu ikisinin kombinasyonu neticesinde sıklıkla görülmektedir. Doğru tanı öncelikle flebetomi sonrası transsellüler geçişe bağılı psödohipokaleminin dışlanması gereklidir. Bu durum özellikle derin lökositozu olan hastalardan alınan kan örneklerinin soğukta muhafaza edilmemesi ya da örnek alımı sonrası hızlı bir şekilde analiz edilmemesi ve bekletilmesi sonrasında görülmektedir. Gerçek hipokalemi tespit edildikten sonra ise renal potasyum atımının değerlendirilmesi için idrar potasyum ölçümü ve trans-tübüler potasyum gradientinin hesaplanması yardımcı olabilir.

Tablo 2.3. Kanserli hastalarda hipokalemi mekanizmaları

Hipokalemi etiyolojisi	Kanser dışı nedenler	Kansere spesifik nedenler
Psödohipokalemi	Sıkı turnike ile flebetomi hatası	Lösemilerde klonal lökositoz
Hücreyel redistribüsyon	GM-CSF, vitamin B12 kullanımı	Lösemilerde blastik kriz
Azalmış alım	Anoreksi, bulantı, mukozit	Tümörün indüklediği disfaji
Eksternal kayıp	Kusma, kemoterapiye bağılı ishal, ya da radyasyon enteriti	VIPoma, villöz adenom (nadiren)
Renal kayıp	Hipomagnezemi, kemoterapi ile Fanconi sendromu	Lizozimüri, hafif zincir hasarına bağılı Fanconi sendromu (miyeloma), ektojik ACTH üretimi

Kanser dışı nedenler arasında yer alan kemoterapi tedavisi ya neden olduğu iştah azalması, gıda alımı, kusma veya ishal ile dolaylı olarak, ya da renal tübüler etkileri ile doğrudan hipokalemiye neden olabilmektedir. Örneğin ifosfamid, tedavi sonrasında da devam edebilen izole proksimal tübülopatiye veya Fanconi sendromuna bağılı olarak renal potasyum atımına yol açabilir. İfosfamid tedavisi alan pediatrik kanser hastalarda yapılan bir değerlendirmede hastaların %15'inin tedavi sonrasındaki aylar ila yıllar boyunca kalıcı hipokalemi yaşamaya devam ettikleri tespit edilmiştir (Skinner ve ark. 2000).

Hipokaleminin kansere spesifik nedenleri arasında KHAK, timüs veya bronşial karsinoid, tiroid medüller karsinomu, ya da nöroendokrin tümörler gibi ektojik adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılayan tümörler yer almaktadır (Alexandraki ve ark. 2010). Sıkça karşılaşılsa da, bu tümörler mineralokortikoid

yolağını aktive eden aşırı kortizol salınımına bağlı olarak renal potasyum atımı yapmaktadır. Buna bağlı olarak da hastalarda hiperkortizoleminin diğer özellikleri olan deri pigmentasyonu, diyabet ve hipertansiyon izlenebilmektedir.

Hipokaleminin diğer kanser spesifik etiyolojik faktörlerinden bir diğeri akut miyeloid lösemnin (AML) M4 ve M5 alt tiplerinde görülmektedir(Perazella ve ark. 1993, Wulf ve ark. 1996). Bu malignitelere serum lizozimleri ve lizozimüri artmaktadır ve buna bağlı olarak da lizozim aracılı tübuler hasarın potasyumu (ve diğer elektrolitleri) idrara çıkardığı hipotezi öne sürülmüştür. Bu konuda etkili olabilecek diğer bir faktör de mineralokortikoid yolağı uyaran AML blast hücrelerinin renin benzeri aktivitesidir (Wulf ve ark. 1996).

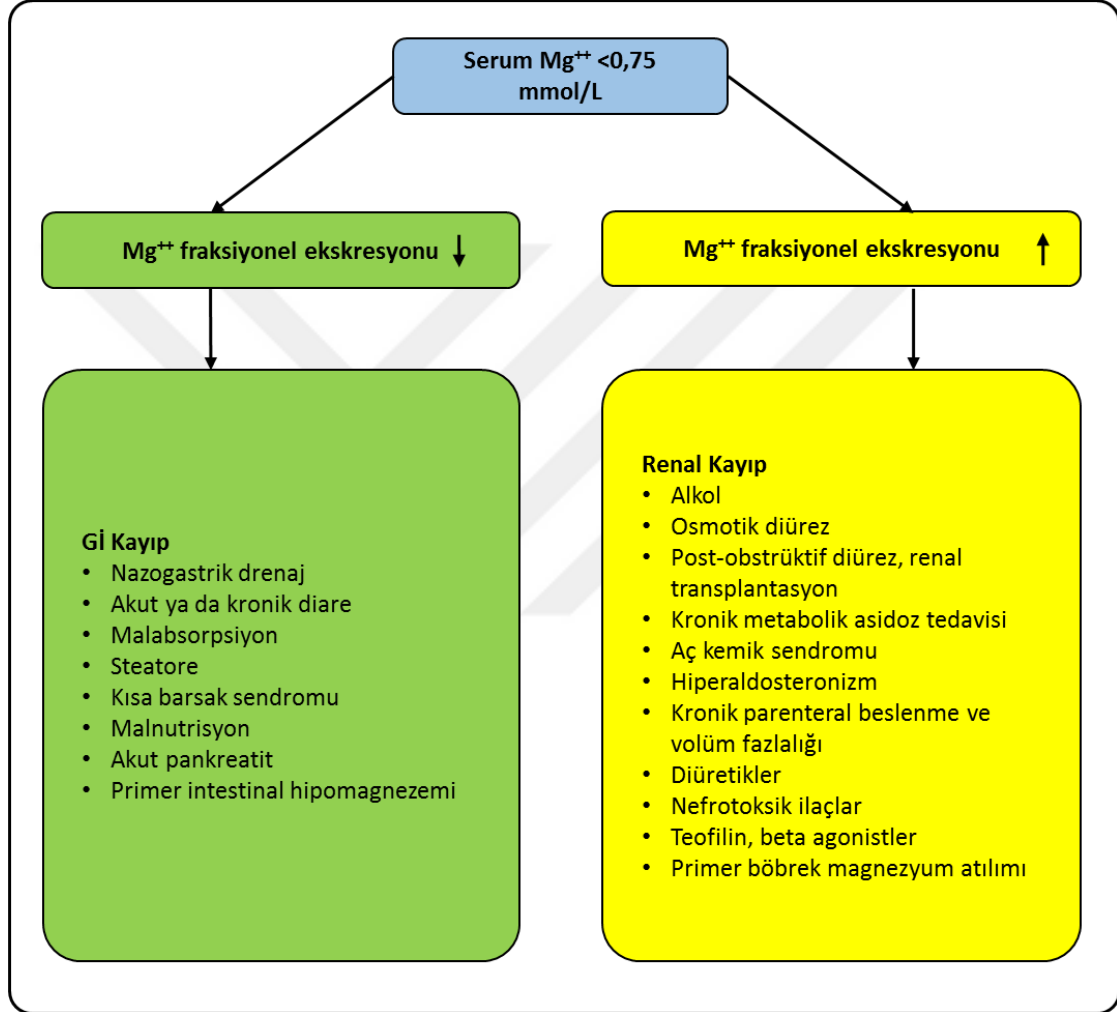
Bu hastalarda izlenen potasyum kayıpları ciddi olabilir ve agresif replasman gerektirebilir. Uygulanacak olan replasman yöntemleri kansersiz hastalarda hipokalemiye karşı uygulanacak yöntemlerle aynıdır (Unwin ve ark. 2011). Ancak, kanserli hastalarda bulantı, mukozit ve bunlara benzer nedenlere bağlı olarak oral alımın kısıtlı olduğu göz önünde tutulduğunda, intravenöz desteğe sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar dışında, eğer hastada düzeltilmemiş hipomagnezemi varsa, distal nefron tübuler hücrelerindeki renal dış medüller K⁺ kanallarından (RDMK) potasyum kaybı nedeniyle hipokalemi tedavisi etkin olmayacaktır (Huang ve ark. 2007).

2.4. Hipomagnezemi

Hastalarda kronik diyare, hipokalsemi, refrakter hipokalemi ve miyokard infarktüsü ve kardiyopulmoner bypass esnasında gelişen ventriküler aritmi durumlarında hipomagnezemi olasılığı akla getirilmelidir (Quamme 1997).

Klinik hipomagnezemi kronik diare, hipokalsemi, nöromusküler ve kardiyovasküler bulgularla seyreden hipokalemi ve hipokalsemi gibi durumlar ile örtüşebilir. Magnezyum, aynı zamanda insülin duyarlılığı, karbonhidrat intoleransı ve hiperinsülininemiye bağlı glikoz katabolizması için önemlidir. Hipomagnezemi durumlarında hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz gelişme riski artmaktadır (Weisinger ve ark. 1998).

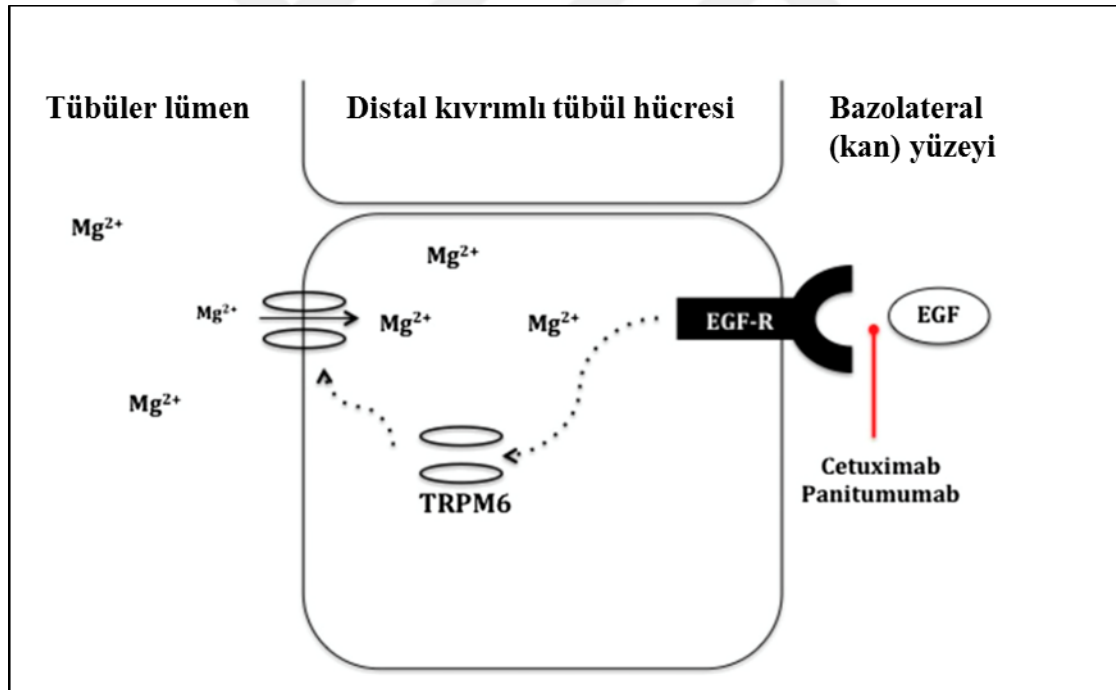
Magnezyum eksikliği tanısı hikayeye dayanılarak konulabilir. Plazma magnezyumun yaklaşık olarak %70'i albumine bağlanmaz ve glomerüllerden filtre edilebilir. Magnezyum böbreklerden günlük 4,1–12,3 mmol (10-30 mg/gün) civarında atılır (al-Ghamdi ve ark. 1994).Böbrek ve gastrointestinal kayıpları ayırmak için nadir olgularda fraksiyonel magnezyum atılımı veya 24 saatlik idrarda magnezyum tespiti yapılabilir. Hipomagnezemi tanı algoritması Şekil 2.4'te özetlenmiştir.



Şekil 2.4. Hipomagnezemi tanı algoritması

Kanser hastalarındaki hipomagnezemi de azalmış alıma ya da artmış renal atıma bağlı olabilir. Magnezyumun böbreklerden kaybı esas olarak nefrondaki aktif magnezyum geri alım bölgesi olan distal nefronda kemoterapiye bağlı gelişen hasar neticesinde görülür. Bu durum özellikle sisplatin ile ilişkilendirilmektedir. Fakat epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) yolağını hedef alan ilaçlarla ilişkili olarak da giderek artan sayıda olgu bildirilmektedir. Setuksimab ve panitumumab gibi

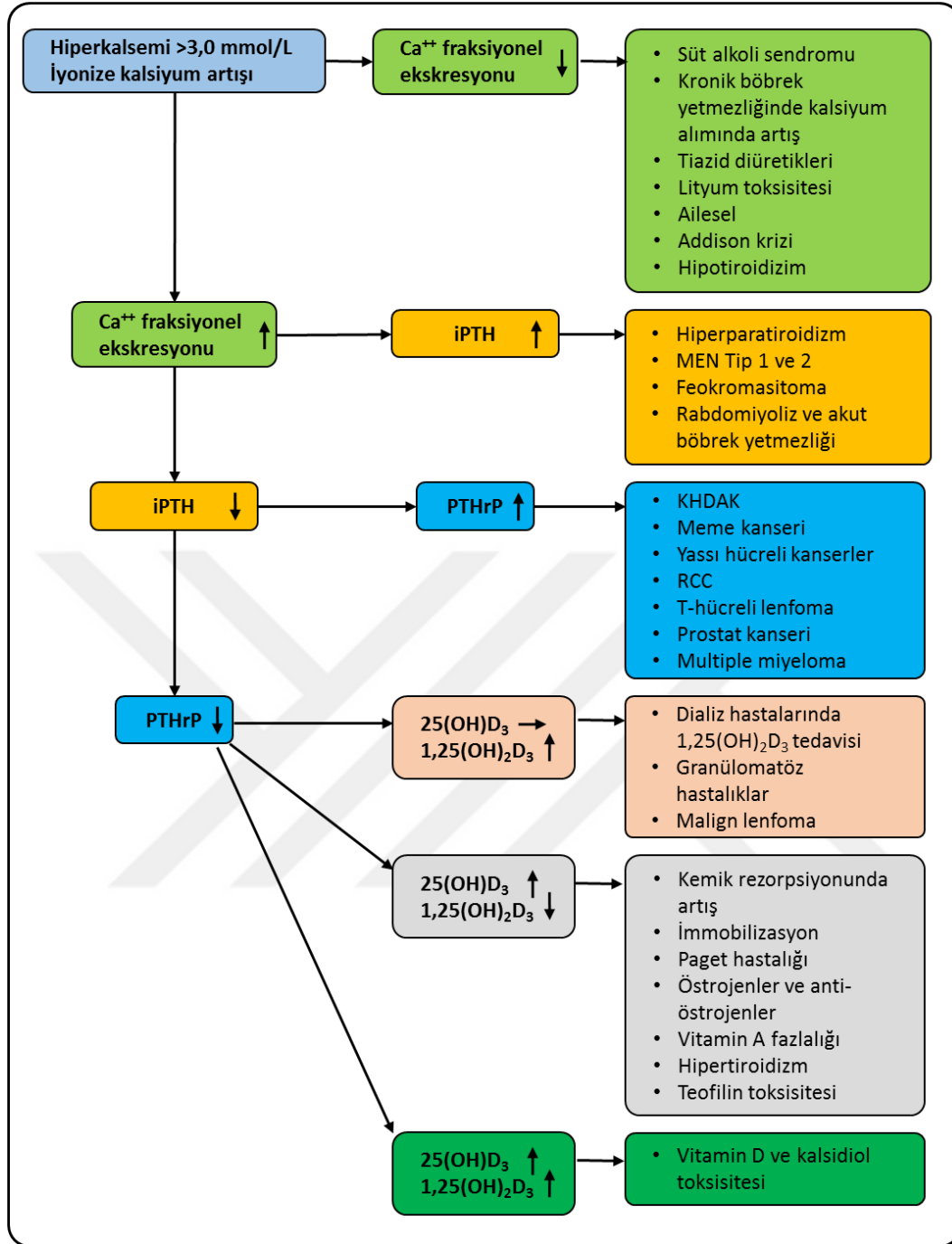
monoklonal EGFR antikorları birçok kanser tipinde tümorisidal aktivite göstermektedirler, fakat aynı zamanda bir magnezyum kanalı olan transient reseptör potansiyel M6'nın (TRPM6) distal tübül hücrelerin apikal membranına girmesini de engellemektedirler (Şekil 2.5) (Groenestege ve ark. 2007). Sonuçta magnezyum tübül lümeninden geri emilememekte ve serum magnezyum seviyeleri düşmektedir. Setuksimab ile yapılmış erken klinik araştırmalarda hastaların %10 ila %36'sında serum magnezyumunda düşme yaşandığı bildirilmiştir (Hutchison ve ark. 1988). Hipomagnezemik bir hastada %15'ten fazla fraksiyonel magnezyum ekskresyonu böbrekten atımı göstermektedir. Tedavide magnezyum replasmanı yapılmalıdır. Ancak oral magnezyum desteğinin doz kısıtlayıcı bir advers etkisi olan ishal gelişimi nedeniyle sıklıkla intravenöz desteğe ihtiyaç olur. EGFR antagonist tedavinin kesilmesini takip eden zamanlar içinde ise renal magnezyum atımı giderek azalacaktır. Fakat bu durum platin grubu ilaçlarda bu şekilde olmaz ve renal magnezyum atımı kalıcı hale gelebilir.



Şekil 2.5. Magnezyumun tübül lümeninden EGFR bağımlı apikal kanal TRPM6

2.5. Hiperkalsemi

Hiperkalseminin klinik belirti ve bulguları plazmadaki kalsiyumun yükselme hızı ve derecesi ile ilişkilidir. Total serum Ca⁺⁺ düzeylerinin <12 mg/dl olduğu hafif hiperkalsemi durumları genellikle asemptomatik geçer. Daha yüksek Ca⁺⁺ seviyelerinde izlenen bulgular ise nonspesifik olup yorgunluk, halsizlik, anksiyete, depresyon, anoreksi, bulantı, kusma, müphem karın ağrısı ve kabızlığı içermektedir (Heath 1991). Bu seviyelerdeki hiperkalsemi durumları uzun sürdüğünde gastrik sekresyonun aşırı uyarılmasına bağlı olarak peptik ülser gelişebilmektedir (Gardner ve ark. 1981). Ağır hiperkalsemi durumlarında ise akut pankreatit gelişebilir (Carnaille ve ark. 1998). Hiperkalsiüri varlığında nefrojenik diabetik insipidusa bağlı poliüri ve polidipsi, distal renal tübüler asidoz, nefrolitiazis ve nefrokalsinozis görülebilir. Yine hiperkalsemik hastalarda hipertansiyon görülme sıklığı artmaktadır (Campese 1989). Kalsiyum konsantrasyonu 12 mg/dl üzerine çıktığında ise kognitif fonksiyonlarda bozulma ve affektif değişiklikler görülmeye başlarken, 16 mg/dl üzerinde konfüzyon, halüsinasyon, organik psikoz, somnolans, stupor ve koma sıklığı artmaktadır. Hiperkalsemi tanı algoritması Şekil2.6'da sunulmuştur.



Şekil 2.6. Hiperkalsemi tanı algoritması

Hiperkalsemi genellikle, kemik ve/veya barsaktan elde edilen fazla kalsiyumun böbrekler tarafından atılmadığı durumlarda gelişir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi dışında hiperkalsiüri genellikle önemlidir ve bulgulardan önce gelişir. Hiperkalseminin %80-90 nedenini hiperparatiroidi ve maligniteler oluşturur (Casez ve ark. 2001). Kronik böbrek yetmezliğinde gelişen hiperfosfatemide, dispepsi ve osteoporoz tedavisinde kalsiyum verilmesi süt-alkali sendromu gelişim riskini

artırmaktadır. Malignite durumlarında tümör dokusu kaynaklı hümorale mediatörler olan sitokinler, prostaglandinler ve PTH ilişkili peptid (PTHRP) osteoklast aktivitesi ve proliferasyonunu uyarmaktadır (Strewler 2000). Ayrıca interlökin-6 gibi sitokinler osteoblastik aktiviteyi de baskılamaktadır.

Kanser hastalarının yaklaşık olarak %20 ila %30'u hastalıkları süresince hiperkalsemi yaşarlar ve bu durum kötü prognozu predikte eder (Stewart 2005). Malignensilerde hiperkalsemi için iki mekanizma söz konusudur: 1) kanser hücrelerinin etkilediği kemikten doğrudan osteolitik lokal kalsiyum serbestleşmesi; 2) tümör kaynaklı endokrin faktörlere bağlı olarak osteoklastik aktivitenin stimülasyonu. Bu mekanizmalar her ne kadar birbirlerinden farklı olsalar da neticede ortaya çıkan hiperkalsemi hafif ve asemptomatik olabileceği gibi, orta derecede ve bulantı/kusma, konstipasyon, kemik ağrısı ve yorgunlukla birlikte, ya da ciddi derecede ve konfüzyon/koma ile birlikte olabilir (Rosner ve ark. 2012). Hiperkalseminin doğru şekilde derecelendirilebilmesi için serum kalsiyum konsantrasyonlarının hipoalbuminemi yönünden düzeltilmesi gerekebilir.

Solid tümörlerde primer kemik kanserleri ve metastatik meme ya da prostat kanserleri genel tümör yükü ile korele olacak şekilde osteolizi stimüle edebilirler. Solid olmayan tümörlerde metastaz olmasa da, multiple myelomada birçok immün ve immün olmayan yolak ile osteoliz uyarılabilir. Her iki yolak tipi de kemikten sekestre kalsiyum salınımına neden olur. Bu yolakların ortak merkezi osteoklastlar ve bunların öncülleri üzerindeki nükleer faktör-kB reseptör aktivatörü (RANK) ile osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücrelerinin yüzeyindeki RANK ligandları (RANKL) arasındaki etkileşimler üzerine kuruludur (Papadopoulou ve ark. 2010). Burada öne sürülen mekanizma paratiroid hormon (PTH) ve PTH ilişkili peptid (PTHRP) etkisi ile RANKL'in reseptörü olan RANK'a bağlanması ve buna bağlı olarak da osteoklastik aktivitenin artışı ve lokal kalsiyum salınımıdır (Rosner ve ark. 2012).

PTHRP ve 1,25-dihidroksi vitamin D'yi [1,25(OH)₂D] içeren tümör kökenli endokrin faktörler maligniteleredeki humoral hiperkalsemiden sorumludur. Daha nadir olarak primer paratiroid karsinomu ya da over kanserinde PTH salınımı görülür (Collins ve ark. 1998). PTHRP en sık olarak akciğer ya da baş boyun yassı hücreli karsinomlarından sekrete edilir, ancak renal hücreli, over, meme ve özefagus kanserlerinin tümünün PTHRP salınımına bağlı hiperkalsemi ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir. Ancak, 1,25(OH)₂D en sık lenfoma hücrelerinden ya da PTH ile düzenlemeye tabi olmayan 1- α -hidroksilaz aktivitesi olan tümör ilişkili makrofajlardan salınmaktadır (Evans ve ark. 2004).

Malignitelerdeki hiperkalseminin tedavisi üriner kalsiyum ekskresyonunun artırılması ve kalsiyum kaynağının baskılanması üzerine odaklıdır. İlk sözü edilen amaç üriner kalsiyum ekskresyonu için salin kullanılarak yapılacak volüm ekspansiyonu ile başarılabilir. Önceleri rutin olarak saline ilave kullanılan furosemidin kanıtlanmış herhangi bir faydası bulunmamaktadır ve sadece volüm yüklenmesi olan olgularda tercih edilmelidir (LeGrand ve ark. 2008). Yukarıda ikinci bahsedilen amaca yönelik olarak ise zoledronik asit ya da pamidronat kullanımı ve bu şekilde osteoklast aktivitesinin baskılanması sağlanabilir. Zoledronat kullanımı ile akut renal tübüler hasar ve pamidronat kullanımı ile fokal segmental glomerüloskleroz varyantı gelişebileceği akılda tutulmalı ve özellikle önceden var olan kronik böbrek hastalığı durumlarında yüksek intravenöz dozların kullanımı esnasında dikkatli olunmalıdır. Malignite ilişkili kanserlerde doğrudan ilgili yolağı hedef alan tedavi seçeneklerinden biri denosumab gibi RANKL inhibitörlerinin kullanımınıdır. Bu ajanların kemik metastazı olan kanserlerdeki iskelet ilişkili olayların tedavisinde bifosfonatlara üstün oldukları gösterilmiştir (Fizazi ve ark. 2011). Erken dönem sonuçlara göre ise özellikle bifosfonat dirençli olgularda hiperkalsemi tedavisinde faydalı oldukları kanıtlanmıştır (Hu ve ark. 2013).

2.6. Hipofosfatemi

Kanser hastalarında genellikle kemoterapi ilişkili olayların bir sonucu olarak hipofosfatemi gelişmektedir. Bu durum anoreksiye bağlı genel malnutrisyona bağlı olabileceği gibi ilaca bağlı proksimal tübülopati ve Fanconi sendromu gibi renal fosfat atılımına bağlı da olabilir. Daha önce belirtildiği gibi Fanconi sendromu sıklıkla ifosfamid ile ilişkilidir, ancak sisplatin ve imatinib kullanımı sırasında da görülebilir (Hall ve ark. 2014). Hipofosfatemi esnasında %5'den fazla fraksiyonel fosfat ekskresyonu renal fosfat atımı için tanı koydurucudur. Hipofosfateminin tedavisi fosfat replasmanına dayalıdır ve renal fosfat tüketimi durumlarında günlük birkaç grama kadar verilebilir.

Hipofosfateminin diğerk nadir görülen bir nedeni, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) olan fosfatone bağımlı bir mekanizması olan tümörün indüklediğı osteomalazidir. FGF-23 yolağının oynadığı rol daha önce yapılan çalışmalarda detaylarıyla ortaya konmuştur. Özetlemek gerekirse; FGF-23, ekspresyonu fosfat, 1,25(OH)₂D ve diğerk faktörler tarafından sıkı şekilde düzenlenen fosfatürük bir ajandır. Tümörle indüklenen osteomalazide, FGF-23'ün alışılmış düzenleyici kontrol noktaları olmadan yapısal olarak salınımı kalıcı FGF-23 aktivasyonuna ve bunun neticesinde de ciddi fosfatüri, hipofosfatemi ve osteomalazi gelişimine neden olmaktadır. Bu sendrom ile ilişkili bazı maligniteler arasında hemanjioperisitomalar, dev hücreli tümörler ve osteoblastomlar yer almaktadır. Fosfat tüketimi medikal tedavinin yeterli olamayacağı kadar derin olabilir ve kesin tedavi cerrahi rezeksiyondur. Bu nedenle, bu tümörlerin tanısı için sensitivitesi yüksek, ancak spesifisitesi düşük bir yöntem olan F-18 fluorodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri önerilmektedir (Chong ve ark. 2011)

2.7. Metabolik asidoz

Kanserli hastalarda anyon açığı olan (anyon gap-AG) ve olmayan (non-anyon gap-NAG) asidoz yaygındır. Farklı AG asidoz bozuklukları arasında laktik asidoz (LA) kansere en spesifik olan nedendir. Kanser hastalarında sepsis ya da kardiyak yetmezliğe bağılı olarak gelişen doku hipoksisi kaynaklı tip A LA, ya da doku iskemisi olmaksızın tip B LA görülebilir. Tip B LA özellikle lösemi ve lenfomalarda gösterilmiştir, ancak bildirilen diğerk olgular arasında multiple myeloma, gastrik kanserler ve meme kanseri de yer almaktadır (de Groot ve ark. 2011, Sia ve ark. 2013, Hashemi-Sadraei ve ark. 2014). Malignite ile ilişkili LA patofizyolojisi net değildir, ancak şüphelenilen mekanizmalar arasında tümör hücrelerinin anaerobik glikolizi, tümör kökenli sitokinlerden laktat üretiminin stimülasyonu ve tiamin eksikliği yer almaktadır (Sia ve ark. 2013). Tedavide tümör yükünün kontrol edilmesi yer alır. Serum pH'da kritik düşmelerde bikarbonat infüzyonu gerekli olabilir, ancak paradoksal olarak laktat üretiminde artışa da neden olabilir. Laktik asidoz için genellikle diyaliz gerekmektedir, ancak ister aralıklı ister sürekli klirens gerçekleştirilse de devam eden üretim nedeniyle yetersiz kalabilmektedir.

Kanserli hastalarda NAG asidoz genellikle enfeksiyon ya da tedaviye bağılı diyare nedeniyle görülse de, renal tübüler asidoz da (RTA) akılda tutulmalıdır.

Kemoterapi ilişkili tübüler hasar izole olarak, ya da Fanconi sendromunun bir parçası olarak RTA yapılabilir. Multiple myelomadaki hafif zincir ilişkili tübüler hasar Fanconi sendromunun diğer bir nedenidir ve RTA ile ortaya çıkabilir. RTA olan hastalarda bikarbonat tedavisi bazen gerekli olabilir ve bu desteğin başarısı renal bikarbonat tüketiminin derecesi ile ilişkilidir.

2.8. Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu (TLS) intraselüler alandaki ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitlerinin ekstraselüler alana çıkması ile buna sekonder hipokalsemi ve bu birikimin vücudun temizleyebileceği miktarı aşmasıyla oluşur. TLS başta kalsiyum-fosfat ve ürat çökeltisi sonucu oluşan akut böbrek yetmezliğine diğer multi organ yetmezlikleri sonucu yüksek morbitide ve mortaliteye yol açmaktadır. TLS çoğu zaman kemosensitif tümörlerde kemoterapi veya radyoterapinin ilk beş gününde veya cerrahi ve embolizasyondan sonra görülse de; yüksek proliferasyon gösteren tümörlerde kendiliğinden gelişebilmektedir (Fox K 1995).

Tümör lizis sendromunun başarılı olarak tedavi edilmesini sağlayan birinci basamak tedavi başlamadan önce her hastayı risk grubu açısından doğru sınıflamak ve buna uygun ilaç tedavisine başlamaktır. Cairo ve Bishop TLS açısından kanser hastalarını üç farklı risk grubuna ayırmıştır. Burkitt lenfoma ve B-ALL gibi tümörler, TLS açısından yüksek risk taşıdıklarından bu hastalar, ek risk etmeni taşımaları da yüksek risk grubunda sayılabilirler. Akut miyeloid lösemi (AML) tiplerinin bazılarında da (AML M4, AML M5) diğer AML tiplerine göre TLS riskinin kesinlikle daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Diğer tümör tiplerinde ise, akut lösemiler için lökosit sayısının yüksek olması, lenfomalar için lenf nodunun büyüklüğü veya laktat dehidrojenaz miktarının normalin iki katından yüksek olması gibi diğer risk etmenlerinin varlığı durumunda hasta yüksek risk grubunda kabul edilir. KLL de fludarabin ve rituksimab ile tedavi edilen hastalar orta risk grubundakabul edilmişlerdir. TLS için Cairo-Bishop sınıflamasında laboratuvar TLS için kalsiyumun (< 7 mg/dL) bazal düzeyden %25 azalması ile potasyum ($\geq 6,0$ mmol/L), ürik asit ($\geq 7,8$ mg/dL) ve fosforun ($\geq 4,7$ mg/dL) bazal düzeyden %25 artması anlamlı kabul edilmiştir. Bu sınıflamada laboratuvar kriterlerinden 2 ya da fazlası sitotoksik tedavi başlangıcından itibaren 3-7 gün sonrasında görülmelidir. Bu kriterlerden ikisinin olması laboratuvar TLS, beraberinde kreatinin artışı, kardiyak aritmi ya da

konvülsiyon gelişmişse klinik TLS olarak sınıflandırılır (Cairo ve ark. 2010). Bu sınıflamaya Howard ve ark. karşı çıkmış, TLS'nin sadece tek metabolik bozukluk ile ortaya çıkabileceğini ikinci bir bozukluğun TLS 'den bağımsız olarak sepsis vb. başka bir kliniğe bağlı gelişebileceğini ortaya sürmüşlerdir. İkinci olarak da elektrolit değerleri referans aralığın dışında değilse %25 elektrolit değişikliğinin nadiren anlamlı bir kliğine yol açacağından karşı çıkmış, laboratuvar değerlerinin baz alınmasını önermişlerdir. Son olarak da semptomatik hipokalseminin klinik TLS olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Howard ve ark. 2011). Hande ve Karrow 'un 102 NHL ile yaptığı çalışmada hastaların %42 sinde laboratuvar TLS,%6'sında ise klinik TLS geliştiği saptanmıştır. Bu çalışmada laboratuvar TLS kemoterapinin ilk dört gününde 2 ya da daha fazla elektrolit düzeyinde %25 değişiklik olarak tanımlanırken klinik TLS bir laboratuvar kriterine ek olarak potasyum $\geq 6,0$ mmol/L, kalsiyumun < 7 mg/dL, kreatinin artışı, kardiyak aritmi ya da konvülsiyon kriterlerinden birinin olması olarak tanımlanmıştır (Hande ve ark. 1993).

2.9.Diğer bozukluklar

Kanserli hastalarda yukarıda bahsedilenlerin dışında da elektrolit ve asit-baz denge bozuklukları görülebilir. Özellikle hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi tümör lizis sendromu ile ilişkilidir. Asit-baz bozukluklarında metabolik alkaloz nadir görülen renin üreten tümöre eşlik edebilir, ancak daha sık olarak sürekli kusma, ya da diüretik kullanımı ile ilişkilidir. Respiratuar alkaloz ise santral solunum merkezlerinin pontin tümör ya da enfeksiyonla ilişkili olarak stimülasyonu sonrasında görülebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010-Aralık 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniği ve kliniğine başvurarak, Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Myeloblastik Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Hodgkin Lenfoma (HL), Non Hodgkin Lenfoma (NHL), Multiple Myelom (MM) ve Miyelodisplastik Sendrom (MDS) tanısı alarak kemoterapi verilen, 18-75 yaş arası, toplam 195 hasta çalışma kapsamına alınmıştır. Hastalarda yeni tanı konmuş olma ve daha önce kemoterapi almamış olma şartı aranmıştır. Hasta seçimi için hastane otomasyon sistemi verileri retrospektif olarak taranarak belirtilen tarihler arasında hastanemiz hematoloji poliklinik ve kliniğinde yeni tanı alan tüm ALL, AML, KLL, KML, HL, NHL, MM ve MDS hastalarına ait veriler incelenmiş ve tanı sonrası 1. Kemoterapi kürüne ait laboratuvar verileri incelenmiştir. Bu hastalardan hem kemoterapi öncesi hem de kemoterapi sonrası 1. Günde, çalışma kapsamında değerlendirilmesi planlanan serum elektrolitlerine (Na, K, Ca, Mg) ait verileri eksiksiz olan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Serum kalsiyum seviyeleri serum albumin ölçümü ile düzelterek çalışmaya dahil edilmiştir. Kemoterapi öncesi bilinen kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, kemoterapi sırasında akut böbrek yetmezliği, tümör lizis sendromu ve sepsis gelişen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastaların 1.kür kemoterapi öncesi ve sonrası serum elektrolit düzeyleri karşılaştırılmış, ayrıca elektrolit imbalansı olan ve olmayan hasta grupları sağkalım açısından karşılaştırılarak elektrolit imbalansının sağkalım ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

3.1. İstatistiksel Analizler

Çalışmanın sayısal verileri ortalama ve standart sapma ile minimum ve maksimum değerler kullanılarak gösterilmiştir. Kategorik verilerin gösteriminde ise sıklık ve yüzde değerler kullanılmıştır. Çalışmada bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda non-parametrik varyans analizi yöntemlerinden iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki karşılaştırmalar için ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis analizinde fark bulunduğu durumlarda post-hoc

analizlerde ikişerli karşılaştırmalar Mann-Whitney U ile yapılmıştır ve anlamlılık değerlendirmesi için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

Çalışmada gerçekleştirilen sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier yönteminden faydalanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında sağkalım eğrilerinin kıyaslanması için log-rank istatistiği uygulanmıştır. Univariate analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı için p değerinin 0,05 altında olması kabul edilmiştir.

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri %5 Tip-I hata ve %80 çalışma gücü varsayımları ile çift-yönlü olarak gerçekleştirilmiştir. Analizlerde SPSS 21 (IBM Inc, USA) yazılımı kullanılmıştır.

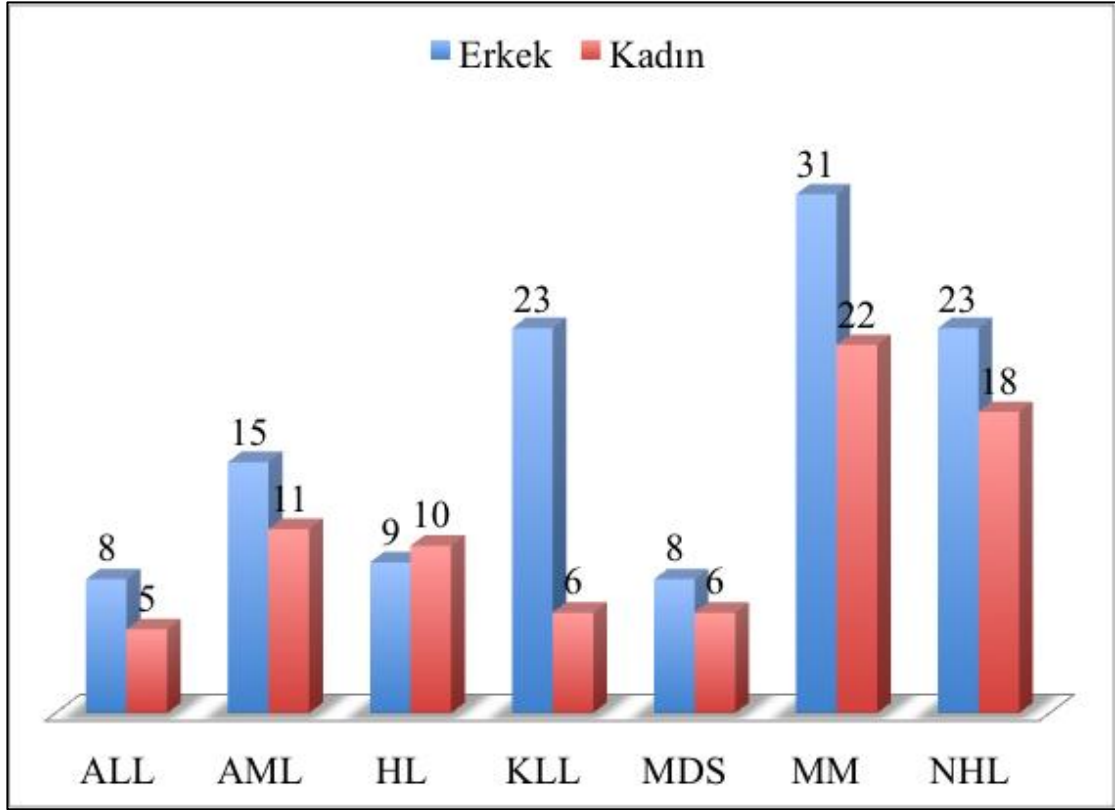


4. BULGULAR

Çalışmada 117 erkek ve 78 kadın olmak üzere toplam 195 hastaya ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu hastaların tanı gruplarına göre dağılımları incelendiğinde sıklık sırasına göre 53 (%27,2) hastanın MM, 41 (%21) hastanın NHL, 29 (%14,9) hastanın KLL, 26 (%13,3) hastanın AML, 19 (%9,7) hastanın HL, 14 (%7,2) hastanın MDS ve 13 (%6,7) hastanın da ALL grubunda yer aldıkları görülmüştür. Tanı gruplarında cinsiyet (Şekil 4.1) ve yaş dağılımları karşılaştırıldığında kadın ve erkek oranlarının farklı tanı grupları içinde dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği ($p=0,401$), ancak yaş dağılımının ise tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu görüldü ($p=0,001$). Buna göre AML, ALL ve HL gruplarının yaş ortalamalarının en düşük, MM ve KLL gruplarının ise en yüksek olduğu görüldü. Tanı gruplarında cinsiyet dağılımı ve yaş değerleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Tanı gruplarında cinsiyet dağılımları ve yaş değerleri

	Cinsiyet		Yaş (yıl)
	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	Ort±SS
MM, n=53	31 (58,5)	22 (41,5)	65±8,1
NHL, n=41	23 (56,1)	18 (43,9)	58,5±16,3
KLL, n=29	23 (79,3)	6 (20,7)	62,7±8,5
AML, n=26	15 (57,7)	11 (42,3)	53,5±19,5
HL, n=19	9 (47,4)	10 (52,6)	52,2±14,9
MDS, n=14	8 (57,1)	6 (42,9)	65,5±11,1
ALL, n=13	8 (61,5)	5 (38,5)	52,1±11,5



Şekil 4.1. Tanı gruplarında cinsiyetlerin dağılımları

Tanı gruplarında uygulanan kemoterapi rejimlerinin dağılımı Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Buna göre en sık uygulanan kemoterapi rejimlerinin MM’da VAD (%62,3; n=33), NHL’da R-CHOP (%51,2; n=21), KLL’da FC (%65,5; n=19), AML’de 7+3 (%30,8; n=8), HL’da ABVD (%89,5; n=17), MDS’de Vidaza (%100; n=14) ve ALL’de HiperCVAD (%61,5; n=8) olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Tanı gruplarında uygulanan kemoterapi rejimleri

	n (%)
MM	
VAD (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon)	33 (62,3)
Velcade(Bortezomib)+Deksametazon	9 (17)
Velcade+Endoksan (Bortezomib,Siklofosfamid)	3 (5,7)
VCD (Vinkristin, Siklofosfamid, Deksametazon)	2 (3,8)
Melfalan+P	1 (1,9)
MPT (Melfalan, Prednizon, Talidomid)	1 (1,9)
Siklofosfamid+Adriamisin	1 (1,9)
Velcade	1 (1,9)
CAD (Siklofosfamid, Doksorubisin, Deksametazon)	1 (1,9)
CIDEX (CCNU, Oral İdarubisin, Dexamethasone)	1 (1,9)
NHL	
R-CHOP (Rituksimab, Siklofosfamid, Adriablastin [Daunorubisin], Vinkristin, Metil Prednizolon)	21 (51,2)
CHOP (Siklofosfamid, Adriablastin [Daunorubisin], Vinkristin, Metil Prednizolon)	9 (22)
R-CVP (Rituksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Metil Prednizolon)	4 (9,8)
CVP (Siklofosfamid, Vinkristin, Metil Prednizolon)	3 (7,3)
HiperCVAD (Siklofosfamid, Vinkristin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	2 (4,9)
R-DHAP (Rituksimab, Deksametazon, Yüksek doz Sitozin Arabinozid [ARA-C], Sisplatin)	1 (2,4)
R-ICE (Rituksimab,İfosfamid,Karboplatin,Etoposid)	1 (2,4)
KLL	
FC (Fludarabin + Siklofosfamid)	19 (65,5)
R-FC (Fludarabin + Siklofosfamid+ Rituksimab)	6 (20,7)
ABVD (Adriamisin - Bleomisin - Vinblastin - Dakarbazin)	1 (3,4)
CVP (Siklofosfamid, Vinkristin, Metil Prednizolon)	1 (3,4)
R-BENDA (Rituksimab, Bendamustine)	1 (3,4)
R-KLO+MP	1 (3,4)
AML	
7+3 (Standard doz sitozin arabinozid,İdarubisin)	8 (30,8)
ATRA+IDA (ATRA, İdarubisin)	6 (23,1)
Vidaza (Azasitidin)	6 (23,1)
5+2	3 (11,5)
Ara-C+IDA	3 (11,5)
HL	
ABVD (Adriamisin - Bleomisin - Vinblastin - Dakarbazin)	17 (89,5)
DHAP (Deksametazon, Yüksek doz Sitozin Arabinozid [ARA-C], Sisplatin)	2 (10,5)
MDS	
Vidaza (Azasitidin)	14 (100)
ALL	
HiperCVAD (Siklofosfamid, Vinkristin,Doksorubisin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	8(61,5)
Linker 1A (Daunorubisin, Vinkristine ,Deksametazon ,L-Asparaginaz,intretekal metotreksat)	3 (23,1)
HiperVAD-A (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	2 (15,4)

Tedavi gruplarında kemoterapi öncesinde ve kemoterapinin ilk gününde ölçülen serum elektrolit değerleri ve bu değerlere ait karşılaştırmalar Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Karşılaştırma sonuçlarına göre MM grubunda Ca^{++} değerlerinin anlamlı derecede düştüğü ($p=0,013$), NHL grubunda Ca^{++} değerlerinin anlamlı derecede düştüğü ($p=0,002$), KLL grubunda Na^+ ve ($p=0,017$) Mg^{++} ($p=0,006$) değerlerinin anlamlı derecede azaldığı, AML grubunda Na^+ ($p=0,012$) değerlerinin anlamlı derecede düştüğü, HL grubunda Ca^{++} değerlerinin anlamlı derecede düştüğü ($p=0,030$), MDS grubunda serum elektrolitlerinde anlamlı bir değişiklik görülmediği ve ALL grubunda anlamlı Mg değerinin anlamlı derecede yükseldiği ($p=0,028$) tespit edilmiştir.



Tablo 4.3. Tanı gruplarında serum elektrolitlerinde kemoterapi sonrası değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	p
	Ort±SS	Ort±SS	
MM			
Na ⁺	136,09±4	133,22±18,66	0,301
K ⁺	4,17±0,52	4,3±0,68	0,232
Ca ⁺⁺	10,52±11,87	8,42±1,72	0,013*
Mg ⁺⁺	1,87±0,31	1,92±0,28	0,486
NHL			
Na ⁺	138,32±3,45	138±3,09	0,511
K ⁺	4,27±0,54	4,2±0,56	0,403
Ca ⁺⁺	8,83±0,86	8,55±0,71	0,002*
Mg ⁺⁺	1,95±0,24	1,91±0,28	0,064
KLL			
Na ⁺	140±2,2	139±2,36	0,001*
K ⁺	4,29±0,46	4,29±0,45	0,740
Ca ⁺⁺	8,75±0,52	8,63±0,48	0,245
Mg ⁺⁺	2,15±0,2	2,06±0,22	0,055
AML			
Na ⁺	138,31±3,5	136,85±2,96	0,012*
K ⁺	4,08±0,47	4,09±0,48	0,909
Ca ⁺⁺	8,63±0,62	8,52±0,77	0,206
Mg ⁺⁺	2,08±0,25	2,06±0,25	0,520
HL			
Na ⁺	138,84±2,93	138,37±2,27	0,658
K ⁺	4,18±0,64	4,04±0,51	0,217
Ca ⁺⁺	8,81±0,84	8,55±0,94	0,030*
Mg ⁺⁺	1,89±0,27	1,85±0,22	0,486
MDS			
Na ⁺	138,64±2,68	137,21±3,58	0,130
K ⁺	4,11±0,44	4,19±0,44	0,950
Ca ⁺⁺	8,86±0,76	8,59±0,64	0,187
Mg ⁺⁺	1,82±0,25	1,88±0,26	0,470
ALL			
Na ⁺	137,85±3,16	137,62±3,86	0,875
K ⁺	4,13±0,66	4,29±0,51	0,220
Ca ⁺⁺	8,42±0,61	8,55±0,75	0,388
Mg ⁺⁺	1,99±0,17	2,22±0,41	0,028*

Sodyum:mEq/L Potasyum:mEq/L Kalsiyum:mg/dl Magnezyum:mg/dl

Tedavi gruplarında kemoterapi öncesinde ve kemoterapinin ilk gününde bakılan hemogram değerleriyle ilişkili karşılaştırmalar Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Karşılaştırma sonuçlarına göre MM grubunda Wbc sayısının anlamlı derecede yükseldiği ($p=0,006$), NHL grubunda platelet sayısının anlamlı derecede düştüğü ($p=0,029$), KLL grubunda WBC ($p=0,009$) ve lenfosit($p=0,011$) sayılarının anlamlı derecede azaldığı, AML, ALL, HL grubunda anlamlı bir değişiklik görülmediği, MDS grubunda lenfosit sayısında anlamlı düşüş görüldüğü ($p=0,01$) tespit edilmiştir.



Tablo 4.4. Tanı gruplarında hücre sayılarında kemoterapi sonrası değişimler

	Tedavi Öncesi		Kemoterapi 1. Gün	p
	Ort±SS	Ort±SS		
MM				
WBC	6549±2,19	6790±2,22		0,512
Lenfosit	2220±0,98	2160±0,97		0,478
Nötrofil	4120±1,86	4140±1,95		0,847
Platelet	247000±113	244000±111		0,519
NHL				
WBC	8440±3,85	8070±3,56		0,211
Lenfosit	2430±1,77	2400±1,96		0,724
Nötrofil	5850±3,4	5670±3,37		0,477
Platelet	272000±101	251000±97		0,029*
KLL				
WBC	65103±39,48	57580±33,14		0,009*
Lenfosit	60650±39,8	52820±32,73		0,011*
Nötrofil	2640±1,81	2550±1,67		0,297
Platelet	225000±119	208000±103		0,085
AML				
WBC	14560±19,06	12000±16,62		0,050*
Lenfosit	5020±7,28	5320±7,62		0,464
Nötrofil	3501±5,96	2880±5,31		0,068
Platelet	68000±70,76	77000±76		0,098
HL				
WBC	8450±4,29	7620±5,13		0,089
Lenfosit	1570±0,91	1340±0,86		0,112
Nötrofil	5840±4,18	5410±5,56		0,219
Platelet	295000±120	277000±123		0,277
MDS				
WBC	1540±0,62	1330±0,56		<0,001*
Lenfosit	1130±0,55	960±0,48		0,001*
Nötrofil	350±0,34	340±0,33		0,612
Platelet	44920±25	44710±22		0,976
ALL				
WBC	7610±8,64	5930±5,0		0,210
Lenfosit	5210±7,38	3930±4,62		0,173
Nötrofil	1580±1,31	1580±1,21		1
Platelet	66000±75	62000±64		0,375

WBC:1/ul Lenfosit: 1/ul Nötrofil: 1/ul Platelet: 1/ul

Hastaların tanılarına göre almış oldukları kemoterapi protokollerinin her birinin serum elektrolit düzeylerinde neden oldukları değişimler aşağıda sunulmuştur. Buna göre multiple myelomalı hastalara verilen kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Buna göre VAD, VCD, Velcade+Endoksan protokollerinde hiçbir elektrolitin serum değerlerinde ve Velcade+Deksametazon protokolünde Ca^{++} dışında kalan elektrolitlerin serum seviyelerinde kemoterapi öncesine göre tedavinin birinci gününde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (tüm rejimler ve tüm elektrolitler için $p>0,05$). Ancak, Velcade+Deksametazon verilen hastaların serum Ca^{++} değerlerinin kemoterapinin ilk gününde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiği görülmüştür ($p=0,008$).

Tablo 4.5. Multiple myelomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	p
	Ort±SS	Ort±SS	
VAD			
Na+	136,03±3,5	135,82±4,25	0,748
K+	4,22±0,52	4,29±0,54	0,377
Ca ⁺⁺	11,63±15,01	8,8±1,16	0,087
Mg ⁺⁺	1,91±0,35	1,94±0,31	0,823
Velcade+Deksametazon			
Na+	135,33±5,83	119,76±43,71	0,261
K+	4,08±0,6	4,61±1,25	0,192
Ca ⁺⁺	8,74±0,69	6,79±3,02	0,008*
Mg ⁺⁺	1,73±0,19	1,86±0,15	0,208

Non-hodgkin lenfomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.5'te özetlenmiştir. Buna göre CHOP, CVP, HiperCVAD, R-CVP protokollerinde hiçbir elektrolitin serum değerlerinde ve R-CHOP protokolünde Ca^{++} dışında kalan elektrolitlerin serum seviyelerinde kemoterapi öncesine göre tedavinin birinci gününde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (tüm rejimler

ve tüm elektrolitler için $p>0,05$). Ancak, R-CHOP verilen hastaların serum Ca^{++} değerlerinin kemoterapinin ilk gününde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiği görülmüştür ($p=0,005$).

Tablo 4.6. Non-hodgkin lenfomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	p
	Ort±SS	Ort±SS	
CHOP			
Na+	138±3,91	136,44±1,81	0,262
K+	4,22±0,36	4,24±0,58	0,932
Ca ⁺⁺	8,77±0,65	8,67±0,62	0,441
Mg ⁺⁺	1,97±0,18	2,05±0,22	0,374
R-CHOP			
Na+	138,1±3,16	138,38±3,02	0,646
K+	4,33±0,64	4,19±0,61	0,125
Ca ⁺⁺	9,01±0,99	8,65±0,81	0,005*
Mg ⁺⁺	1,99±0,24	1,93±0,28	0,086

Kronik lenfositik lösemili hastalara verilen kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.6’da özetlenmiştir. Buna göre FC protokolü verilen hastalarda Na⁺ (p=0,017) ve Mg⁺⁺ (p=0,006) değerlerinin kemoterapinin ilk gününde istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdiği, R-FC protokolü verilen hasta grubunda ise herhangi istatistiksel bir azalmanın olmadığı tespit edilmiştir (tümü için p>0,05).

Tablo 4.7. Kronik lenfositik lösemide uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	P
	Ort±SS	Ort±SS	
FC			
Na+	140,05±2,25	139,16±2,39	0,017*
K+	4,28±0,51	4,24±0,48	0,487
Ca ⁺⁺	8,84±0,46	8,7±0,48	0,144
Mg ⁺⁺	2,18±0,22	2,05±0,21	0,006*
R-FC			
Na+	140,5±1,38	139,5±2,07	0,109
K+	4,27±0,34	4,22±0,43	0,683
Ca ⁺⁺	8,57±0,78	8,45±0,53	0,917
Mg ⁺⁺	2,07±0,09	2,01±0,14	0,173

Akut miyeloid lösemili hastalara verilen kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.7’de özetlenmiştir. Buna göre 5+2, 7+3, ARA-C+IDA, ATRA+IDA ve Vidaza protokolü uygulanan hastaların hiçbir elektrolit değerinin kemoterapi öncesine göre tedavinin birinci gününde istatistiksel olarak anlamlı derecede fark göstermediği saptanmıştır (tüm rejimler ve tüm elektrolitler için $p>0,05$).

Tablo 4.7. Akut miyeloid lösemide uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	p
	Ort±SS	Ort±SS	
7+3			
Na+	136,63±4,53	135,38±3,81	0,196
K+	4,08±0,63	4,04±0,5	0,233
Ca ⁺⁺	8,45±0,59	8,65±1,03	0,674
Mg ⁺⁺	1,97±0,24	1,98±0,2	0,496
ATRA+IDA			
Na+	139,83±3,19	137,67±3,08	0,072
K+	4,15±0,29	4±0,36	0,461
Ca ⁺⁺	8,96±0,4	8,71±0,7	0,223
Mg ⁺⁺	2,11±0,21	2,13±0,2	0,833
Vidaza			
Na+	138,83±2,79	137,5±2,74	0,343
K+	4±0,47	4,18±0,53	0,462
Ca ⁺⁺	8,67±0,98	8,53±0,57	0,463
Mg ⁺⁺	2,16±0,33	2,08±0,34	0,345

Hodgkin lenfomalı hastalara verilen kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.8’de özetlenmiştir. Buna göre ABVD verilen hastaların sadece serum Ca⁺⁺ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gösterdiği ($p=0,035$), bunun dışında kalan elektrolitlerin ve DHAP rejimindeki hiçbir elektrolitin ise serum düzeylerinde kemoterapi öncesine göre tedavinin birinci gününde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği saptanmamıştır (tümü için $p>0,05$).

Tablo 4.9. Hodgkin lenfomada uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	P
	Ort±SS	Ort±SS	
ABVD			
Na+	138,94±3,01	138,18±2,32	0,439
K+	4,13±0,66	4,01±0,53	0,362
Ca++	8,89±0,85	8,6±0,98	0,035*
Mg++	1,88±0,25	1,84±0,22	0,393

Myelodisplastik sendromu olan hastalara verilen kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.9’da özetlenmiştir. Buna göre Vidaza verilen hastaların serum elektrolit düzeylerinde kemoterapi öncesine göre tedavinin birinci gününde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptanmamıştır (tüm elektrolitler için $p>0,05$).

Tablo 4.10. Myelodisplastik sendromda uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	p
	Ort±SS	Ort±SS	
Vidaza			
Na+	138,64±2,68	137,21±3,58	0,130
K+	4,11±0,44	4,19±0,44	0,950
Ca++	8,86±0,76	8,59±0,64	0,187
Mg++	1,82±0,25	1,88±0,26	0,470

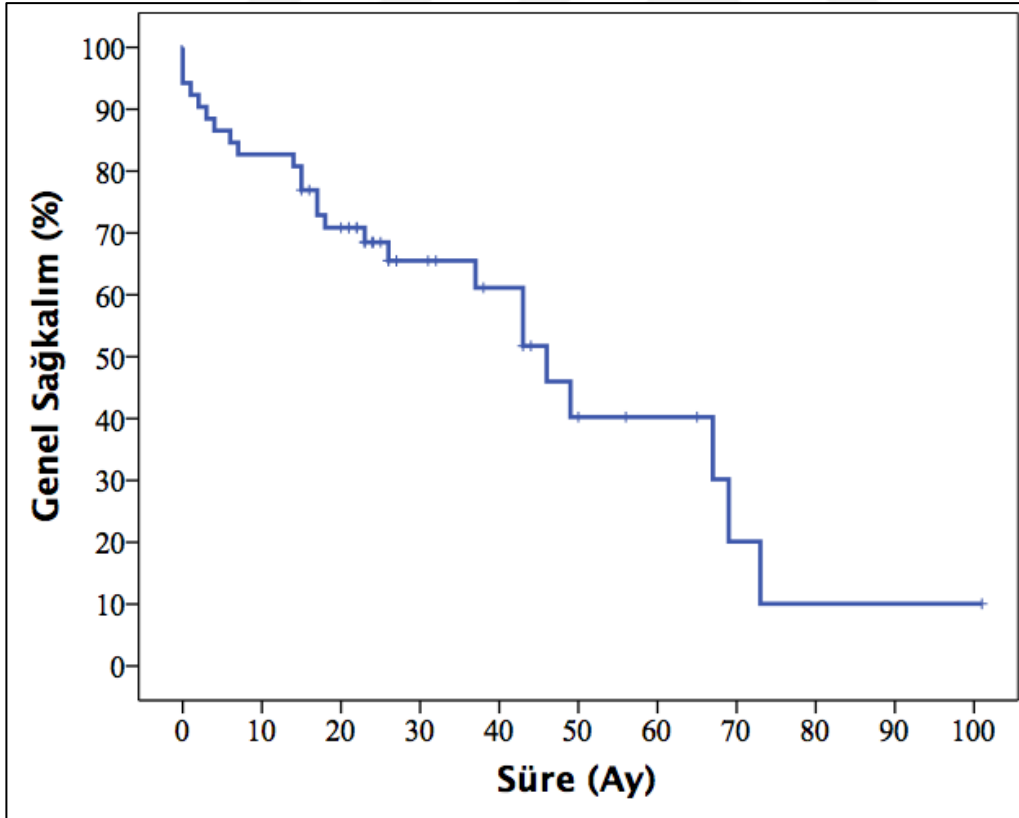
Akut lenfoblastik lösemili hastalara verilen kemoterapi rejimlerine göre tedavi öncesi ve kemoterapinin birinci gününde ölçülen serum elektrolit seviyeleri arasındaki değişimler Tablo 4.11’de özetlenmiştir. Buna göre, HiperCVAD, HiperVAD-A ve Linker 1A protokolleri uygulanan hastalarda serum elektrolit düzeylerinde kemoterapi öncesine göre tedavinin birinci gününde istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin meydana gelmediği saptanmıştır (tüm rejimler ve tüm elektrolitler için $p>0,05$).

Tablo 4.11. Akut lenfoblastik lösemide uygulanan kemoterapi rejimlerine göre serum elektrolitlerindeki değişimler

	Tedavi Öncesi	Kemoterapi 1. Gün	P
	Ort±SS	Ort±SS	
HiperCVAD			
Na+	136,5±3,21	136,38±3,58	0,932
K+	3,98±0,73	4,05±0,42	0,624
Ca++	8,35±0,62	8,42±0,81	0,735
Mg++	1,91±0,12	2,02±0,28	0,401

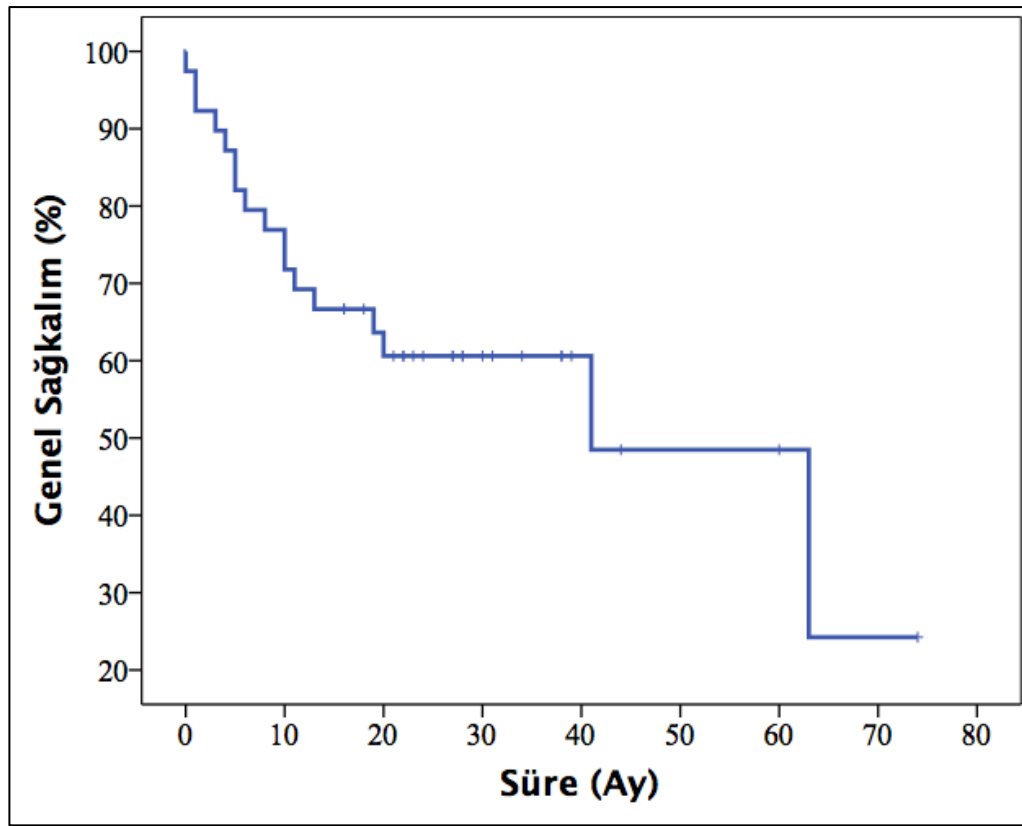
Hastaların tanılarına göre sağkalım süreleri ve aldıkları kemoterapilerin sağkalım süreleri açısından fark oluşturup oluşturmadığı Kaplan-Meier sağkalım metodu ve log-rank analizleri ile değerlendirilmiş, sonuçlar aşağıda sırasıyla sunulmuştur.

Multiple myelomalı hastalarda yapılan değerlendirmelerde genel sağkalım olasılıklarının 1 yıllık %82,7; 2 yıllık %68,5; 3 yıllık %65,5 ve 5 yıllık %40,2 olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunda ortanca sağkalım süresi ise 46 ay (SH:5,5; %95 GA: 35,2-56,8) olarak hesaplanmıştır. Multiple myelomalı hastaların genel sağkalım eğrisi Şekil 4.2’de sunulmuştur. Bu hastalara uygulanan VAD, VCD, Velcade+Deksametazon ve Velcade+Endoksan kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Log-rank; p=0,545).



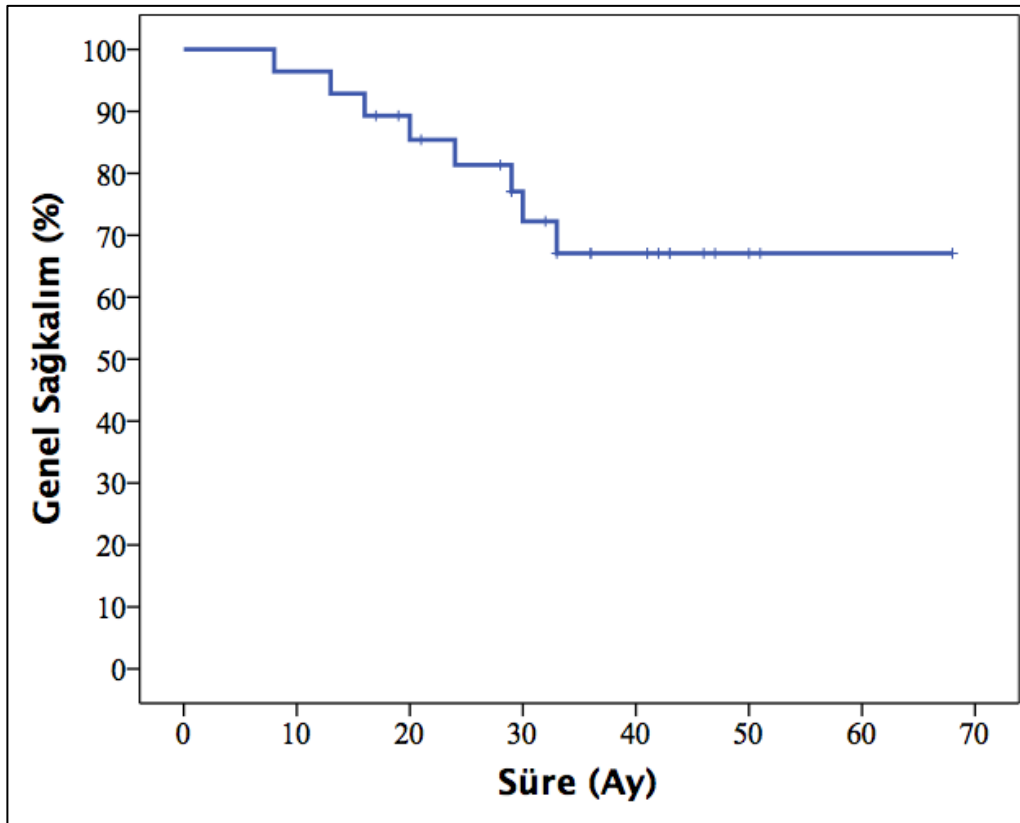
Şekil 4.2. Multiple myelomalı hastalara ait sağkalım grafiği

Non-hodgkin lenfomalı hastalarda genel sağkalım olasılıklarının 1 yıllık %69,2; 2 yıllık %60,6 ve 5 yıllık %48,5 olduğu hesaplanmıştır. Bu hasta grubunda medyan sağkalım süresinin ise 41 ay (SH: 14,9; %95 GA: 11,8-70,2) olduğu tespit edilmiştir. Non-hodgkin lenfomalı hastalara ait sağkalım eğrisi şekil 4.3'de gösterilmiştir. Bu hastalara uygulanan CHOP, CVP, HiperCVAD ve R-CHOP ve R-CVP kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Log-rank; $p=0,798$).



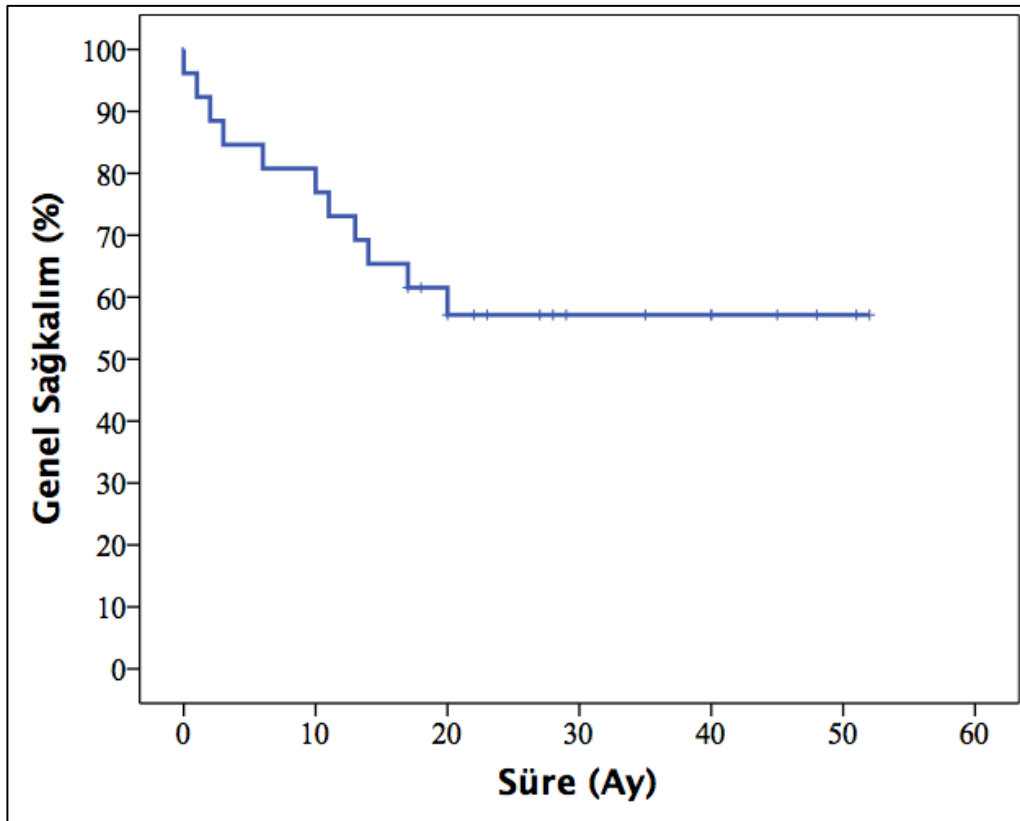
şekil 4.3. Non-hodgkin lenfomalı hastalara ait sağkalım grafiği

Kronik lenfositik lösemili hasta grubunda medyan sağkalım süresine ulaşamamış, ancak devam eden takiplerde ortalama sağkalım süresinin 53,1 ay (SH: 4,4; %95 GA: 44,4-61,7) olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalara ait sağkalım eğrileri Şekil 4.4’de sunulmuştur. Bu hastalara uygulanan FC ve R-FC kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Log-rank; $p=0,183$).



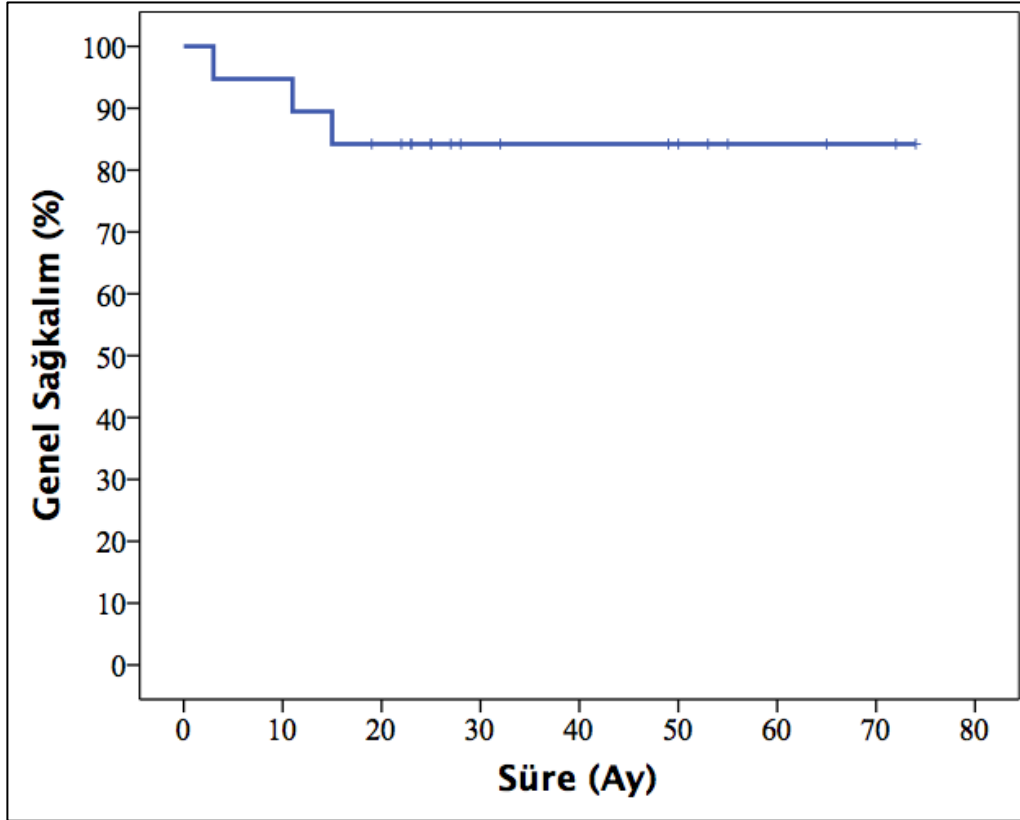
Şekil 4.4. Kronik lenfositik lösemili hastalara ait sağkalım grafiği

Akut myeloid lösemili hasta grubunda medyan sağkalım süresine ulaşamamış, ancak devam eden takiplerde ortalama sağkalım süresinin 33,5 ay (SH: 4,3; %95 GA: 25,1-41,9) olduğu hesaplanmıştır. Bu hastalara ait sağkalım grafiği Şekil 4.5’de sunulmuştur. Bu hastalara uygulanan 5+2, 7+3, ATRA-IDA ve Vidaza kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Log-rank; p=0,206).



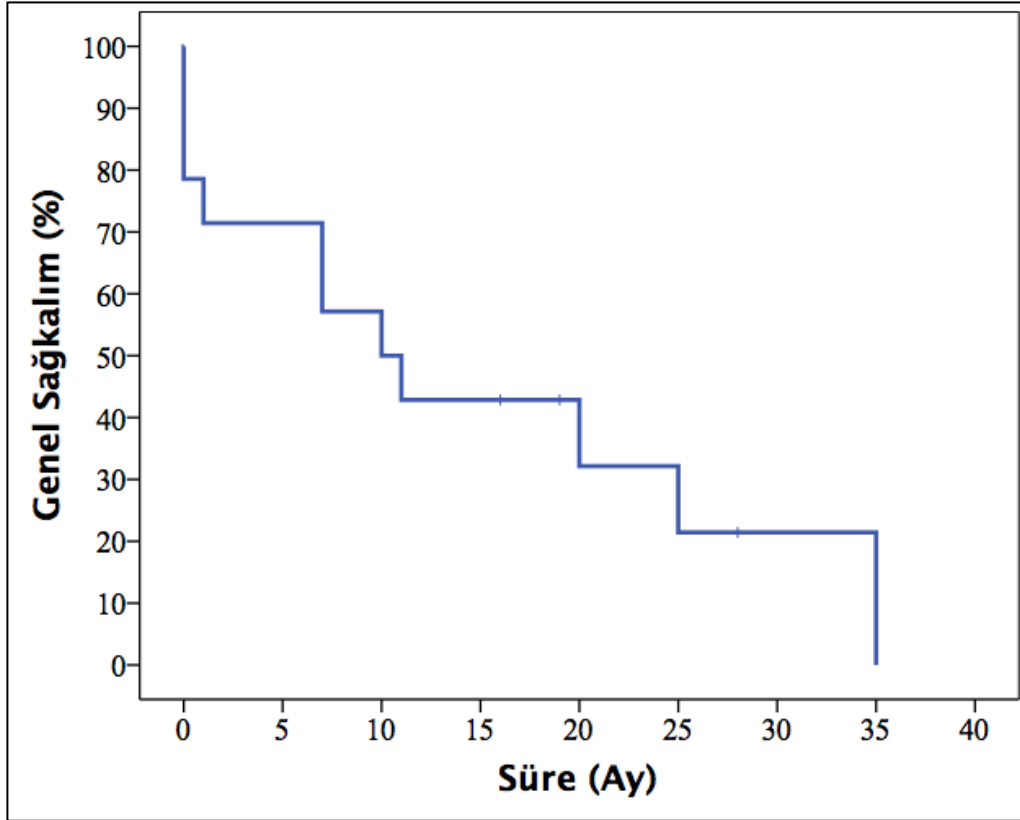
Şekil 4.5. Akut miyeloid lösemili hastalara ait sağkalım grafiği

Hodgkin lenfomalı hasta grubunda da medyan sağkalım süresine ulaşılamamış, devam eden takiplerdeki ortalama sağkalım süresinin ise 63,8 ay (SH: 5,4; %95 GA: 53,3-74,4) olduğu görölmüştür. Hodgkin lenfomalı hastaların sağkalım eğrileri şekil 4.6'da gösterilmiştir.



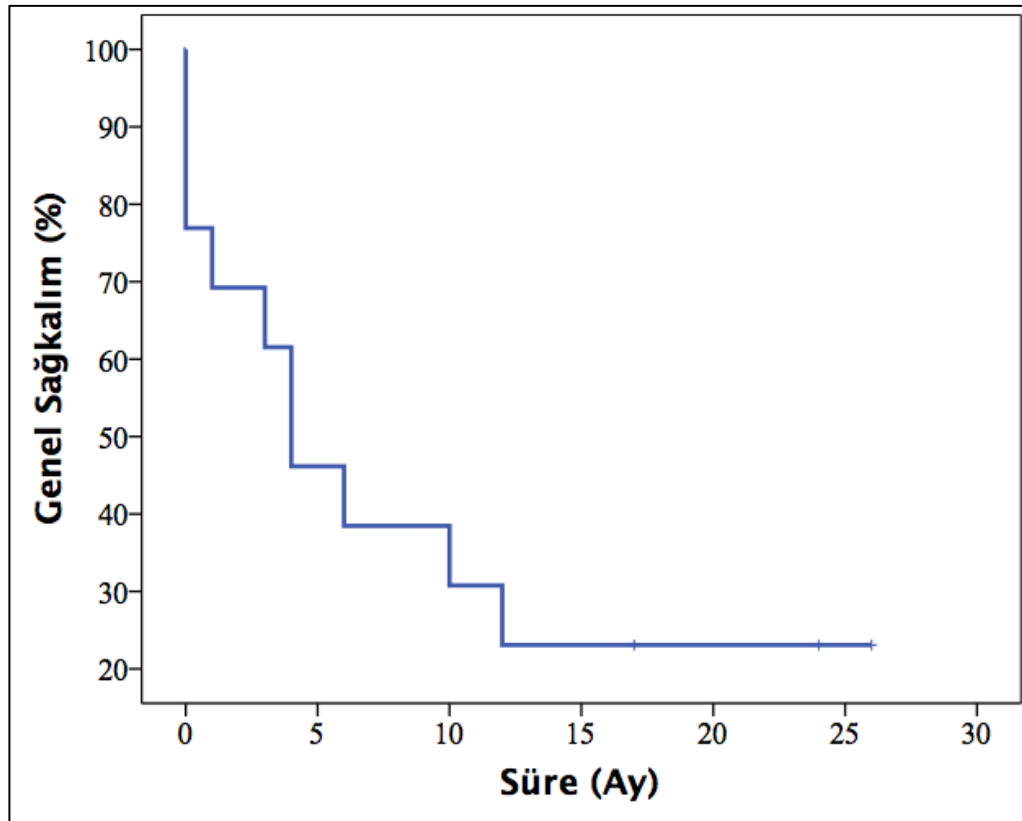
şekil 4.6. Hodgkin lenfomalı hastalara ait sağkalım grafiği

Miyelodisplastik sendromlu hastalarda genel sağkalım olasılıklarının 1 yıllık %42,9 ve 2 yıllık %32,1 olduğu tespit edilmiştir. Bu hasta grubunun medyan sağkalım süresi ise 10 ay (SH: 3,7; %95 GA: 2,7-17,3) olarak belirlenmiş olup, sağkalım grafikleri Şekil 4.7’de sunulmuştur.



Şekil 4.7. Miyelodisplastik sendromlu hastalara ait sağkalım grafiği

Akut lenfoblastik lösemili hastaların genel sağkalım olasılıklarının 1 yıllık %23,1 ve medyan sağkalım süresinin ise 4 ay (SH: 1,8; %95 GA: 0,5-7,5) olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalara ait Kaplan-Meier sağkalım eğrisi Şekil 4.9’da sunulmuştur. Bu hastalara uygulanan HiperCVAD, HiperVAD-A ve Linker 1A kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir (Log-rank; p=0,885).



Şekil 4.8. Akut lenfoblastik lösemili hastalara ait sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Hematolojik malignitelerin daha etkin ve doğru şekilde tedavi edilebilmelerini sağlayan ilerlemeler, bu hastalıkların prognozlarında ve sağkalım sürelerinde hatırı sayılır artışlara neden olmuştur (Antin 2002). Ancak hastalar, tüm tedavi seçeneklerinde olduğu gibi, hem konvansiyonel hem de yeni geliştirilen tedavi ajanlarının neden oldukları yan etkiler açısından yakından izlenmeli ve gerekli müdahaleler zaman kaybetmeksizin uygulanmalıdır. Kemoterapötik ajanların yol açabildikleri toksisiteler arasında yer alan renal etkiler, vücut sıvılarının kompozisyonlarında değişikliklere neden olabilen, tedavi ajanlarının vücuttan eliminasyonunu etkileyebilen ve multisistemik sonuçlara neden olabilen istenmeyen olaylardır. Farklı kemoterapötik ajanların farklı etkileri bulunabilmektedir. Bu çalışmada hematolojik malignitelerde uygulanan kemoterapi rejimlerinin serum elektrolit seviyeleri üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde kemoterapinin 1. Gününde MM, HL ve NHL hastalarında ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun, KML ve ALL hastalarında ortalama serum sodyum konsantrasyonunun kemoterapi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu, diğer yandan ALL hastalarında ise ortalama serum magnezyum konsantrasyonunun kemoterapi öncesi değerlere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çeşitli elektrolitlerin ortalama serum konsantrasyonlarında kemoterapinin daha 1. gününde saptanan bu değişiklikler her ne kadar çok belirgin olmasa da istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak düzeydeydi. Farklı kemoterapi rejimleri değerlendirildiğinde multiple myelomalı hastalarda Velcade+Deksametazon rejiminin, Non-hodgkin lenfomalı hastalarda R-CHOP rejiminin ve Hodgkin lenfomalı hastalarda ABVD rejiminin serum kalsiyum değerlerinde, kronik lenfositik lösemili hastalarda ise FC rejiminin serum sodyum konsantrasyonunda anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edildi.

Kemoterapilerin 1.günüdeki bu elektrolit değişikliklerinin iki nedeni olabileceğini düşünüyoruz; birincisi kemoterapiye bağlı olarak tümör hücrelerinin bir kısmının lizisi yada hasarlanması sonucunda intraselüler elektrolitlerin hücre dışına çıkmasıdır. Bilindiği gibi özellikle kemoterapiye hızlı cevap veren ve tümör yükü yüksek olan malignitelerde kemoterapi sonrası erken dönemde tümör lizis sendromu

ortaya çıkabilmektedir. Tümör lizis sendromunda kemoterapi sonucu hasarlanan yada lizise uğrayan tümör hücrelerinden açığa çıkan bol miktarda intraselüler elektrolitler ve ürik asit gibi diğer moleküller hayatı tehdit edebilecek düzeye ulaşan ciddi elektrolit imbalanslarına ve akut böbrek hasarına neden olabilmektedir. Çalışmamızda en sık rastlanan elektrolit değişikliği kemoterapinin 1. gününde serum kalsiyum konsantrasyonlarında saptanan azalmaydı. Bilindiği gibi tümör lizis sendromunda da kemoterapi sonrası hasarlanan tümör hücrelerinden ortaya çıkan fosforun kalsiyumla birleşerek dokularda ve böbrekte çökmesine sekonder hipokalsemi gelişmektedir. Biz de kemoterapinin 1. Gününde gelişen hipokalseminin benzer bir mekanizmayla ortaya çıkabileceğini düşünüyoruz. Kemoterapi alan ALL hastalarında saptanan serum magnezyum konsantrasyonundaki artışın da bu teorimizi destekleyen bir başka bulgu olduğunu düşünüyoruz. Bilindiği gibi magnezyumun da temel olarak intraselüler bir elektrolit olup intraselüler konsantrasyonu ekstraselüler konsantrasyonundan yaklaşık 20 kat daha yüksektir. Dolayısıyla kemoterapi sonrası lizise uğrayan hücrelerden açığa çıkan magnezyum bu hastalarda kemoterapinin 1. Gününde magnezyum konsantrasyonlarında saptanan artışı açıklayabilir. Bu teorimizi destekleyen bir başka bulgu da kemoterapi alan hastalarda 1. Gün lökosit düzeylerinin kemoterapi öncesine göre daha düşük bulunmuş olmasıdır, bu da kemoterapiye bağlı hücre lizisi gerçekleşmiş olduğu savımızı desteklemektedir. Daha önce materyal ve metod kısmında açıklandığı gibi aşikar tümör lizis sendromu saptanan hastalar bu çalışmanın kapsamının dışında bırakılmıştır. Biz burada ortaya çıkan elektrolit değişikliklerinin tümör lizis sendromunda olduğu kadar yüksek miktarda olmayan tümör hücresi ölümü ve ortaya çıkan intraselüler elektrolitlerin dolaşıma katılmasına sekonder olabileceğini düşünüyoruz. Hücre içinde en çok bulunan elektrolitin potasyum (K⁺) olduğu düşünülürse bu hastalarda hiperpotasemi gelişmesi de beklenen bir bulgu olabilirdi. Çalışmamızda böyle bir bulgu saptanmamıştır. Bunun nedeninin vücutta serum K⁺ düzeyini koruyan mekanizmaların çok hassas ve dinamik çalışması olabileceğini düşünüyoruz. Bilindiği gibi serum K⁺ konsantrasyonlarının erişkinlerde 3,5-5 mEq/L gibi dar bir aralıkta tutulması hayati öneme sahiptir. Gerek hipokalsemi gerek de hiperkalsemi hayatı tehdit edici sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle serum K⁺ konsantrasyonu birçok mekanizmayla çok dinamik bir şekilde kontrol edilir. Aşikar tümör lizis sendromu olmayan, çalışmamız kapsamındaki hastalarda kemoterapi sonrası parçalanmış hücrelerden ortaya çıkan K⁺ miktarı muhtemelen vücuttaki serum K⁺ dengesini koruyan birçok dinamik mekanizmanın (renal atılım,

intraselüler kompartmana yönlendirme v.s.) kapasitesinin çok altında kaldığından hızlı bir şekilde K⁺ dengesi sağlanmaktadır. Kemoterapi öncesi ve kemoterapinin 1. günleri arasında ortalama serum potasyum konsantrasyonları açısından fark olmamasının bu nedenle olabileceğini düşünüyoruz. Oysa tümör lizis sendromunda ortaya çıkan aşırı potasyum yükü vücuttaki kompensatuar mekanizmaların kapasitesini aştığı için hiperkalemi oluşmaktadır.

Kemoterapilerin 1.gününde saptanan elektrolit değişikliklerini açıklayabilecek ikinci mekanizma da kullanılan kemoterapötiklerin renal fonksiyonları etkilemesi yada başka çeşitli mekanizmalarla elektrolit dengesinde bozukluklara yol açmış olması olasılığıdır. Nitekim literatürde de birçok kemoterapötik ilaçla ilişkili olarak nefrotoksik yan etkiler ve çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkan elektrolit bozuklukları bildirilmiştir. Çalışmamızın retrospektif olması ve çalışma dizaynı, kemoterapinin 1. gününde saptanan elektrolit değişikliklerinin nedenleri konusunda daha kesin bir yorum yapılmasını mümkün kılmamaktadır. Çeşitli kemoterapötikleri yol açtığı renal yan etkiler ve elektrolit bozuklukları ile ilişkili literatür verileri aşağıda kısaca özetlenmiştir;

Sisplatin, renal yan etkileri en iyi tanımlanmış olan kemoterapötik ajanlardan birisidir. Sisplatinin aktif metabolitleri mitokondriyal hasara, hücre siklus arrestine, adozin trifosfat aktivitesinin inhibisyonuna, hücresel transportun bozulmasına ve neticede apoptozis veya nekroz ile hücre ölümüne yol açarlar. Bu mekanizmalar aynı zamanda sisplatinin nefrotoksik etkilerinden de sorumludur. Kortikomedüller alandaki proksimal tübüllerin S3 segmentleri sıçanlarda sisplatin nefrotoksitesinin en sık görüldüğü bölgedir. İnsanlarda ise glomerüller korunurken daha distalde kalan bölgeler etkilenebilmektedirler. Sisplatin sonrasında çeşitli elektrolit anormallikleri de sık olarak ortaya çıkmaktadır. Bazı otörler hiponatreminin tedaviden sonraki bir kaç gün içinde görülen uygunsuz ADH sekresyon sendromuna bağlı olarak da ortaya çıkabildiğini bildirmektedirler. Kemoterapi sonrası bulantı antidiüretik hormon seviyelerinde artışa katkıda bulunabilmektedir (Schrier ve ark. 2006). Vanhees ve ark. yayınladığı bir küçük hücreli akciğer kanseri vakasında vindesin, ifosfamid ve sisplatinden rejiminden sonra hiponatremi gelişmiş bu durumun paraneoplastik ADH salınımı dışında tümör hücrelerinin lizisi sonucu açığa çıkan fazla ADH 'ya bağlı gelişebileceği belirtilmiştir (Vanhees ve ark. 2000). Sisplatin, çıkan Henle kulpunda

ve distal tübüllerde magnezyum geri emilimini de bozmakta ve düşük serum magnezyum konsantrasyonlarına karşın hipermağnezüriye neden olmaktadır. Sisplatinin indüklediği hipomagnezeminin 6 yıl kadar sürebildiği bildirilmiştir. Hem hipokalemi hem de hipokalsemi durumları sisplatinin indüklediği hipomagnezemi durumlarında görülebilmektedir. Hipokaleminin sodyum, potasyum ve suyun distalden atımındaki artışa bağlı olarak yükselen potasyum sekresyonu neticesinde geliştiği, hipokalseminin ise doğrudan paratiroid hormonsekresyonunun inhibisyonuna ve son organ paratiroid hormon direncine bağlı olduğu bilinmektedir(Lajer ve ark. 1999).

İfosfamid, nitrojen mustard analogu olan alkilleyici bir ajandır. Aktif metaboliti olan akrolein üriner epitele toksiktir ve hemorajik sistite neden olur. İfosfamidin ayrıca belirgin renal toksisitesi vardır ve proksimal tübül hasarı yaparak idrarda fosfor ve potasyum kaybedilen Fanconi sendromuna, non-anyon gap metabolik asidoza (proksimal renal tübüler asidoz), normal serum glikoz düzeylerinde görülen glikozüriye ve aminoasidüriye neden olmaktadır. Distal tübüler hasara bağlı olarak nefrojenik diabetes insipidus ve distal tübüler asidoz gelişebilir (Skinner ve ark. 1996). Ayrıca, akut böbrek yetmezliği gibi kronik renal yetmezlik de gelişebilmektedir (Berrak ve ark. 2005).

Siklofosfamid de hemorajik sistite neden olabilen bir nitrojen mustard analogudur, ancak ifosfamidin aksine nefrotoksisiteye neden olmaz. Siklofosfamid, ilacın verilmesini takip eden saatler içinde gelişen ve genellikle 24 ila 48 saat içinde düzelen bir uygunsuz ADH salınımı sendromuna neden olur. Sıvı kısıtlaması ile sağlanacak konservatif yaklaşım genellikle nörolojik belirti ve semptomları olmayan hastaların yönetimi açısından yeterlidir. Ancak, bu özelliklerine rağmen fatal sonuçlara da neden olabilmektedir (Sorensen ve ark. 1995). Morikawa ve ark. tarafından 69 yaşında NHL tanılı bir hastaya verilen ilk kür THP-COP (siklofosfamid, pirarubicin, vinkristin ve prednizolon) sonrası sodyum seviyesi 109 mEq/L tespit edilmiş, ikincikürde siklofosfamidve vinkristin tedavi protokolünden çıkarılmış, ritüksimab eklenmiş ve ikinci kür sonrası hafif hiponatremi (130 mEq/L) tespit edilmiştir. Üçüncü ve dördüncü kürde tekrar eklenen siklofosfamid sonrası orta derece hiponatremi tespit edilmiştir (124-125 mEq/L). Bu tablo ön planda

siklofosfamidin renal tübül hasarına bağlanmış, siklofosfamid ve vinkristinin beraber verileceği durumlarda ekstra önlem alınması önerilmiştir (Morikawa ve ark. 2015).

Metotreksat (Mtx) aralarında akut lenfoblastik lösemi, lenfoma, osteosarkom, meme ve baş boyun karsinomları gibi birçok malignite tedavisinde kullanılan bir folik asit antagonisti antimetabolittir. Yüksek doz metotreksat ile tedavi edilen osteosarkomlu hastaların %1,8'inde grade 2 veya üzerinde nefrotoksisite geliştiği ve akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda %4,4'lere ulaşabilen yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (Widemann ve ark. 2004).

Ritüksimab genetik mühendislik ile üretilmiş kimerik murin/insan monoklonal antikoru olup diğer kemoterapötiklerle birlikte NHL hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ritüksimab spesifik olarak pre-B ve matür B-lenfositlerin üzerindeki B-lenfosit diferansiasyon antijenine (CD20) bağlanır. CD20 antijeni B hücreli non-Hodgkin lenfoma hücrelerinin %90'ından fazlasında bulunurken, hematopoietik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde ya da normal dokularda bulunmaz. Bizim çalışmamızda da NHL hastalarına en sık uygulanan kemoterapi rejimlerinin ritüksimab içeren R-CHOP (ritüksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolon) ve CHOP rejimleri olduğu ve NHL grubunda kemoterapinin 1. Gününde ortalama serum Ca^{++} konsantrasyonunun anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Daniels ve ark. yaptıkları bir çalışmada ritüksimab etkisiyle Burkitt lenfomalı hücre serilerinde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın sadece antikor tarafından öldürülen hücrelerde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, hücre içine lokalize ryanodin ve inozitol 1,4,-5 trifosfat kalsiyum kanallarının dantrolen ile inhibisyonunun ritüksimabı engellemediği hücre içi Ca^{++} seviyesinin artıp hücre ölümünün gerçekleştiği görülmüştür. Ancak plazma membranındaki kanallardan Ca^{++} girişinin difenillborat ile inhibisyonuya da ekstraselüler şelasyonu hücre içinde Ca^{++} artışı engellemekte ve hücre ömrünü artırmaktadır. Çalışma bu durumu Ritüksimab-CD 20 bağının dış çevreden hücre içine Ca^{++} çekerek malign hücrelerin ölümüne yol açtığı şeklinde açıklamaktadır (Daniels ve ark. 2008). Dolayısıyla çalışmamızdaki NHL hasta grubunda ortalama serum Ca^{++} konsantrasyonunda saptanan azalmaya katkıda bulunabilecek mekanizmalardan birinin de ritüksimab etkisiyle Ca^{++} 'un tümör hücreleri içerisine yönlendirilmiş olması olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamız kapsamında kemoterapi öncesi ve kemoterapinin 1. Gününde serum elektrolitlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra, çalışmaya dahil edilen çeşitli hematolojik malignite grupları sağ kalım açısından da incelenmiştir. Beklendiği gibi farklı hastalık gruplarında ortanca sağkalımlar da farklı bulunmuştur.

Çalışmamızdaki MM hastaları için ortanca sağkalım süresi ise 46 ay olarak hesaplanmış olup literatürle uyumludur. Soleymanian ve ark. 57 MM hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ortanca sağkalım süresini 50 ay olarak bildirmişlerdir (Soleymanian ve ark. 2016). Çalışmamızda VAD, VCD, Velcade+Deksametazon ve Velcade+Endoksan kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir ancak bu durumun gruplardaki hasta sayılarının az oluşu ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz. MM tedavisinde bortezomibin kullanıma girmesinden önce en sık kullanılan tedaviler tek ajan deksametazon ve VAD idi. Literatürde immünmodülatuar ve bortezomib kombinasyonlarının deksametazon ve VAD ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda daha yüksek yanıt oranları, daha uzun progresyonsuz sağkalım süresi ve daha düşük mortalite oranları bildirilmiştir. Bortezomib, melfalan ve prednizone (VMP) ile MP'nin ilk sıra tedavide karşılaştırıldığı Faz III VISTA çalışması da bu bulguları desteklemektedir (Mateos ve ark. 2010).

Çalışmamızda NHL grubunda ortanca sağkalım süresi 41 ay olarak hesaplanmıştır. Non-Hodgkin lenfomalar heterojen bir grup olup çoğu B lenfositlerden köken alırken (%80-85), geri kalanlar T hücreleri ya da andiferansiye hücrelerden gelişmektedirler. Uzun yıllar boyunca siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizolondan oluşan CHOP protokolü ile tedavi edilen bu hastalarda 8 sikluluk tedavi ile %50'lere varan remisyon ve %30'lara ulaşan 3 yıllık sağkalım elde edilmiştir. Bu protokol daha sonra uygun hasta grubunda uygulamaya giren ve rituksimabın eklendiği R-CHOP protokolü olarak kullanılmaya devam etmiştir (Coiffier ve ark. 2002). Rituksimab genetik mühendislik ile üretilmiş kimerik murin/insan monoklonal antikorudur. Rituksimab spesifik olarak pre-B ve matür B-lenfositlerin üzerindeki B-lenfosit diferansiasyon antijenine bağlanır. CD20 antijeni B hücreli non-Hodgkin lenfoma hücrelerinin %90'ından fazlasında bulunurken, hematopoyetik kök hücrelerde, pro-B hücrelerde, normal plazma hücrelerinde ya da normal dokularda bulunmaz. Wu ve ark. yaptıkları bir çalışmada yeni tanı 72

DBBHL hastasında R-CHOP kolunda ortalama yaşam süresini CHOP kolundan anlamlı derecede yüksek olarak bildirmişlerdir(Wu ve ark. 2005). Çalışmamız sonuçlarında uygulanan CHOP, CVP, HiperCVAD ve R-CHOP ve R-CVP kemoterapi rejimleri arasında genel sağkalım açısından fark gösterilememiştir. Literatür bulgularıyla çelişen bu durumun gene farklı kemoterapi gruplarındaki hasta sayısının azlığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda KLL hastalarında ortalama sağkalım süresi 53,1 ay olarak hesaplanmıştır. Bu hastalara uygulanan FC ve R-FC kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. Randomize çok merkezli faz II çalışma olan CALGB9712'de 104 önceden tedavi almamış hasta fludarabine eş zamanlı ya da ardışık eklenen rituksimabın etkinliği araştırılmış, eş zamanlı kol ardışık kola göre toplam yanıt (%90-%77) ve tam yanıt (%47-%28) açısından daha üstün bulunsa da hastaliksız sağkalım açısından bir fark saptanamamıştır. Aynı araştırmacılar daha sonra bu sonuçları kontrol grubu olarak aldıkları tek ajan fludarabin grubu (CALGB9011) ile kıyaslamışlar, rituksimabl grubun tam yanıt, toplam yanıt, 2-yıllık hastaliksız sağkalım ve 2-yıllık toplam sağkalım açısından daha etkin olduğunu rapor etmişlerdir (Byrd ve ark. 2003).

AML grubunda medyan sağkalım süresine ulaşamamış, ancak devam eden takiplerde ortalama sağkalım süresi 33,5 ay hesaplanmıştır. Bu hastalara uygulanan 5+2, 7+3, ATRA-IDA ve Vidaza kemoterapi rejimlerinin genel sağkalım açısından fark oluşturmadığı tespit edilmiştir .ABD'de 2000-2007 yılları arasında AML tanılı 65 yaş üzeri 5480 olgunun değerlendirildiği retrospektif çalışmada medyan yaş 78 (65-93) olarak saptanmış ve yaşa göre yapılan alt analizlerde 65-69 yaş grubunda tedavi alanlarda toplam yaşam 10 ay olurken aynı yaş grubunda tedavi almayanlarda 4 ay, 70-74 yaş grubunda ise tedavi alanlarda 8 ay, 70-74 yaş grubunda tedavi almayanlarda da 3 ay olarak belirlenmiştir (Oran ve ark. 2012). Çalışmamızdaki hasta grubu küçük olup AML 'nin prognozu yaşa bağlı olarak değiştiğinden bu çalışma sonuçlarından AML hastalarımızın ortalama yaşam süresi konusunda bir sonuca ulaşmanın uygun olmayacağını düşünüyoruz.

Hodgkin lenfomalı hasta grubunda da medyan sağkalım süresine ulaşamamış, devam eden takiplerde ortalama sağkalım süresi 63,8 ay bulunmuştur. Jiang ve ark.

yaptıkları bir çalışmada Hodgkin lenfomalı hastalarda ortalama sağkalım süresini 60 ay olarak bildirmişlerdir (Jiang ve ark. 2016).

Çalışmamızda MDS hastalarında medyan sağkalım süresi ise 10 ay olarak belirlenmiştir. Phenaux ve arkadaşlarının 384 hastayı kapsayan çalışmasında bu hastalarda medyan sağkalım süresi azasitidin alan grupta 24.5 ay ve konvansiyonal kemoterapi alan grupta ise 15 ay saptanmıştır (Phenaux ve ark. 2009). Çalışmamızdaki hastalar azasitidin almasına rağmen medyan sağkalım süresi literatürle uyumsuz saptanmıştır. Bu durumun gene hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceğini düşünöyoruz.

ALL hastalarında medyan sağkalım süresi 4 ay olarak bulunmuştur. Landsburg ve ark. 37 ALL hastası üzerinde hiperCVAD bazlı rejimler ile yaptıkları bir çalışmada medyan sağkalım süresini 18.1 ay saptamışlardır (Landsburg ve ark. 2013).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çeşitli hematolojik maligniteleri olan ve bu nedenle kemoterapi alan hastalara kemoterapinin 1. Gününde bakılan çeşitli elektrolitler, kemoterapi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında:
 - a. MM grubunda Ca^{++} değerlerinin anlamlı derecede düştüğü ($p=0,013$)
 - b. NHL grubunda Ca^{++} değerlerinin anlamlı derecede düştüğü ($p=0,002$),
 - c. KLL grubunda Na^+ değerlerinin anlamlı derecede azaldığı ($p=0,001$)
 - d. AML grubunda Na^+ ($p=0,012$) değerlerinin anlamlı derecede düştüğü,
 - e. HL grubunda Ca^{++} değerlerinin anlamlı derecede düştüğü ($p=0,030$),
 - f. MDS grubunda serum elektrolitlerinde anlamlı bir değişiklik görülmediği
 - g. ALL grubunda Mg^{++} değerlerinin anlamlı derecede yükseldiği ($p=0,028$)
Saptanmıştır.
2. Çalışma grubundaki hastaların kemoterapinin 1. Gününde bakılan hemogram değerleri, kemoterapi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında:
 - a. NHL grubunda platelet sayısının anlamlı derecede düştüğü ($p=0,029$),
 - b. KLL grubunda WBC ($p=0,009$) ve lenfosit ($p=0,011$) sayılarının anlamlı derecede azaldığı,
 - c. AML, ALL, HL gruplarında lökosit, lenfosit, nötrofil ve platelet sayıları açısından anlamlı bir değişiklik görülmediği,
 - d. MDS grubunda lenfosit sayısında anlamlı düşüş görüldüğü ($p=0,01$) tespit edilmiştir.
3. Çalışma grubundaki farklı hematolojik maligniteleri olan hasta gruplarında ortalama sağkalım sürelerinin farklı olduğu görülmüştür:
 - a. MM grubunda ortalama sağkalım süresi 46 ay (SH:5,5; %95 GA: 35,2-56,8) olarak hesaplanmıştır.

- b. NHL grubunda medyan sağkalım süresinin ise 41 ay (SH: 14,9; %95 GA:11,8-70,2) olduğu tespit edilmiştir.
 - c. KLL grubunda medyan sağkalım süresine ulaşamamış, ancak devam eden takiplerde ortalama sağkalım süresinin 53,1 ay (SH: 4,4; %95 GA: 44,4-61,7) olduğu tespit edilmiştir.
 - d. AML grubunda medyan sağkalım süresine ulaşamamış, ancak devam eden takiplerde ortalama sağkalım süresinin 33,5 ay (SH: 4,3; %95 GA: 25,1-41,9) olduğu hesaplanmıştır.
 - e. HL grubunda da medyan sağkalım süresine ulaşamamış, devam eden takiplerdeki ortalama sağkalım süresinin ise 63,8 ay (SH: 5,4; %95 GA: 53,3-74,4) olduğu görülmüştür.
 - f. MDS grubunda medyan sağkalım süresi ise 10 ay (SH: 3,7; %95 GA: 2,7-17,3) olarak belirlenmiştir.
 - g. ALL grubunda medyan sağkalım süresinin ise 4 ay (SH: 1,8; %95 GA: 0,5-7,5) olduğu tespit edilmiştir.
4. Çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda birçok nedenle çeşitli elektrolit anormallikleri ve buna bağlı morbidite hatta mortalite gelişebileceği bilinmektedir. Bu çalışmanın sonuçları kemoterapinin 1. Günü gibi çok erken dönemde bile çeşitli serum elektrolitlerin plazma konsantrasyonlarında, kemoterapi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, anlamlı değişiklikler oluştuğunu ortaya koymuştur. Her ne kadar bu erken dönemde saptanan bu değişikliklerin klinik ve prognostik önemleri bilinmese de kemoterapi alan hastalarda serum elektrolitlerinin çok yakın takip edilmesi ve gerekli düzeltici tedavilerin erken dönemde uygulanması ile olası morbidite ve mortalitelerin azaltılabileceği kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

Doshi, S. M., P. Shah, X. Lei, A. Lahoti ve A. K. Salahudeen (2012). "Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes." *Am J Kidney Dis* 59(2): 222-228.

Verbalis, J. G., S. R. Goldsmith, A. Greenberg, C. Korzelius, R. W. Schrier, R. H. Sterns, ve ark. (2013). "Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations." *Am J Med* 126(10 Suppl 1): S1-42.

Filippatos, T. D., H. J. Milionis ve M. S. Elisaf (2005). "Alterations in electrolyte equilibrium in patients with acute leukemia." *Eur J Haematol* 75(6): 449-460.

Kumar, S. ve T. Berl (1998). "Sodium." *Lancet* 352(9123): 220-228.

Strange, K. (1992). "Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system." *J Am Soc Nephrol* 3(1): 12-27.

Trimarchi, H., J. Gonzalez ve J. Olivero (1999). "Hyponatremia-associated rhabdomyolysis." *Nephron* 82(3): 274-277.

Oster, J. R. ve I. Singer (1999). "Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables." *Arch Intern Med* 159(4): 333-336.

Kumar, S. ve T. Berl (1998). "Sodium." *Lancet* 352(9123): 220-228.

Gill, G., B. Huda, A. Boyd, K. Skagen, D. Wile, I. Watson, ve ark. (2006). "Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study." *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(2): 246-249.

Doshi, S. M., P. Shah, X. Lei, A. Lahoti ve A. K. Salahudeen (2012). "Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes." *Am J Kidney Dis* 59(2): 222-228.

Hansen, O., P. Sorensen ve K. H. Hansen (2010). "The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period." *Lung Cancer* 68(1): 111-114.

Rosner, M. H. ve A. C. Dalkin (2014). "Electrolyte disorders associated with cancer." *Adv Chronic Kidney Dis* 21(1): 7-17.

Shirali, A. C. ve M. A. Perazella (2014). "Tubulointerstitial injury associated with chemotherapeutic agents." *Adv Chronic Kidney Dis* 21(1): 56-63.

Hutchison, F. N., E. A. Perez, D. R. Gandara, H. J. Lawrence ve G. A. Kaysen (1988). "Renal salt wasting in patients treated with cisplatin." *Ann Intern Med* 108(1): 21-25.

Salahudeen, A. K., N. Ali, M. George, A. Lahoti ve S. Palla (2014). "Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety." *Cancer* 120(5): 744-751.

Kim, G. H. ve J. S. Han (2002). "Therapeutic approach to hypokalemia." *Nephron* 92 Suppl 1: 28-32.

Cohn, J. N., P. R. Kowey, P. K. Whelton ve L. M. Prisant (2000). "New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice." *Arch Intern Med* 160(16): 2429-2436.

Gennari, F. J. (1998). "Hypokalemia." *N Engl J Med* 339(7): 451-458.

Wahr, J. A., R. Parks, D. Boisvert, M. Comunale, J. Fabian, J. Ramsay, ve ark. (1999). "Preoperative serum potassium levels and perioperative outcomes in cardiac

surgery patients. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group." JAMA 281(23): 2203-2210.

Gennari, F. J. (1998). "Hypokalemia." N Engl J Med 339(7): 451-458.

Skinner, R., A. D. Pearson, M. W. English, L. Price, R. A. Wyllie, M. G. Coulthard, ve ark. (1996). "Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children." Lancet 348(9027): 578-580.

Alexandraki, K. I. ve A. B. Grossman (2010). "The ectopic ACTH syndrome." Rev Endocr Metab Disord 11(2): 117-126.

Perazella, M. A., R. N. Eisen, W. G. Frederick ve E. Brown (1993). "Renal failure and severe hypokalemia associated with acute myelomonocytic leukemia." Am J Kidney Dis 22(3): 462-467.

Wulf, G. G., G. Jahns-Streubel, F. Strutz, D. Basenau, M. Hufner, C. Buske, ve ark. (1996). "Paraneoplastic hypokalemia in acute myeloid leukemia: a case of renin activity in AML blast cells." Ann Hematol 73(3): 139-141.

Unwin, R. J., F. C. Luft ve D. G. Shirley (2011). "Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective." Nat Rev Nephrol 7(2): 75-84.

Huang, C. L. ve E. Kuo (2007). "Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency." J Am Soc Nephrol 18(10): 2649-2652.

Quamme, G. A. (1997). "Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems." Kidney Int 52(5): 1180-1195.

Weisinger, J. R. ve E. Bellorin-Font (1998). "Magnesium and phosphorus." Lancet 352(9125): 391-396.

al-Ghamdi, S. M., E. C. Cameron ve R. A. Sutton (1994). "Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview." Am J Kidney Dis 24(5): 737-752.

Groenestege, W. M., S. Thebault, J. van der Wijst, D. van den Berg, R. Janssen, S. Tejpar, ve ark. (2007). "Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia." *J Clin Invest* 117(8): 2260-2267.

Hutchison, F. N., E. A. Perez, D. R. Gandara, H. J. Lawrence ve G. A. Kaysen (1988). "Renal salt wasting in patients treated with cisplatin." *Ann Intern Med* 108(1): 21-25.

Heath, H., 3rd (1991). "Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism: evolution with changes in medical practice and technology." *J Bone Miner Res* 6 Suppl 2: S63-70; discussion S83-64.

Gardner, E. C., Jr. ve T. Hersh (1981). "Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract." *South Med J* 74(2): 197-199.

Carnaille, B., C. Oudar, F. Pattou, F. Combemale, J. Rocha ve C. Proye (1998). "Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases." *Aust N Z J Surg* 68(2): 117-119.

Campese, V. M. (1989). "Calcium, parathyroid hormone, and blood pressure." *Am J Hypertens* 2(2 Pt 2): 34S-44S.

Casez, J., R. Pfammatter, Q. Nguyen, K. Lippuner ve P. Jaeger (2001). "Diagnostic approach to hypercalcemia: relevance of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein measurements." *Eur J Intern Med* 12(4): 344-349.

Strewler, G. J. (2000). "The physiology of parathyroid hormone-related protein." *N Engl J Med* 342(3): 177-185.

Stewart, A. F. (2005). "Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer." *N Engl J Med* 352(4): 373-379.

Rosner, M. H. ve A. C. Dalkin (2012). "Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia." *Clin J Am Soc Nephrol* 7(10): 1722-1729.

Papadopoulou, E. C., S. P. Batzios, M. Dimitriadou, V. Perifanis ve V. Garipidou (2010). "Multiple myeloma and bone disease: pathogenesis and current therapeutic approaches." *Hippokratia* 14(2): 76-81.

Rosner, M. H. ve A. C. Dalkin (2012). "Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia." *Clin J Am Soc Nephrol* 7(10): 1722-1729.

Collins, M. T., M. C. Skarulis, J. P. Bilezikian, S. J. Silverberg, A. M. Spiegel ve S. J. Marx (1998). "Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent." *J Clin Endocrinol Metab* 83(4): 1083-1088.

Evans, K. N., H. Taylor, D. Zehnder, M. D. Kilby, J. N. Bulmer, F. Shah, ve ark. (2004). "Increased expression of 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in dysgerminomas: a novel form of humoral hypercalcemia of malignancy." *Am J Pathol* 165(3): 807-813.

LeGrand, S. B., D. Leskuski ve I. Zama (2008). "Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice." *Ann Intern Med* 149(4): 259-263.

Fizazi, K., M. Carducci, M. Smith, R. Damiao, J. Brown, L. Karsh, ve ark. (2011). "Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study." *Lancet* 377(9768): 813-822.

Hu, M. I., I. Glezerman, S. Leboulleux, K. Insogna, R. Gucalp, W. Misiorowski, ve ark. (2013). "Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment." *J Natl Cancer Inst* 105(18): 1417-1420.

Hall, A. M., P. Bass ve R. J. Unwin (2014). "Drug-induced renal Fanconi syndrome." *QJM* 107(4): 261-269.

Chong, W. H., A. A. Molinolo, C. C. Chen ve M. T. Collins (2011). "Tumor-induced osteomalacia." *Endocr Relat Cancer* 18(3): R53-77.

de Groot, R., R. A. Sprenger, A. L. Imholz ve M. N. Gerding (2011). "Type B lactic acidosis in solid malignancies." *Neth J Med* 69(3): 120-123.

Hashemi-Sadraei, N., J. D. Machicado, R. Gupta ve J. A. Huapaya (2014). "Lactic acidosis in gastric cancer." *J Gastrointest Cancer* 45 Suppl 1: 192-194.

Sia, P., T. J. Plumb ve J. A. Fillaus (2013). "Type B lactic acidosis associated with multiple myeloma." *Am J Kidney Dis* 62(3): 633-637.

Fox K (1995). *Oncologic emergencies. Manual of oncologic therapeutics.* Macdonald J, Haller D and Mayer R. Philadelphia, Lippincott: 347-377.

Cairo, M. S., B. Coiffier, A. Reiter, A. Younes ve T. L. S. E. Panel (2010). "Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus." *Br J Haematol* 149(4): 578-586.

Howard, S. C., D. P. Jones ve C. H. Pui (2011). "The tumor lysis syndrome." *N Engl J Med* 364(19): 1844-1854.

Hande, K. R. ve G. C. Garrow (1993). "Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma." *Am J Med* 94(2): 133-139.

Antin, J. H. (2002). "Clinical practice. Long-term care after hematopoietic-cell transplantation in adults." *N Engl J Med* 347(1): 36-42.

Schrier, R. W., P. Gross, M. Gheorghide, T. Berl, J. G. Verbalis, F. S. Czerwiec, ve ark. (2006). "Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia." *N Engl J Med* 355(20): 2099-2112.

Vanhees, S. L., R. Paridaens ve J. F. Vansteenkiste (2000). "Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review." *Ann Oncol* 11(8): 1061-1065.

Lajer, H. ve G. Daugaard (1999). "Cisplatin and hypomagnesemia." *Cancer Treat Rev* 25(1): 47-58.

Skinner, R., S. J. Cotterill ve M. C. Stevens (2000). "Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group." *Br J Cancer* 82(10): 1636-1645.

Berrak, S. G., M. Pearson, S. Berberoglu, I. E. Ilhan ve N. Jaffe (2005). "High-dose ifosfamide in relapsed pediatric osteosarcoma: therapeutic effects and renal toxicity." *Pediatr Blood Cancer* 44(3): 215-219.

Sorensen, J. B., M. K. Andersen ve H. H. Hansen (1995). "Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease." *J Intern Med* 238(2): 97-110.

Morikawa, G., T. Kinjo, Y. Hanaoka, T. Kiyono, K. Okazawa ve K. Dan (2015). "[Life-Threatening Hyponatremia by Chemotherapy in a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma]." *Gan To Kagaku Ryoho* 42(13): 2493-2496.

Widemann, B. C., F. M. Balis, B. Kempf-Bielack, S. Bielack, C. B. Pratt, S. Ferrari, ve ark. (2004). "High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma." *Cancer* 100(10): 2222-2232.

Daniels, I., J. Turzanski ve A. P. Haynes (2008). "A requirement for calcium in the caspase-independent killing of Burkitt lymphoma cell lines by Rituximab." *Br J Haematol* 142(3): 394-403.

Soleymanian, T., A. Soleimani, A. Musavi, K. Mojtahedi ve G. Hamid (2016). "Outcome of patients with multiple myeloma and renal failure on novel regimens." *Saudi J Kidney Dis Transpl* 27(2): 335-340.

Mateos, M. V., P. G. Richardson, R. Schlag, N. K. Khuageva, M. A. Dimopoulos, O. Shpilberg, ve ark. (2010). "Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial." *J Clin Oncol* 28(13): 2259-2266.

Coiffier, B., E. Lepage, J. Briere, R. Herbrecht, H. Tilly, R. Bouabdallah, ve ark. (2002). "CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma." *N Engl J Med* 346(4): 235-242.

Wu, H. J., Q. Y. Zhang, D. F. Chen, X. J. Guan, B. L. Zhang ve J. Ma (2005). "[Comparison of rituximab plus CHOP regimen and CHOP regimen alone for treatment of newly diagnosed patients with diffuse large B-cell lymphoma]." *Ai Zheng* 24(12): 1498-1502.

Byrd, J. C., B. L. Peterson, V. A. Morrison, K. Park, R. Jacobson, E. Hoke, ve ark. (2003). "Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712)." *Blood* 101(1): 6-14.

Oran, B. ve D. J. Weisdorf (2012). "Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study." *Haematologica* 97(12): 1916-1924.

Jiang, Y., Y. Chen, R. Huang ve G. Chen (2016). "Comparison of the efficiency of ABVD versus BEACOPP for Hodgkin lymphoma treatment: a meta-analysis." *Int J Hematol* 104(4): 413-419.

Phenaux, P., G. J. Mufti, E. Hellstrom-Lindberg, V. Santini, C. Finelli, A. Giagounidis, ve ark. (2009). "Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study." *Lancet Oncol* 10(3): 223-232.

Landsburg, D. J., E. Stadtmauer, A. Loren, S. Goldstein, N. Frey, S. D. Nasta, ve ark. (2013). "Receipt of maintenance therapy is most predictive of survival in older acute lymphoblastic leukemia patients treated with intensive induction chemotherapy regimens." *Am J Hematol* 88(8): 657-660.