




Hematolojik Malignitelerde Kemoterapi Ajanlarının Serum Elektrolit Düzeylerine Etkisi

Effects of Chemotherapeutic Agents on Serum Electrolyte Levels in Hematological Malignancies

 Elif Kerimoğlu¹,  Mehmet Asıl²,  Özcan Çeneli³

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 21 Haziran 2023

Kabul Tarihi/Accepted: 15 Aralık 2023

Yayın Tarihi/Published Online:

24 Nisan 2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Elif Kerimoğlu,

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
e mail: elifkerimoglu1@outlook.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda tedavinin 1. gününde çeşitli elektrolitlerin serum düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 2010-2014 arasında, hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda, 1. kür kemoterapi öncesinde ve sonrasında çeşitli elektrolitlerin serum düzeyleri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Yüz doksan beş hastanın verisi analiz edilmiştir. Kemoterapi sonrasında multipl miyelom (p=0,013), Hodgkin lenfoma (p=0,03), non-Hodgkin lenfoma (p=0,002) gruplarında serum kalsiyum konsantrasyonunun, kemoterapi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düştüğü görüldü. Kronik lenfositik lenfoma grubunda sodyum (p=0,017) ve magnezyum (p=0,006) konsantrasyonlarında; akut miyeloid lösemi grubunda sodyum (p=0,012) konsantrasyonunda kemoterapi sonrasında anlamlı derecede düşüş saptandı. Akut lenfoblastik lösemi grubunda magnezyum değerinin kemoterapi sonrasında anlamlı derecede yükseldiği (p=0,028) tespit edildi.

Sonuç: Hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi sonrası erken dönemde bile çeşitli serum elektrolitlerinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı değişiklikler orta çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik neoplaziler, kemoterapi, sodyum, kalsiyum, magnezyum

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the changes in serum levels of various electrolytes on the 1st day of treatment in patients receiving chemotherapy due to hematological malignancies.

Patients and Methods: Serum levels of various electrolytes before and after the first course of chemotherapy were compared retrospectively in patients receiving chemotherapy for hematological malignancies between 2010-2014.

Results: Data from 195 patients were analyzed. Serum calcium concentrations decreased significantly in multiple myeloma (p=0.013), Hodgkin lymphoma (p=0.03) and non-Hodgkin lymphoma (p=0.002) groups after chemotherapy compared to pre-chemotherapy levels. In the chronic lymphocytic lymphoma group sodium (p=0.017) and magnesium (p=0.006) concentrations, in the acute myeloid leukemia group sodium concentration (p=0.012) were decreased significantly after chemotherapy. In the acute lymphoblastic leukemia group, magnesium concentration significantly increased after chemotherapy (p=0.028).

Conclusion: In patients receiving chemotherapy for hematological malignancies significant changes occur in plasma concentrations of serum electrolytes even in the early period after chemotherapy.

Key words: Hematological malignancies, chemotherapy, sodium, calcium, magnesium

GİRİŞ

Kanser dünyada yaygın bir hastalıktır ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Amerikan Kanser Derneği'nin verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.700.000 yeni kanser vakası teşhis edilmektedir ve bunların %10'unu çeşitli hematolojik maligniteler oluşturmaktadır (1). Hematolojik maligniteler lenfomalar, lösemiler ve miyelomalar olarak üç ana grupta sınıflanmaktadır ve en sık görülen hematolojik maligniteler lenfomalardır. Tekinalp ve ark. (2) 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada en sık tanı konulan hematolojik malign hastalık grubunun non-Hodgkin Lenfomalar (NHL) olduğunu bildirmişlerdir. Hematolojik maligniteler diğer kanserler gibi kök hücrelerinden gelişirler ve DNA tamir genlerinde, onkogenlerde ve/veya tümör süpresör genlerde ortaya çıkan çeşitli mutasyonlarla ilişkili ortaya çıkarlar. Hematolojik malignitelerin tedavileri diğer kanserlerle benzerlik gösterir ve son yıllarda kanser tedavisindeki gelişmelere paralel olarak 5 yıllık sağ kalımlarında önemli iyileşmeler olmuştur. Tedavide kullanılan ana yöntemler kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve kemik iliği naklidir.

Kemoterapi birçok kanserin tedavisinin temelini oluşturur. Değişik mekanizmalarla tümör hücrelerini öldüren bir ya da birkaç ilacın kombinasyonundan oluşan çeşitli kemoterapi rejimleri hematolojik ve hematolojik olmayan birçok malignitenin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemoterapi ilaçlarının kanser hücreleri dışında vücutta birçok organ ve doku sistemi üzerinde de istenmeyen etkileri oluşmakta ve çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Kemoterapiyle ilişkili olarak en sık ortaya çıkan yan etkiler arasında kemik iliği süpresyonu, kardiyovasküler ve pulmoner toksisiteler ile santral ve periferik sinir sistemi hasarı sayılabilir. Bunlar dışında vücuttaki hemen tüm organ sistemlerinde kemoterapiye bağlı gelişen çeşitli yan etkiler tanımlanmıştır (3). Kemoterapiyle ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkiler tedavinin uygulanmasını ve tedavi başarısını etkileyebileceği gibi elektrolit dengesizliği gibi bazı yan etkiler ölüme varan sonuçlar doğurabilir. Kemoterapiye bağlı ortaya çıkan bazı yan etkiler kullanılan ilaçlarla ilişkiliyken bazı yan etkiler ise kemoterapiye bağlı olarak oluşan hücre hasarı nedeni ile ortaya çıkarlar. Hematopoietik progenitör hücreler gibi hızlı bölünen hücreler kemoterapötik ajanlara daha duyarlı oldukları için bu hastalarda tümör hücrelerinin lizisi ile ilişkili olarak ortaya çıkan yan etkilerle daha sık karşılaşılır (4).

Vücudumuzda sodyum, potasyum, kalsiyum gibi çeşitli elektrolitlerin hücre içi ve hücre dışı düzeylerinin oldukça dar aralıklarda stabil olarak tutulması hayati öneme sahiptir. Bu elektrolitlerle ilişkili olarak ortaya çıkan dengesizlikler ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Hastalarda elektrolit dengesinde meydana gelen değişimler bazen bulantı, kusma,

ishal gibi eşlik eden komorbid nedenlere bağlı olarak, bazen uygulanan kemoterapi rejiminde kullanılan ilaçların yan etkisi olarak, bazen de kemoterapiye sekonder tümör hücrelerinin lizisi nedeniyle ortaya çıkarlar (5).

Bu bilgiler doğrultusunda planlanan çalışmamızda çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi öncesinde ve sonrasında çeşitli elektrolitlerin serum düzeylerinin incelenmesi ve bu hastalarda uygulanan çeşitli kemoterapilerin serum elektrolitleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya 2010-2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde Hodgkin Lenfoma (HL), NHL, Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), Akut Miyeloid Lösemi (AML), Kronik Lenfositik Lösemi (KLL), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve Multiple Miyelom (MM) tanısı alan ve kemoterapi verilen, 18-75 yaş arası, toplam 195 hasta dahil edildi. Hasta seçimi için hastane otomasyon sistemi verileri retrospektif olarak taranarak sadece yeni tanı konan ve ilk defa kemoterapi uygulanan hastalar belirlendi. Bu hastalara ait 1. kür kemoterapi öncesinde ve kemoterapi aldıktan sonraki ilk 24 saat içerisindeki serum sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum konsantrasyonları hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak kaydedildi. On sekiz yaşından küçük ve 75 yaşından büyük olan hastalar, daha önce başka merkezlerde tanı konularak kemoterapi almış olan hastalar, kemoterapi öncesinde bilinen akut ya da kronik böbrek yetmezliği, sepsis ve tümör lizis sendromu olan hastalar, verileri eksik olan hastalar çalışmadan dışlandı. Serum kalsiyum düzeyleri değerlendirilirken albümin düzeltilmesi uygulandı. Düzeltilmiş kalsiyum hesabı için şu formül kullanıldı; Düzeltilmiş kalsiyum = Total kalsiyum + $[0.8 \times (4.0 - \text{albumin})]$. Hastalara ait demografik veriler, tanıları ve aldıkları tedaviler, sağ kalım süreleri gibi çalışma için gerekli diğer veriler de hastane otomasyon sistemi kullanılarak retrospektif olarak kayda geçirildi.

İstatiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Veri grupları one-sample Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak normal dağılım açısından test edildi. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için paired samples t test kullanıldı. İki grup çok grup karşılaştırması için Bonferroni düzeltilmeli Kruskal Wallis Varyans analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler için p değerinin 0,05'in altında olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 117'si erkek ve 78'i kadın olmak üzere toplam 195 hasta dâhil edildi. Hasta grubuna ait demografik özellikler ve tanı grupları Tablo 1'de özetlenmiştir. İstatistiksel analizlerde tanı gruplarında cinsiyet dağılımının benzer olduğu (p=0,401) ancak ortalama yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,001). AML, ALL ve HL gruplarının yaş ortalamalarının en düşük, MM ve KLL gruplarının yaş ortalamalarının ise en yüksek olduğu görüldü. Hastanemiz hematoloji kliniğinde Tekinalp ve ark. (6) 2020'de yaptıkları son 10 yılın verilerini inceleyen retrospektif bir çalışmada da hasta yaşları açısından benzer

Tablo 1. Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

	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

HL: Hodgkin Lenfoma, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloblastik Lösemi, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, MM: Multiple Myelom

* Hasta gruplarında cinsiyet dağılımı açısından p=0,401

Hasta gruplarında yaş dağılımı açısından p=0,001

Tablo 2. Çeşitli hematolojik malignite gruplarında uygulanan kemoterapi rejimleri

	n (%)
MM	
VAD (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon)	33 (62,3)
Bortezomib, Deksametazon	9 (17)
Bortezomib, Siklofosfamid	3 (5,7)
VCD (Vinkristin, Siklofosfamid, Deksametazon)	2 (3,8)
Melfalan+Prednizon	1 (1,9)
MPT (Melfalan, Prednizon, Talidomid)	1 (1,9)
Siklofosfamid, Adriamisin	1 (1,9)
Bortezomib	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, Metilprednizolon)	21 (51,2)
CHOP (Siklofosfamid, Adriablastin [Daunorubisin], Vinkristin, Metilprednizolon)	9 (22)
R-CVP (Rituksimab, Siklofosfamid, Vinkristin, Metilprednizolon)	4 (9,8)
CVP (Siklofosfamid, Vinkristin, Metilprednizolon)	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, Metilprednizolon)	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)
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	
Azasitidin	14 (100)
ALL	
HiperCVAD (Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	8 (61,5)
Linker 1A (Daunorubisin, Vinkristin, Deksametazon, L-Asparaginaz, intretekal metotreksat)	3 (23,1)
HiperVAD-A (Vinkristin, Doksorubisin, Deksametazon, Metotreksat, Ara-C)	2 (15,4)

HL: Hodgkin Lenfoma, NHL: Non Hodgkin Lenfoma, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Miyeloid Lösemi, KLL: Kronik Lenfositik Lösemi, MDS: Miyelodisplastik Sendrom MM: Multiple Miyelom

Tablo 3. Hasta gruplarında kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası serum elektrolitleri

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

sonuçlar elde edilmiş, MM hastalarının yaş ortalaması 66 yıl olarak bildirilmiştir.

Çalışma grubunda en sık görülen kanserler sırasıyla MM (n=53, % 27,2), NHL (n=41, %21,0) ve KLL (n=29, %14,9) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanılarına göre aldıkları kemoterapi protokolleri de Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre en sık uygulanan kemoterapi rejimlerinin MM'de VAD (n=33, %62,3), NHL'de R-CHOP (n=21, %51,2), KLL'de FC (n=19, %65,5), AML'de 7+3 (n=8, %30,8), HL'de ABVD (n=17, %89,5), MDS'de azasitidin (n=14, %100) ve ALL'de HiperCVAD (n=8, %61,5) olduğu görüldü.

Hematolojik malignite gruplarında kemoterapi öncesinde ve kemoterapinin ilk gününde ölçülen serum elektrolit değerleri Tablo 3'te özetlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerde kemoterapi sonrası 1. günde serum kalsiyum

konsantrasyonunun MM grubunda (p=0,013), HL grubunda (p=0,03) ve NHL grubunda(p=0,002) kemoterapi öncesi düzeylerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Diğer hastalık gruplarında kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası serum kalsiyum düzeyleri benzerdi. KLL grubunda serum sodyum (p=0,017) ve magnezyum (p=0,006) konsantrasyonlarının kemoterapi sonrasında anlamlı derecede azaldığı AML grubunda ise sadece serum sodyum konsantrasyonunda kemoterapi sonrasında anlamlı derecede düşme olduğu gözlemlendi (p=0,012). Diğer hastalık gruplarında kemoterapi öncesi ve sonrası serum sodyum ve magnezyum konsantrasyonları açısından fark yoktu. MDS grubunda serum elektrolitlerinde kemoterapi sonrası dönemde anlamlı bir değişiklik görülmediği ve ALL grubunda ise serum magnezyum değerinin kemoterapi sonrasında kemoterapi öncesi değerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,028).

TARTIŞMA

Kanser tedavilerinde önemli gelişmeler olmasına rağmen hematolojik kanserler günümüzde hala önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedirler. Diğer tüm kanserlerde olduğu gibi hematolojik kanserlerin tedavisi de yönetilmesi zor bir süreçtir. Tedavi sürecinde altta yatan hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkan komplikasyonların yanında uygulanan ilaçlara bağlı olarak gelişen çeşitli yan etkilerle de titizlikle mücadele edilmesi gerekir. Bu yan etkiler morbidite ve mortaliteye neden olabilecekleri gibi tedavinin tamamlanmasını güçleştirerek tedavi sonuçları üzerine olumsuz yönde etki edebilirler. Bu çalışmada çeşitli hematolojik maligniteleri olan ve bu nedenle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi öncesinde ve sonrasında çeşitli serum elektrolitlerinde ortaya çıkan değişimler araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları bu hasta gruplarında altta yatan hastalık ve alınan farklı kemoterapi rejimleriyle ilişkili olarak çeşitli serum elektrolitlerinin düzeylerinin kemoterapi sonrasında değiştiğini ortaya koymuştur. MM, HL ve NHL hastalarında kemoterapi sonrasında ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun, KLL ve ALL hastalarında ortalama serum sodyum konsantrasyonunun kemoterapi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü. 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 MM'li hastalarda bortezomib, deksametazon rejiminin, NHL'li hastalarda R-CHOP rejiminin ve HL'li hastalarda ABVD rejiminin serum kalsiyum değerlerinde, KLL'li hastalarda ise FC rejiminin serum sodyum konsantrasyonunda anlamlı azalmalara neden olduğu tespit edildi.

Kemoterapi sonrasında serum elektrolit düzeylerinde ortaya çıkan bu değişikliklerin birkaç nedeni olabilir. İlk olarak kemoterapi ile ilişkili olarak tümör hücrelerinin ölümü nedeniyle tümör hücreleri içerisindeki elektrolitlerin dolaşıma katılması serum elektrolit düzeylerinde değişikliklere neden olabilir. Bu durumun kliniğe yansıyan en şiddetli formu tümör lizis sendromudur. Kemoterapi sonrası her hastada tümör lizis sendromuna neden olacak kadar olmasa da tümör hücrelerinde ölüm olması beklenen bir bulgudur. Hematolojik malignitelerin genellikle kemoterapiye duyarlı olması nedeniyle bu hastalarda subklinik düzeyde tümör lizis sendromu benzeri bir klinik tablo oluşması olasıdır. Nitekim hasta gruplarında tümör lizis sendromunda olduğu gibi serum kalsiyum düzeylerinde düşme olduğu saptanmıştır. Hücre içinde en çok bulunan elektrolitin potasyum olduğu göz önüne alındığında bu hastalarda neden hiperpotasemi gelişmediği sorusu akla gelmektedir. Bilindiği gibi serum potasyum düzeyinin dar bir aralıkta tutulması hayati öneme sahiptir ve hiperpotasemi de hipopotasemi de kardiyak etkileri nedeniyle ölüme neden olabilir. Bu nedenle vücuttaki serum dengesini hassasiyetle koruyan ve çok çabuk devreye giren çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Çalışmamızda tümör lizis sendromu olan hastalar dışlanmıştır. Bu nedenle çalışma kapsamında değerlendirilen ve tümör lizis sendromu olmayan hastalarda kemoterapi sonrası parçalanmış hücrelerden ortaya çıkan potasyum miktarı muhtemelen vücuttaki serum potasyum dengesini koruyan çeşitli dinamik mekanizmaların (renal atılım, intraselüler kompartmana yönlendirme v.b.) kapasitesinin çok altında kalmakta, hızlı bir şekilde potasyum dengesi sağlanmakta ve serum düzeylerinde değişiklik olmamaktadır (7). Oysa tümör lizis sendromunda ortaya çıkan aşırı potasyum yükü vücuttaki kompensatuar mekanizmaların kapasitesini aşmakta ve hiperkalemi oluşmaktadır (8).

Kemoterapi sonrası çeşitli elektrolitlerin serum düzeylerinde ortaya çıkan değişikliklerin diğer bir nedeni de kullanılan kemoterapötiklerin renal fonksiyonları etkilemesi ya da başka çeşitli mekanizmalarla elektrolit dengesinde bozukluklara yol açmış olması olasıdır (9,10). Çiftçiler ve ark. (11) akut promiyelositik lösemi hastalarında yaptıkları bir çalışmada erken ölüm görülen ve görülmeyen gruplar arasında serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgu da elektrolit düzeylerindeki akut değişiklikler için böbrek fonksiyonlarının yanı sıra hücrel mekanizmaları da incelemek gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle kemoterapinin 1. gününde saptanan elektrolit değişikliklerinin nedenleri konusunda daha kesin yorumlar yapılması mümkün değildir. Literatürde çeşitli kemoterapötiklerin serum elektrolit düzeylerini etkilediğini bildiren yayınlar mevcuttur. Siklofosfamid verilen hastalarda ilacın verilmesini takip

eden saatler içerisinde uygunsuz ADH sendromu geliştiği ve bu tablonun genellikle 24 ila 48 saat içinde düzeldiği bildirilmiştir. Bu hastalarda nörolojik belirti ve bulgular ortaya çıkmadığı sürece sıvı kısıtlaması ve konservatif yaklaşım önerilmektedir (12). Morikawa ve ark. (13) 69 yaşında bir NHL hastasına verilen ilk kür THP-COP (siklofosfamid, pirarubicin, vinkristin ve prednizolon) kemoterapisi sonrasında ciddi hiponatremi (serum Na=109 mmol/L) geliştiğini ve aynı hastaya verilen ikinci, üçüncü ve dördüncü kemoterapi kürlerinde siklofosfamid ve vinkristinin tedavi protokolünden çıkarılması sonrasında derin hiponatremi gelişmediğini bildirilmişlerdir. Bu makalede yazarlar gelişen derin hiponatremiyi öncelikle siklofosfamide bağlı renal tübül hasarına bağlamış, siklofosfamid ve vinkristinin beraber verileceği durumlarda ekstra önlem alınmasını önermişlerdir. Bizim çalışmamızda da siklofosfamid içeren FC ve R-FC kemoterapi rejimlerini alan KLL hastalarında serum sodyum düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır.

Rituksimab genetik mühendislik ile üretilmiş kimerik murin/insan monoklonal antikoru olup diğer kemoterapötiklerle birlikte NHL hastalarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (14). Çalışmamızda NHL hastalarına en sık uygulanan kemoterapi protokolünün rituksimab içeren R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednisolon) rejimi olduğu görüldü. Rituksimab içeren kemoterapi rejimleri alan NHL grubunda kemoterapinin 1. gününde ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunun anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Daniels ve ark. (15) yaptıkları bir çalışmada rituksimab 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 rituksimabı engellemediği buna rağmen hücre içi kalsiyum seviyesinin artıp hücre ölümünün gerçekleştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar plazma membranındaki kanallardan kalsiyum girişinin difenilborat ile inhibisyonu ya da kalsiyumun ekstraselüler şelasyonu ile hücre içinde kalsiyum artışının engellendiğini ve hücre ölümünün azaldığını saptamışlardır. Rituksimab-CD 20 bağının dış çevreden hücre içerisine kalsiyum girişini arttırarak malign hücrelerin ölümüne yol açtığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızdaki NHL hasta grubunda ortalama serum kalsiyum konsantrasyonunda kemoterapiden sonra saptanan azalmaya katkıda bulunabilecek mekanizmalardan biri de rituksimab etkisiyle kalsiyumun tümör hücreleri içerisine yönlendirilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda ALL grubunda kemoterapi sonrasında serum magnezyum düzeyinde anlamlı artış olduğu saptandı. Bu artışla beraber hastaların hemogram değerleri incelendiğinde beyaz küre sayısında kemoterapi sonrasında

anlamli düşüş olduğu görüldü. Magnezyumun önemli bir intraselüler elektrolit olduğu göz önüne alınırsa bu durumun kemoterapiye bağlı olarak lökositlerde ortaya çıkan hücre lizisiyle ilişkili olabileceği düşünölmüştür.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Verilerin geriye dönük olarak toplanmış olması nedeniyle kemoterapi alan hastalarda serum elektrolit düzeylerini etkileyebilecek olası tüm faktörlerin (aldıkları intravenöz sıvı tedavileri, şiddetli bulantı-kusma, ishal v.b) tam ve objektif olarak değerlendirilmesi mümkün değildir. Ancak bu konudaki literatür incelendiğinde olgu sunumu şeklindeki yayınlar dışında bu konuyu ayrıntılı olarak inceleyen büyük çaplı, prospektif çalışmaların eksik olduğu görölmektedir. Gene de çalışmamızın dört yılı aşan bir sürede kayda değer sayıda hastayı değerlendirmesi, sadece yeni tanı konulan hematolojik malignitesi olan hastalarda verilen ilk kemoterapilerin etkilerini değerlendirmesi nedeniyle çalışma sonuçlarımızın bu alanda bir eksikliğin doldurulmasına katkıda bulunduğunu düşünöyoruz.

Sonuç olarak bu çalışmada çeşitli hematolojik maligniteler nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kemoterapi sonrası erken dönemde bile çeşitli serum elektrolitlerinin plazma konsantrasyonlarında anlamli değişiklikler orta çıktığı görölmüştür. Çeşitli serum elektrolitlerinde saptanan bu değişikliklerin çoğu subklinik düzeydedir, klinik ve prognostik önemleri bilinmemektedir. Bu nedenle kemoterapi alan hastalarda serum elektrolit düzeylerinin yakın takip edilmesi gerektiğini ve prospektif çalışmalarla elektrolit düzeylerindeki değişmelerin klinik sonuçlar üzerindeki etkilerinin araştırılmasının yararlı olacağını düşünöyoruz.

Etik Kurul: Bu çalışma için T.C.Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/09/2016 tarihli 2016/664 sayılı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Elif Kerimoğlu, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.
e-mail: elifkerimoğlu1@outlook.com

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
2. Tekinalp A, Çeneli Ö, Güzel ME, ve ark. SARS-CoV-2'nin Hematolojik Hastalıklar Üzerindeki Etyolojik Rolü. *Selcuk Med J* 2022;38(1): 40-44.
3. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(2):85-96.
4. Bose P, Simmons GL, Grant S. Cyclin-dependent kinase inhibitor

therapy for hematologic malignancies. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(6):723-38.

5. Dahlgren D, Sjöblom M, Hellström PM, et al. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Front Pharmacol.* 2021;12:681417.
6. Tekinalp A, Demircioğlu S, Bilgen H ve ark. B12 Vitamini Düzeyinin Multiple Miyelom Kliniğine Etkisi. *Selcuk Med J* 2021;37(1):11-6.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
8. Lupoşoru G, Ailincăi I, Frătilă G, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines.* 2022;10(5):1012.
9. Chen Z, Peng H, Zhang C. Advances in kidney-targeted drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2020;587:119679.
10. Tang TT, Lv LL, Wang B, et al. Employing Macrophage-Derived Microvesicle for Kidney-Targeted Delivery of Dexamethasone: An Efficient Therapeutic Strategy against Renal Inflammation and Fibrosis. *Theranostics.* 2019;9(16):4740-55.
11. Ciftçiler R, Haznedaroglu IC, Aksu S, et al. The Factors Affecting Early Death in Newly Diagnosed APL Patients. *Open Med (Wars).* 2019;14:647-52.
12. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995;238(2):97-110.
13. Morikawa G, Kinjo T, Hanaoka Y, et al. [Life-Threatening Hyponatremia by Chemotherapy in a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015;42(13):2493-6. Japanese.
14. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl.* 2007;(67):5-14.
15. Daniels I, Turzanski J, Haynes AP. A requirement for calcium in the caspase-independent killing of Burkitt lymphoma cell lines by Rituximab. *Br J Haematol.* 2008;142(3):394-403.