



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PEDİATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA
TEDAVİ SIRASINDA HİPONATREMİ SIKLIĞI VE
ETİYOLOJİK FAKTÖRLERE GÖRE
SINIFLANDIRILMASI**

Dr. Emir Çağrı KİRAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Eylül, 2024
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA
TEDAVİ SIRASINDA HİPONATREMİ SIKLIĞI VE
ETİYOLOJİK FAKTÖRLERE GÖRE
SINIFLANDIRILMASI**

Dr. Emir Çağrı KIRAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Cengiz CANDAN

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN

Eylül, 2024

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof.Dr.Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Emir Çağrı Kiraz'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “**Pediyatrik Onkolojik Hastalarda Tedavi Sırasında Hiponatremi Sıklığı ve Etiyolojik Faktörlere Göre Sınıflandırılması**” başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ İMZA

Tez Danışmanı:

İmza:

Prof. Dr. Cengiz CANDAN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Yardımcı Tez Danışmanı:

İmza:

Prof. Dr. Aylin CANBOLAT AYHAN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 09 / 10 /2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“Pediatrik Onkolojik Hastalarda Tedavi Sırasında Hiponatremi Sıklığı ve Etyolojik Faktörlere Göre Sınıflandırılması” isimli uzmanlık tezinde Dr. Emir Çağrı KİRAZ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2024

Dr. Emir Çağrı KİRAZ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanlarım Prof. Dr. Cengiz Candan ve Prof. Dr. Aylin Canbolat Ayhan ile Prof. Dr. Nilüfer Gökner katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Emir Çağrı KİRAZ

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca ve bu tezin tamamlanması boyunca bana verdiği destek, rehberlik ve teşvik için saygıdeğer bölüm başkanım Prof. Dr. Fahri OVALI'ya ve idari sorumlum Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU başta olmak üzere kliniğimizin tüm hocalarına,

Anlayışlı geri bildirimleri, hasta danışmanlığı ve zor koşullarda dahi sürekli destekleri ile bu çalışmayı mümkün kılan değerli Prof. Dr. Cengiz CANDAN ve Prof. Dr. Nilüfer GÖKNAR'a,

Bu yolculukta desteğini ve sevgisini esirgemeyen, bana her zaman inanan ve hayallerimin peşinden gitmem için gerekli temeli sağlayan annem ve babama,

Kimi zaman sonsuz gibi görünen ve belki de hiç bitmeyecek bu hedef basamaklarında, iyi günde ve kötü günde yanımda duran sevgili eşime,

Dostluğu ve ihtisas deneyimimi zenginleştiren değerli meslektaşlarıma,

Tedavi süreçlerinin bir parçası olma ayrıcalığına izin veren, yaşamının ilk gününden son gününe dek yanında olma şerefine eriştiğim tüm hastalarıma ve ailelerine en içten teşekkürlerimle...

Dr. Emir Çağrı KİRAZ

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. SODYUM ve SU DENGESİ	2
2.2. HİPONATREMİ TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI	2
2.3. HİPONATREMİ EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.4. PEDİATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA HİPONATREMİ SIKLIĞI.....	4
2.4. HİPONATREMİDE ETİYOLOJİ.....	5
2.4.1 Hiponatremi Sınıflaması	5
2.5. HİPONATREMİDE SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULAR.....	7
2.6. HİPONATREMİ KOMPLİKASYONLARI.....	8
2.7. HİPONATREMİYE TANISAL YAKLAŞIM ve HİPONATREMİ TEDAVİSİ	9
2.8. İDAME SIVI TEDAVİSİ	11
2.9. ONKOLOJİK HASTALARDA İDAME SIVI TEDAVİSİ.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	16
3.2. DEMOGRAFİK VERİLERİN KAYDI	17
3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİ	17
3.3. TEDAVİ PROTOKOLLERİ.....	19
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
4. BULGULAR.....	21
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER	21
4.2. PEDİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA HİPONATREMİ	24

4.2.1 Hiponatremi Varlığı	24
4.2.2. Hiponatremi Şiddeti	25
4.2.3. Hiponatremi Epizod Sayıları ve Süresi	26
4.2.4. Hiponatremi Epizodlarında Görülen Laboratuvar Bulguları, Eşlik Eden Ek Durumlar ve Etyolojik Olarak Sınıflandırılması	30
4.2.5. Tanı Anında ve Hiponatremi Epizodlarında Sıvı Seçimleri	34
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EKLER	53
EK-1: Etik Kurul Onay Formu.....	53
EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Formu	56

KISALTMALAR

ABVD	Adriamisin-Bleomisin-Vinblastin-Dakarbazin
ADH.....	Anti Diüretik Hormon
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ALL.....	Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT.....	Alanin Aminotransferaz
AML.....	Akut Myeloid Lösemi
AML-BFM 2012.....	Akut Myeloid Lösemi Berlin-Frankfurt Münster 2012
AQP-2	Aquaporin-2
AST.....	Aspartat Aminotransferaz
AVR2	Arjinin-Vazopressin 2 Reseptör
Ca.....	Kalsiyum
CK.....	Creatin Kinase (Kreatin Kinaz)
Cl.....	Klor
CRP.....	C-Reaktif Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dex.....	Dekstroz
EF.....	Ejeksiyon Fraksiyonu
eGFR.....	tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
IC-BFM 2009.....	Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009
INR.....	International Normalized Ratio
I.V	İntravenöz
K.....	Potasyum
KDIGO.....	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LHH	Langerhans Hücreli Histiyoitoz
LP.....	Lomber Ponksiyon
Mg.....	Magnezyum
MRI.....	Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NaCl.....	Sodyum Klorür
Na.....	Sodyum

NaHCO ₃	Sodyum Bikarbonat
NB	Nöroblastom
NHL-BFM 2012	Non-Hodgkin Lenfoma Berlin-Frankfurt Münster 2012
P	Fosfor
P.O	Per oral (Ağızdan)
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
S.C	Subkutan
SIADH	Syndrome of Inappropriate ADH (Uygunsuz ADH Sendromu)
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
VCR	Vinkristin
WBC	White Blood Cell (Lökosit)

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Hiponatremide sınıflama kategorileri ve klinik kullanımda kısıtlılıkları	3
Tablo 2.2: Hiponatremiye tanısal yaklaşım	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 2.3: Çocuklarda sık kullanılan idame sıvı içerikleri.	11
Tablo 2.4: Çocuklarda idame sıvı gereksinimi için Holliday-Segar Yöntemi.....	11
Tablo 2.5: Holliday tarafından açıklanan idame sıvı ihtiyacının hesaplanması	12
Tablo 3.1: Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri.....	16
Tablo 4.1: Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri ve hastalık ilişkili özellikleri.	22
Tablo 4.2 Laboratuvar tümör lizis sendromu olan hastaların laboratuvar değerleri.	23
Tablo 4.3: Tanıda hiponatremisi mevcut olan hastaların sodyum değerleri.	23
Tablo 4.4: Çalışmaya katılan hastalarda hiponatremi varlığının demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi	24
Tablo 4.5: Çalışmaya katılan hastalarda hiponatremi şiddetinin demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi.	26
Tablo 4.6: Farklı kanser türlerine göre hiponatremi gelişmiş hasta sayıları ve her grupta gözlemlenen ortalama ve minimum-maksimum epizod sayısı.	27
Tablo 4.7: Çalışmaya katılan hastalarda hiponatremi epizod sayısının demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi.	27
Tablo 4.8: Çalışmaya katılan hastalarda toplam epizod süresinin demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi.	29
Tablo 4.9: Hiponatremi epizodlarında gözlenen anormal laboratuvar parametreleri.	30
Tablo 4.10: Hiponatremi epizodlarında ölçülmüş olan laboratuvar değerleri.	31
Tablo 4.11: Hiponatremi sırasında eşlik eden durumlar.	32
Tablo 4.12: Hiponatremi epizodlarında eşlik eden ek durumlar.....	32
Tablo 4.13: Kümülatif olarak epizodlar sırasında kullanılmış olan kemoterapötikler.	33
Tablo 4.14: Epizodlarda yer alan semptomlar.	34
Tablo 4.15: Hiponatremi epizodlarında sıvı seçimleri ve sodyum seviyeleri üzerine etkisi.	35
Tablo 4.16: Hafif hiponatremi epizodlarında(n=137) sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi.	35

Tablo 4.17: Orta hiponatremi epizodlarında(n=34) sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi.	36
Tablo 4.18: Ağır hiponatremi epizodlarında(n=5) sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi.	37



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Hiponatremi Etiyolojisi.....	6
Şekil 2.2: Hiponatremi şiddetine göre semptomlar	8
Şekil 4.1: Çalışmaya alınan hastaların derlenmesi.	22
Şekil 4.2: Hiponatremi gelişiminin kanser tipi(a), kanser grubu(b) ve risk durumu(c) ile ilişkisi.....	25



ÖZET

PEDİATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA TEDAVİ SIRASINDA HİPONATREMİ SIKLIĞI VE ETİYOLOJİK FAKTÖRLERE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Hiponatremi, serum sodyum değerinin 135mmol/L altında olması olarak tanımlanmış olup, pediatrik onkoloji pratiğinde en sık morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiş olan elektrolit dengesizliğidir. Bu çalışmada, pediatrik onkolojik hastalarda hiponatremi sıklığını ve etyolojisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ünitesinde 01 Temmuz 2019–31 Temmuz 2023 tarihleri arasında yatmış olan 1 ay-18 yaş arasında olup, indüksiyon tedavisi başlanmış, öncesinde kronik organ hasarı öyküsü olmayan yeni tanı Akut Lenfositik Lösemi (ALL), Akut Miyeloid Lösemi(AML), Hodgkin Lenfoma, Ewing Sarkom, Langerhans Hücreli Histiositoz(LHH), Burkitt Lenfoma, Wilms Tümörü ve Nöroblastom tanılı 110 hasta (44 Kız) verilerinin geriye dönük taranmasıyla oluşturuldu. Hastaların demografik verileri, hastalık özellikleri, hiponatreminin görülme sıklığı, diğer etkenlerle olan ilişkileri ve sonuçları analiz edildi.

Hastaların %75,5’inde indüksiyon tedavisi sırasında hiponatremi geliştiği görüldü. Toplam 176 hiponatremi epizodu tanımlanmış olup bu epizodların 137’si (%77,8) hafif şiddette iken, 34’ü (%19,3) orta, 5’i (%2,8) ağır şiddet olarak değerlendirildi. Hasta başına medyan epizod sayısı 2 idi. Hiponatremi medyan süresi 3,5 gün olup 1-33 gün aralığında değişmekteydi. Epizodların %13,6’sında epizod süresi 10 günden uzundu.

Epizodlarda en sık görülen anormal laboratuvar verisi serum ozmolarite düşüklüğü olarak %69,3 görüldü. Diğerleri ise sıklık sıralamasına göre transaminaz yüksekliği, CRP yüksekliği, amilaz-lipaz yüksekliği, hipoalbuminemi ve hiperglisemiydi. Epizodlar sırasında alınan tedaviler değerlendirildiğinde, antifungal kullanımı 34 epizodda (%19.3),

kortikosteroid kullanımı 129 epizodda (%73,3) mevcuttu. Hastalık semptomları 5 epizodda mevcut olup hiponatremi şiddeti orta düzeyde idi.

Hastaların yatışları sırasında tercih edilen idame sıvılar %55'inde yarı izotonik konsantrasyonda, %18,2'sinde yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, %13,6'sında izotonik konsantrasyonda olup % 14.2'si idame sıvı tedavisi almadı. Ayrıca hiponatremi epizodlarının %73,8'inde sıvı tedavisi alınmakta olup içeriği %77,7'sinde yarı izotonik konsantrasyonda, %6,1'inde yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, %16,2'de izotonik konsantrasyondaydı. Hastaların %24'ünde hiponatremi sonrası izotonik sıvılara geçiş yapılmış olup bu vakaların yaklaşık yarısında serum sodyum düzeyi yükselmişti.

Sonuç olarak hiponatremi, onkoloji hastalarında sık rastlanan bir elektrolit bozukluğu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların kendi hastalığı ve almakta olduğu tedaviler hiponatremi oluşumunu kolaylaştırabileceğinden serum sodyum düzeylerinin yakın izlemi ve komplikasyonların takibi gerekmektedir. Yarı izotonik konsantrasyon ile idame tedavi alan hastalarda izotonik konsantrasyonlu sıvıya geçilmesi ile hiponatreminin düzeltilebileceğini gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Hiponatremi, Pediatrik Onkoloji, Çocuk, Lösemi, Kemoterapi, İnsidans, Risk Faktörü, Sıvı Tedavisi

ABSTRACT

FREQUENCY OF HYPONATREMIA DURING TREATMENT IN PEDIATRIC ONCOLOGIC PATIENTS AND CLASSIFICATION ACCORDING TO ETIOLOGICAL FACTORS

Hyponatremia is defined as a serum sodium value below 135mmol/L and is the most common electrolyte imbalance associated with morbidity and mortality in pediatric oncology practice. In this study, we aimed to determine the frequency and etiology of hyponatremia in pediatric oncology patients.

This study was conducted in the Pediatric Hematology-Oncology Unit of Istanbul Medeniyet University, Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital between July 01, 2019 and July 31, 2023. The data of 110 patients (44 girls) with newly diagnosed Acute Lymphocytic Leukemia (ALL), Acute Myeloid Leukemia (AML), Hodgkin Lymphoma, Ewing Sarcoma, Langerhans Cell Histiocytosis (LCH), Burkitt Lymphoma, Wilms Tumor and Neuroblastoma, who were between the ages of 1 month and 18 years old and were followed up in our hospital between the relevant dates, who had started induction therapy and had no history of chronic organ damage were retrieved retrospectively from patient reports. The patients' demographic data, disease characteristics, incidence of hyponatremia, relationships with other factors and outcomes were analyzed.

Hyponatremia developed in 75.5% of the patients during the induction therapy. A total of 176 hyponatremia episodes were identified, 137 (77.8%) of which were mild, 34 (19.3%) moderate, and 5 (2.8%) severe. The median number of episodes per patient was 2. The median duration of hyponatremia was 3.5 days, ranging from 1 to 33 days. Episode duration was longer than 10 days in 13.6% of the episodes. The most common abnormal laboratory data during the episodes was decreased serum osmolality (69.3%). Others were elevated transaminases, elevated CRP, elevated amylase-lipase, hypoalbuminemia, and hyperglycemia. When the treatments received during the episodes were evaluated, antifungal

use was present in 34 episodes (19.3%), and corticosteroid use was present in 129 episodes (73.3%). The disease symptoms were present in 5 episodes and the severity of hyponatremia was moderate.

In our study, the maintenance fluids preferred during the hospitalization of the patients were half isotonic in 55%, between half isotonic and isotonic in 18% and, isotonic in 13.6%. A total of 14 % did not receive maintenance fluid therapy. In addition, fluid therapy was received in 73% of hyponatremia episodes and its content was half isotonic in 78%, between half isotonic and isotonic in 6% and isotonic in 16%. A total of 24% of cases with hyponatremia had fluid content changed and half of them had improved serum sodium level. In conclusion, hyponatremia is a common electrolyte disorder in oncology patients. Since the patients' own disease and the treatments they receive may facilitate the development of hyponatremia, close monitoring of serum sodium levels and monitoring of complications are necessary. We have shown that hyponatremia can be corrected by switching to isotonic concentration fluid in patients receiving maintenance treatment with half isotonic concentration.

Keywords: Hyponatremia, Pediatric Oncology, Child, Leukemia, Chemotherapy, Incidence, Risk Factor, Fluid Therapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hiponatremi, serum sodyum düzeyinin 135 mmol/L altına düşmesi şeklinde tanımlanmakta olup, pediatrik onkoloji pratiğinde en sık morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiş olan elektrolit dengesizliğidir. Hiponatremi, pediatrik onkoloji hasta grubunda altta yatan hastalığa veya tedavinin kendisine bağlı olarak, ayrıca eşlik eden ek hastalıklar nedeniyle gelişebilir. Bu durum, çeşitli fizyolojik mekanizmaların bozulması neticesinde ortaya çıkar ve hem klinik hem de subklinik birçok komplikasyona yol açabilir (1).

Onkolojik hastalarda hiponatremi sıklığının ve etyolojisinin belirlenmesi, hiponatreminin hasta yönetimindeki önemi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesindeki rolünü anlamak için kritik bir adımdır. Bu faktörlerin detaylı bir şekilde incelenmesi ve sınıflandırılması, tedavi edici ve koruyucu yaklaşımların geliştirilmesinde ve hiponatremi yönetiminde önemlidir(1).

Bu tez çalışmasının amacı, pediatrik onkolojik hastalarının indüksiyon tedavisi sırasında gelişen hiponatremi sıklığını belirlemek ve etiyolojik faktörlerin sınıflandırılmasını yapmaktır. Çalışmamız, hiponatremi geliştirmiş hastaların demografik verilerini, hastalık özelliklerini, tedavi protokolleri ile ilişkisini ve hiponatremi ile ilişkili diğer etmenleri analiz ederek bu durumun sıklığını ve özelliklerini ortaya koymayı hedeflemektedir. Bu şekilde, risk altındaki pediatrik hasta popülasyonlarını daha iyi tanımlamak ve hiponatremi yönetiminde rehberlik edebilecek bilgiler sağlanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SODYUM ve SU DENGESİ

İnsan vücudu %50 ila %75 oranında sudan oluşur ve yaş arttıkça su oranı azalır. Suyun üçte ikisi hücre içi, kalan üçte biri ise hücre dışıdır. Hücre içi ve hücre dışı sıvılarda çözünen madde kompozisyonu önemli ölçüde farklıdır çünkü hücre membranına bağlı Na/K ATPaz pompaları sodyumu öncelikli olarak hücre dışı bir konumda ve potasyumu öncelikli olarak hücre içi bir konumda tutar. Ancak hücre zarları genellikle suya geçirgendir ve suyun hücre içi ve hücre dışı boşluk arasında hareket etmesine izin verir. Dolayısıyla su, hücre zarının her iki tarafındaki ozmotik basınçların eşitlendiği sabit bir duruma ulaşılan kadar membran boyunca daha yüksek çözünen madde konsantrasyonuna sahip bir bölmeye ilerleyecektir (2).

Sodyum, esas olarak klorür ve bikarbonat tuzları şeklinde bulunup hücre dışı sıvıda yer alan başlıca solüt maddelerdir ve serum ozmolalitesinin birincil belirleyicisidir (3). Sağlıklı bir insanda serum ozmolalite düzeyi 275-295mOsm, serum sodyum düzeyi 135-145 mmol/L olarak saptanmış olup serum ozmolalitesinin belirli bir aralıkta tutulması için renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), karotis ve aortik baroreseptörleri, ADH salgılanması ve renal tübüler işlevlerin etkileşimini içeren yapılar yer almaktadır (4,5).

2.2. HİPONATREMİ TANIMI ve SINIFLANDIRILMASI

Hiponatremi, pediatrik hasta popülasyonları arasında sık görülen elektrolit dengesizliği olup serum sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'nin altına düşmesi olarak tanımlanır (1).

Şiddetine göre hiponatremi üç basamakta incelenir. Hafif hiponatremide serum sodyum düzeyi 130-134 mmol/l, orta hiponatremide serum sodyum düzeyi 125-129 mmol/l, ağır hiponatremide serum sodyum düzeyi <125 mmol/l olarak gözlenir (1).

Süreye göre hiponatremi ise iki basamakta incelenir. Akut hiponatremi 48 saatten kısa bir sürede gelişen, kronik hiponatremi ise 48 saatten uzun süredir mevcut olan hiponatremi olarak tanımlanır. Ayrıca hacim ve ozmolarite durumuna birbirinden ayıran sınıflandırmalar yaygın olarak kullanılmakta olup Bölüm 2.4'te detaylı olarak bahsedilmiştir

(1). Hiponatremi güncel sınıflaması ve klinik kullanımdaki kısıtlamaları Tablo 2.1’ de verilmiştir (6).

Tablo 2.1: Hiponatremide sınıflama kategorileri ve klinik kullanımda kısıtlılıkları (6).

Sınıflama Tipi	Kriter	Klinik Kullanımda Kısıtlılıklar
Orta (125-129 mmol/L), Ciddi/Aşıkır (<125mmol/L)	Serum sodyum konsantrasyonu ölçümü	Semptomlar her zaman hiponatremi derecesiyle ilişkili değildir.
Akut / Kronik	Gelişme süresi (eşik değer 48 saat)	Gelişme süresi her zaman bilinmemektedir.
Semptomatik/ Asemtomatik	Semptomların varlığı	Birçok semptom spesifik değildir.
Hipotonik, İzotonik veya Hipertonik	Serum ozmolalite ölçümü	İnefektif ozmollerin de (örneğin üre, etanol) ölçülmesi, sonucu etkilemektedir.
Hipovolemik/Normovolemik/Hipervolemik	Hacim durumunun klinik değerlendirmesi	Hacim durumu değerlendirmesinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.

2.3. HIPONATREMİ EPİDEMİYOLOJİSİ

Hiponatremi, laboratuvar bulgularına bağlı bir tanı olduğu için insidansı farklılıklar göstermekle birlikte çeşitli araştırmalara göre değişken sıklıklar belirtilmiştir. Hiponatremi ile ilgili çalışmalara bakıldığında, Kore’de 3938 hastadan oluşan bir kohort analizinde solunum yolu enfeksiyonu nedeni hastane başvurusunda bildirilen hiponatremi insidansı %13,5 (7), Japonya’da 5203 hastadan oluşan bir hastane başvurusu sırasında çocuklarda bildirilen hiponatremi insidansı %17 olarak saptanmıştır (8). Ayrıca hiponatremi insidansı, Etiyopya’da yapılan bir çalışmada, yoğun çocuk bakım ünitelerine başvuran 422 çocukta %39,1 (9), İtalya’da pnömoni tanılı 97 çocukta yapılan bir çalışmada %45 (10), Çin’de bakteriyel menenjit tanılı 175 hastada %66,4 sıklıkla hiponatremi görüldüğü bildirilmiştir (11).

Başvuru esnasında hiponatremisi olmayan hastalarda, yapılan girişimsel işlemler veya diğer tıbbi müdahaleler, hastane kaynaklı hiponatremi gelişimine katkıda bulunmaktadır (12). İspanya’da başvuru sırasında serum sodyum düzeyleri normal olan 111 çocuktan idame sıvı tedavisi olarak hipotonik solüsyon alan çocukların %41,2’sinde hiponatremi gelişirken, izotonik solüsyon alan çocuklarda bu oran %18,6 olarak görülmüştür

(13). Kanada’da hastanede yatan ve iki veya daha fazla serum sodyum ölçümü yapılan 432 çocuk üzerinde yapılan gözlemsel bir çalışmada, 40 hastada hipotonik solüsyonlarla aşırı hidrasyon uygulanmasına bağlı olarak hastane kaynaklı hiponatremi gelişmiş (14), ABD’de 339 çocuk hastada transsfenoidal cerrahi ve 319 çocuk hastada beyin cerrahisi işlemleri sonrası hiponatremi sıklığı sırasıyla %15 ve %12 olarak saptanmıştır (15,16). Ayrıca hiponatreminin servis ve yenidoğan ile çocuk yoğun bakım ünitelerinde önemli morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili olduğunu gösteren ve son yıllarda sıklığı giderek artan çalışmalar mevcuttur (17-22).

Çocuklarda vücut boyutlarının daha küçük olması ve toplam vücut su içeriklerinin daha yüksek olması (23), özellikle ilk 2 yaşta böbreklerin matürasyonunu tamamlamamış olması (24), immün sistem immatürasyonundan kaynaklı abartılı Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) geliştirme durumu ve İnterlökin-1 β ve İnterlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ADH'nin nonosmotik salınımını arttırması(25,26) gibi bazı anatomik ve fizyolojik farklılıklardan dolayı erişkin popülasyona göre hiponatremi açısından daha yüksek risk altındadır.

2.4. PEDIATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA HİPONATREMİ SIKLIĞI

Pediyatrik onkoloji hastaları, altta yatan maligniteleri ve aldıkları tedavilerle ilgili faktörlerin kombinasyonu nedeniyle hiponatremiye karşı risk altındadır. İlk olarak, hücre döngüsü yüksek tümörlerde yaygın bir komplikasyon olan Tümör Lizis Sendromu (TLS), tümör hücrelerinin hızla parçalanması ve ardından hücre içi içeriklerin kan dolaşımına salınması nedeniyle sodyum dahil elektrolitlerin dengesini bozabilir (27).

Bununla birlikte bazı pediyatrik kanserlerin tedavisinde yaygın olan kortikosteroidlerin kullanımı, sıvı ve elektrolit dengesini etkileyerek potansiyel olarak sodyum tutulmasına ve su tutulmasına yol açar ve bu da hiponatremiyi hızlandırabilir (17). Tuzsuz diyet, kortikosteroid tedavisi alanlarda vücutta sodyum tutulması ve dolayısıyla su birikimini önlemek için önerilmektedir. Ancak tuzsuz diyetin dikkatli bir şekilde uygulanması ve tedavi sürecinde sodyum takibi yapılarak tuz alımının bu dengeyi koruyacak şekilde düzenlenmesi önerilmektedir (28).

Kemoterapi sürecinde hastalar, hastalık veya tedavi yan etkileri (mukozit, anoreksi, bulantı, kusma, ishal gibi) nedeniyle oral alımın azalmasıyla hiponatremiye daha da yatkın hale gelmektedir (29). Ayrıca oral alımı kısıtlı hastalarda veya tedavi ya da hastalık ilişkili başlanan idame sıvı yönetimlerinin sıklıkla intravenöz (IV) sıvılar ile oluşturulması bir diğer

kritik faktördür. Aşırı serbest suyun verilmesi veya uygunsuz verilen hipotonik sıvılar da hiponatremiye neden olabilir (1, 30-34).

Ek olarak sıklıkla kanser veya tedavisi nedeniyle görülen böbrek fonksiyon bozukluğu, böbreklerin sodyum ve su dengesini düzenleme yeteneğini daha da bozarak hiponatremi riskini artırır (35). Son olarak vinkristin ve siklofosfamid gibi belirli kemoterapi ajanlarının aşırı antidiüretik hormon (ADH) salınımını tetiklediği durumlar, su tutulmasına ve hiponatremiye yol açmaktadır (29, 36-40).

Pediyatrik onkolojik hastalarda hiponatremi epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ALL hastalarında indüksiyon kemoterapisi süresince hiponatremi sıklığı %17,4 olarak belirtilirken, Polonya'da 84 ALL hastası ile yapılan çalışmada %11,9, Avusturya'da 95 ALL hastasında %11,4, Japonya'da 111 hematolojik tümör ve solid tümör hastasında %72, Türkiye'de 92 ALL hastası ile yapılan bir çalışmada hiponatremi insidansı %97,8 saptanmıştır. Bu çalışmalardan ilk üçünde hiponatremi tanımı serum sodyum değerini <130mmol/L olarak alırken, Türkiye ve Japonya'daki çalışmada hiponatremi tanımı <135mmol/L olarak alınmıştır. Türkiye ve Japonya'daki çalışmalarda eğer hiponatremi tanımı <130mmol/L olarak alınırsa, hiponatremi sıklıkları sırasıyla %69 ve %21 olarak görülmektedir (36,38, 40-42)

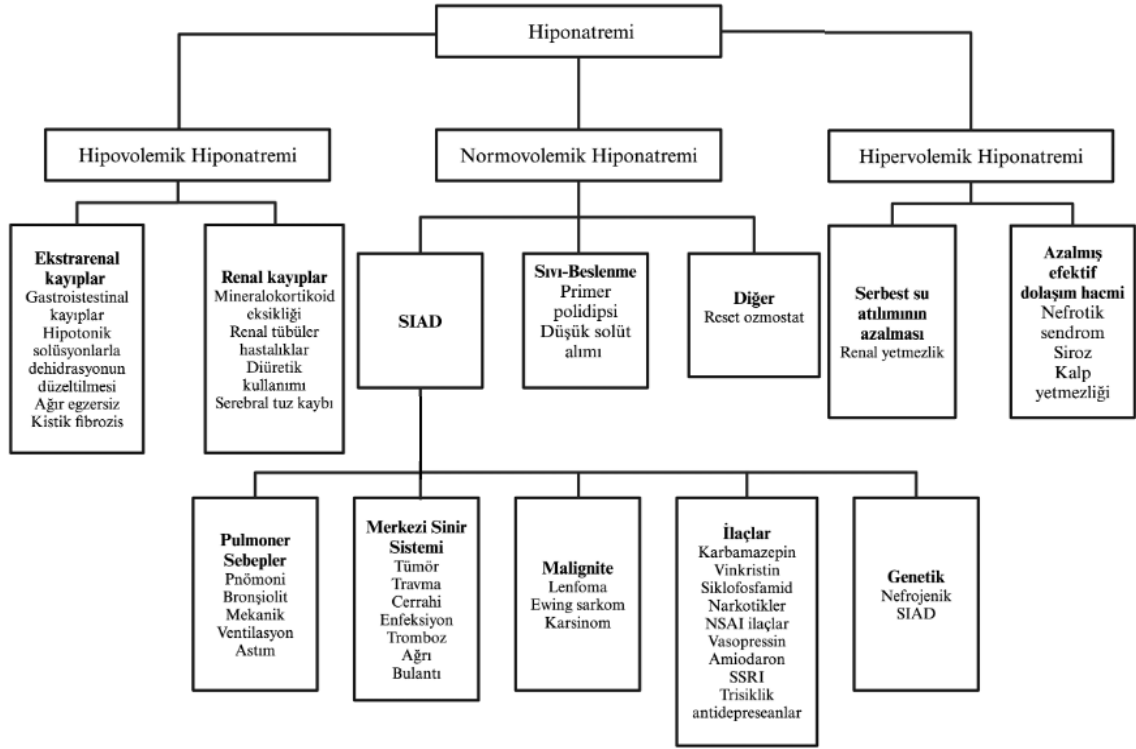
2.4. HIPONATREMİDE ETİYOLOJİ

Hiponatremi değerlendirmesi için serum ozmolalite düzeyinin ve volüm durumunun belirlenmesi gerekmektedir (1). Çocuklarda serum ozmolalitesi, erişkinlerdeki gibi 275-295 mOsm/kg su olup, bu sınırın altında kalan durumlar hipotonik hiponatremi olarak tanımlanır (1). Hiponatreminin hacim durumuna göre sınıflandırılması şekil 2.1' de verilmiştir.

2.4.1 Hiponatremi Sınıflaması

Hipotonik hiponatremi, serum sodyum konsantrasyonunun 135 mEq/L'nin altında olup serum ozmolalitesinin 275 mOsm/kg'ın altında olması ile ilişkilidir. Hipotonik hiponatremi ayrıca serum volüm durumuna göre hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olarak alt tiplere ayrılabilir (1).

Hipovolemik hiponatremilerde, hem serum sodyum miktarında hem de toplam vücut suyunda azalma söz konusu olmakla birlikte sodyum açığı, su açığından daha fazladır. Burada, hipovolemi nedeniyle uyarılmış olan antidiüretik hormon (ADH) salınımı, hiponatreminin gelişmesine katkıda bulunur. Ayrıca oral veya parenteral yoldan verilen hipotonik solüsyonlar da hiponatremi oluşumunu kolaylaştırır. Hipovolemik hiponatremide sodyum ve su kaybı renal ya da ekstrarenal yolla olabilir (1).



Şekil 2.1: Hiponatremi Etiyolojisi(biorender.com ile tasarlanmıştır) (1,44,45).

Ekstrarenal kayıplar: Mide içeriğinin sürekli olarak dışarı atılmasına yol açan kusma veya uzun süreli nazogastrik drenaj gibi durumlar ile barsak ozmolaritesini düşüren ishal veya gastrointestinal fistül gibi durumlarda çeşitli mekanizmalarla hacim kaybı ve sodyum kaybı oluşur. Gastrointestinal kayıplar hipovolemik hiponatreminin en sık sebebidir (43-45). Dehidratasyon durumlarında hacim replasmanı için hipotonik sıvılar verildiğinde, örneğin gastrointestinal kayıplar için serbest su verildiğinde hiponatremi ortaya çıkabilir (44-46). Bununla birlikte kistik fibrozlu hastalar deri aracılığıyla artmış sodyum kaybı nedeniyle hiponatremi geliştirme riski altındadır (47).

Renal kayıplar: Hipovolemik hiponatreminin diğer nedenleri arasında, renal tübüler bozukluklar, mineralokortikoid eksikliği, diüretik kullanımı ve serebral tuz kaybı yer alır (45). Renal kayıplar konjenital olarak Bartter sendromu, Gitelman sendromu ve konjenital adrenal hiperplazinin tuz kaybettiren formları gibi nedenlerle, edinsel olarak da adrenal yetmezlikler ve diüretiklerle ilişkili olarak görülebilir (45). Tiyazidler, diüretik kaynaklı hiponatreminin sık rastlanan nedenidir ve distal tübülün başlangıç kısmında yer alan Na-Cl kotransporterleri üzerinde etkili olurlar. Kıvrım diüretikler ise henle kulpunun kalın çıkan kolunda bulunan Na-K-2Cl kotransporterleri üzerinden etkisini gösterir (48).

Serebral tuz kaybı olarak da adlandırılan renal tuz kaybı, klasik olarak merkezi sinir sisteminde enfeksiyon, cerrahi veya travma patolojisi durumunda fark edilen hipovolemik hiponatreminin potansiyel bir nedenidir (49, 50).

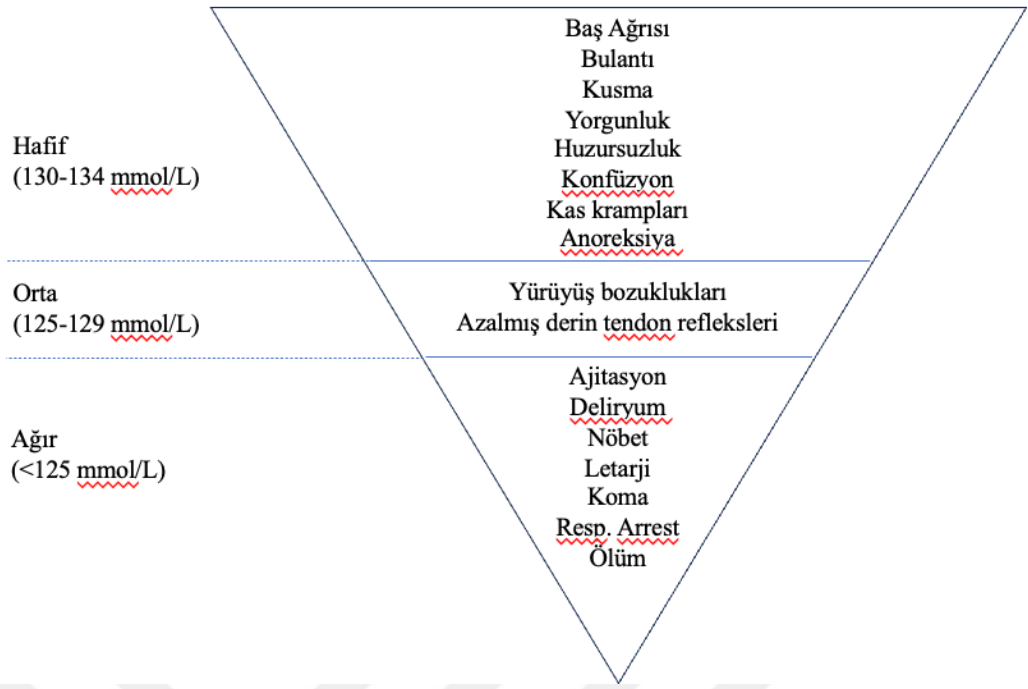
Normovolemik hiponatremiler, vücuttaki suyun göreceli veya mutlak fazlalığı ile

karakterizedir. Normovolemik hiponatremisinin en sık sebebi olarak Bartter ve Schwartz tarafından tanımlanan Uygunsuz ADH sendromu gösterilmektedir (45, 51). Bu sendromda serum ozmolalitesinin artışı ya da efektif hacmin azalması gibi ADH salınımını uyaran faktörler olmadığı halde ADH salınımında artış görülür. ADH, V2R (Vazopressin 2 Reseptör) aracılığıyla aquaporin-2 (AQP2) su kanallarını up-regüle ederek suyun toplayıcı kanallardan geri emilmesine olanak tanır. Bu durum hiponatremi gelişimine katkıda bulunur. SIADH'ye neden olabilecek faktörler arasında maligniteler, pulmoner hastalıklar, nefrojenik SIADH, merkezi sinir sistemi hastalıkları ve antidepresanlar, antikonvülzanlar, antipsikotikler ve kemoterapi ilaçları gibi bazı ilaçlar bulunur (52, 53).

Hipervolemik hiponatremi, vücutta hem sodyum hem de suyun arttığı, ancak suyun sodyuma oranla daha fazla arttığı durumları ifade eder. Bu hastalarda efektif arteriyel kan hacminde azalma şiddetine bağlı olarak baroreseptörler bu durumu hipovolemi olarak algılar ve buna bağlı olarak artan ADH salınımı, hiponatremi gelişimini kolaylaştırır. Bu durumun gelişmesine sebep olan hastalıklar arasında kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendrom yer almaktadır (45, 54, 55).

2.5. HIPONATREMİDE SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULAR

Hiponatremide semptomlar; bulantı, baş ağrısı ve konfüzyon gibi hafif belirtilerden, nöbet, koma ve hatta ölüm gibi daha ciddi sonuçlara kadar değişen geniş bir spektrumda incelenir (1,44,57) (Şekil 2.2). Hiponatremide, semptomların ortaya çıkışı sodyum düzeylerinin normalin altına ne kadar hızlı ve şiddetli düştüğüne bağlı olarak değişir. Genellikle, serum sodyum seviyesi hafif şiddette iken, hatta kronik hiponatremide orta şiddette olsa dahi semptomlar gözlemlenmeyebilir ve fizik muayenede dikkate değer muayene bulgusu saptanamayabilir (1,6). Ancak sodyum düzeyleri hızlı bir şekilde 120 mEq/L'nin altına düşerse, bulantı ve kusma gibi sindirim sistemi reaksiyonları, baş ağrısı, yeme isteğinin azalması, enerji düşüklüğü, umursamazlık, kafa karışıklığı, sersemlik hissi, huzursuzluk, kas spazmları, nöbetler ve koma gibi daha ciddi semptomlar ortaya çıkabilir ve fizik muayenede dehidratasyon veya aşırı hidrasyon belirtileri, bilinç durumunda değişiklikler, koordinasyon kaybı, azalmış tendon refleksleri, patolojik refleksler, kas güçsüzlüğü, intrakranyal basınç artışı bulguları, vücut ısısının düşmesi, düzensiz nefes alma gibi çeşitli bulgular tespit edilebilir (1,6,58).



Şekil 2.2: Hiponatremi şiddetine göre semptomlar.

Plazmadaki sodyum seviyelerinin 48 saat içerisinde düşmesi akut hiponatremi olarak tanımlanır. Akut hiponatremi durumu, hücre içi sıvı hacminin artmasıyla beyin ödeminin oluşumuna neden olabilir. Nörolojik semptomlar serebral ödemin ciddiyeti ile yakından bağlantılı olduğu için; akut hiponatreminin kronik vakalara kıyasla semptomları tetikleme olasılığı daha yüksektir (44).

2.6. HİPONATREMİ KOMPLİKASYONLARI

Hiponatremi uygun şekilde tedavi edilmezse bir dizi komplikasyona yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar hafiften hayati tehlike oluşturacak şiddete ağıra kadar değişir ve genellikle hiponatreminin gelişme süresi ve şiddetine bağlıdır (44, 59, 60).

Nörolojik komplikasyonlar; hafif vakalarda baş ağrısı ve halsizlik ile karşımıza çıkarken, daha şiddetli vakalarda konfüzyon, nöbetler ve beyin fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir. Serebral ödem hiponatreminin akut ve şiddetli olarak ortaya çıkışıyla ilişkili olup, artmış intrakranyal basınç, baş ağrıları, kusma, konfüzyon, nöbetler, beyin herniasyonu ve ölüme yol açabilir (61). Pediatrik onkoloji hastalarında hiponatreminin nörolojik komplikasyonlar için artmış duyarlılık oluşturduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır (16,38).

2.7. HİPONATREMİYE TANISAL YAKLAŞIM ve HİPONATREMİ TEDAVİSİ

Öyküde olayın başlangıç zamanı, hangi şikayetlerin eşlik ettiği, varsa mevcut hastalıklarının ve kullanmakta olduğu ilaçların öğrenilmesi gerekmektedir. Özellikle gastrointestinal (GI) kayıplardan kaynaklanan dehidratasyon, aşırı serbest su alımı veya SIADH'ye neden olabilecek patolojilerin veya ilaçlar sorgulanması gerekmektedir (1, 62).

Fizik muayenede, taşikardi ve hipotansiyon ile azalmış cilt turgoru, idrarda koyulaşma veya idrar çıkışının azalması, gözlerde çöküklük, kapiller dolum zamanının uzaması, ekstremiteler uçlarının soğuması saptanması durumunda **hipovolemik hiponatremi** nedenleri düşünülmelidir. Bununla birlikte gözlerde şişlik, subkutan ödem, asit ve pulmoner ödem bulguları tespit edilirse **hipervolemik hiponatremi** nedenleri akla gelmelidir (45, 54).

Plazma ozmolalitesi, idrar ozmolalitesi, idrar soyumu her hastada değerlendirilmeli ve hiponatremi sınıflaması yapılmalıdır. Tablo 2.2'de hiponatremiye tanısal yaklaşım anlatılmıştır.

Tablo 2.2: Hiponatremiye tanısal yaklaşım (1).

Hiponatremi Tipi	Plazma Ozmolalitesi (mOsm/kg)	İdrar Ozmolalitesi (mOsm/kg)	İdrar Sodyumu (mmol/L)	Hacim Durumu
Hipoozmolar				
Hipovolemik				
• Ekstrarenal tuz/su kayıpları	Düşük	Yüksek	Düşük	Düşük
• Renal tuz/su kayıpları	Düşük	Yüksek	Yüksek	Düşük
Normovolemik				
• Uygunsuz ADH	Düşük	Yüksek	Yüksek	Normal
• Reset ozmostat	Düşük	Değişken*	Değişken*	Normal
• Primer polidipsi/Düşük solüt yük alımı	Düşük	Düşük	Değişken/Düşük	Normal
Hipervolemik				
• Kalp yetmezliği, siroz, nefrotik sendrom	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
• Böbrek yetmezliği	Düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
İzozmolar				
• Psödohiponatremi	Normal	Değişken	Değişken	Normal
Hiperozmolar				
• Hiperglisemi,	Yüksek	Değişken	Değişken	Değişken

*: Reset osmostatta, su alımı kısıtlandığında idrar ozmolalitesi ve idrar sodyumu yüksek, su içildiğinde ise düşüktür.

Tedavi planlaması, hiponatreminin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Akut hiponatremili çocuklarda serebral adaptasyonun gerçekleşmesi için yeterli zaman olmadığından beyin ödemi riski artmıştır. Kronik hiponatremide nöronlar, sitoplazmalarından organik çözünen maddeleri dışarı atar ve hücre içi ozmolalitenin hücre suyunda büyük bir artış olmadan plazma ozmolalitesine eşit olmasını sağlar (63,64). Bu nedenle hiponatremi gelişim süreci uzadığında, serebral adaptasyon tamamlandığı için hastalarda semptomlar hiç gözlenmez veya hafif şiddette gözlenir. Semptomatik hiponatremide nörolojik semptomlar varlığında % 3'lük salinin 3-5 ml/kg olacak şekilde 10-15 dakika arasında verilmesi ve ihtiyaç halinde tekrarlanması önerilmektedir. Her 1ml/kg %3 salin çözeltisinin serum sodyum düzeyini 1mmol/L arttırdığı tahmin edilmektedir (65).

Nörolojik bulguların gözlenmediği hipovolemik hiponatremide eğer oral sıvılar tolere edilemiyorsa IV sıvılarla rehidratasyon önerilmektedir. Hem tuz hem de su kaybının olduğu hipovolemik hiponatreminin tedavisinde yaygın olarak %0,9 NaCl içeren bir çözelti olan normal salin kullanılır, bu durum hücre dışı hacmin ve sodyum seviyelerinin geri kazanılmasına yardımcı olmaktadır (1). Normovolemik ve hipervolemik hiponatremilerde ise öncelikli olarak günlük sıvı ihtiyaçlarının üçte ikisini aşmayacak şekilde sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Bununla birlikte kıvrım diüretikleri hipervolemik hastalarda kullanılabilir,

çünkü kıvrım diüretiklerinin tiyazid diüretiklerine kıyasla hiponatremiyi şiddetlendirme olasılığı daha düşüktür (66).

Asemptomatik olup hafif şiddette hiponatremi saptanan hastalarda, altta yatan nedenin araştırılması süresince herhangi bir sıvı tedavisi başlanmayıp yakın laboratuvar izlemi düşünülebilir. Yakın izlemin gerçekleştirilemeyeceği, altta yatan nedenin bulunamayacağı veya tedavi edilemeyeceği durumlarda eş zamanlı olarak serum sodyum düzeyini düzeltmek için normal salin tedavisi verilebilir (67).

Kronik hiponatremide sodyum düzeyi daha yavaş bir şekilde düzeltilmeli, saatte 0.5mmol/litreyi, günlük 12 mmol/litreyi aşmamalıdır (45).

2.8. İDAME SIVI TEDAVİSİ

Sıvı tedavilerinin, canlandırma, titrasyon, idame ve iyileşme olmak üzere 4 fazı bulunmaktadır. Uygulanacak sıvı türü ve hacmi seçerken, sıvı tedavisinin her bileşenine dikkatli bir şekilde dikkat edilmelidir (31).

İdame fazı tedavileri, idrar çıkışı ve gaita içeriği gibi sensibl ve solunum ile terleme gibi insensibl kayıpları telafi etmek için verilen sıvı tedavileri olup tüm çocuklar için gereklidir (68, 69). Bu sıvılar yatan hastalarda sıklıkla intravenöz olarak verilir, ancak hasta oral tedaviyi tolere edebiliyorsa oral olarak da verilebilir. Çocuklarda sık kullanılan idame sıvıların içerikleri Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Çocuklarda sık kullanılan idame sıvı içerikleri.

Sıvı	Glukoz, (mg/dL)	Sodyum (mEq/L)	Klor (mEq/L)	Potasyum, (mEq/L)	Kalsiyum (mg/dL)	Magnezyum (mg/dL)	Tampon (mEq/L)	Ozmolalite (mOsm/L)
İnsan Plazma	70–100	135–145	98–108	3.5–5.3	8.5–10.2	1.6–2.4	23–30 bikarbonat	275–295
Hipotonik Solüsyonlar								
%5 Dex %0,2 NaCl	5	34	34	0	0	0	0	78
%5 Dex %0,45 NaCl	5	77	77	0	0	0	0	154
İzotonik veya izotoniğe yakın solüsyonlar								
%5 Dex %0,9 NaCl	5	154	154	0	0	0	0	308
%5 Dex RL	5	130	109	4	3	0	28 laktat	273
Plasmalyte	0	140	98	5	0	3	27 asetat, 23 glukonat	294

İzotonik sıvının sodyum konsantrasyonu plazmaya benzerdir (135–144 mEq/L). Tersine, hipotonik sıvının sodyum konsantrasyonu plazmanın sulu fazındakinden daha düşüktür. Tabloda belirlen hem izotonik hem de hipotonik sıvılarda bir miktar heterojenlik

vardır. İzotonik sıvıların sodyum konsantrasyonu 131 ila 154 mEq/L arasında değişmektedir. Ringer Laktat (sodyum konsantrasyonu 131 mEq/L; ozmolalite 279 mOsm/L), PlasmaLyte (sodyum konsantrasyonu 140 mEq/L; ozmolarite 294 mOsm/L) olarak görülmektedir. Hipotonik sıvılarda sodyum konsantrasyonu 30 ila 100 mEq/L arasında değişmektedir (31).

Beyin metabolizmasını desteklemek ve vücut protein katabolizmasını ve sodyum kaybını azaltmak için idame sıvılara glikoz eklenmektedir. Bu şekilde kas katabolizması ile (glukoneogenez) glikoz üretimine olan ihtiyacı azaltarak potasyum kaybı azaltılmakta ve ketozis önlenmektedir (31).

Hastanede yatan çocukların hastalık sırasında artan katabolizma hızı, ateş, solunum hızını arttıran durumlar (pnömoni, astım, ağrı) nedeniyle sıklıkla artmış idame sıvı gereksinimleri vardır (70). Çocuklarda bakım sıvılarını hesaplamak için en yaygın kullanılan teknik Holliday-Segar yöntemidir (68) (Tablo 2.4). Bu yöntemdeki hesaplamalarda 1 kkal kaybının 1 mL'lik bir idame gerektirdiği tahmin edilir, bu nedenle kkal tahmini sıvı gereksinimleri için etkili bir hedeftir (Tablo 2.5)

Tablo 2.4: Çocuklarda idame sıvı gereksinimi için Holliday-Segar Yöntemi (68).

	Holliday-Segar Metodu	Saatlik hesaplama
İlk 10 kg	100 mL/kg/g	4 mL/kg/sa
İkinci 10 kg	50 mL/kg/g	2 mL/kg/sa
Sonraki her kg	20 mL/kg/g	1 mL/kg/sa

Tablo 2.5: Holliday tarafından açıklanan idame sıvı ihtiyacının (ml/100 kkal cinsinden) hesaplanması (68).

	Ortalama renal yanıt	İdrarın maksimum konsantrasyonu	Anüri, izostenüri, hipostenüri durumu
İnsensibl su kaybı	40–50	40–50	40–50 (0.5–1.0×UO)
İdrarla su kaybı	60–75	15–20	Yok
Toplam kayıp	100–125	55–70	40–50
Suyun reabsorbsiyonu, geri kazanç	20–10	20–10	20–10
Net ihtiyaç, ortalama	100	50	25+(0.5–1.0×İdrar Çıkışı)

İdame sıvı tedavileri ile ilgili AAP'nin 2018 yılı sonunda yayınladığı çalışmada, hastanede yatan çocuklarda hangi sıvının kullanılması gerektiği sorusuna yanıt bulabilmek için toplam 2455 hastayı kapsayan 17 randomize klinik çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmada yer alan hastalar, yoğun bakım ve genel pediatri servisi dahil olmak üzere cerrahi (ameliyat

sonrası) ve tıbbi akut bakım ortamlarındaki 1 ay-18 yaş grubu çocuklar olarak belirlenmiştir. Nöroşirürjik rahatsızlıklar, doğuştan veya edinilmiş kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları, kanser, böbrek yetersizlikleri, diabetes insipidus, yüksek hacimli sulu ishal veya ciddi yanıkları olan hastalar hariç tutulmuştur. Çalışmaların on altısında, hiponatremiyi önlemede izotonik sıvıların hipotonik sıvılardan üstün olduğu ortaya koyulmuş olup Amerikan Pediatri Akademisi, 28 günlük ile 18 yaş arasındaki, idame IV sıvı tedavisi gerektiren hastalara, hiponatremi gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı için uygun potasyum klorür ve dekstroza içeren izotonik solüsyonlar verilmesini önermektedir (31).

Canlandırma sıvısı tedavileri, tıbbi bakımdan önce kaybedilen sıvılara yönelik olan sıvı tedavilerini tanımlamaktadır. Bu tedavinin amacı yeterli doku perfüzyonunun sağlanması ve uç organ hasarının önlenmesi veya hafifletilmesidir. Bu kayıplar için örnek olarak kusma ve ishal ile birlikte görülen gastrointestinal hastalıklar, önemli kan kaybı ile birlikte görülen travmatik yaralanmalar verilebilir. Dehidratasyonun klinik belirtileri hastanın sıvı ihtiyaçlarına ilişkin yararlı bir öngörü sağlayabilir. Bu klinik belirtiler arasında kilo kaybı, artan susuzluk, kuru mukozal zarları ve azalmış idrar çıkışı bulunur. Fizik muayene bulgularına göre dehidratasyon derecesi (%) belirlenmeli, sonrasında serum sodyum konsantrasyonları ile tanımlanan dehidratasyon tipinin belirlenmesi gerekir (71).

Hafif ila orta derecede dehidratasyonu olan hastalar, ishal ve kusma devam etse bile oral tedavi ile rehidrate edilebilir. Ticari olarak satılan oral rehidratasyon solüsyonları yaklaşık 140 mmol/L karbonhidrat, 45 mmol/L sodyum ve 20 mmol/L potasyum şeklinde miktarda karbonhidrat ve elektrolit içerir (71).

Orta dehidratasyonu olan bazı hastalar ile ağır dehidratasyonu olan hastalar için önerilen rehidratasyon formunun IV olması önerilmektedir. Canlandırma fazında kritik organların yeterli perfüzyonunu sağlamak için kan hacmini geri kazandırmak amacıyla bir canlandırma sıvısı 10-20ml/kg olarak yaklaşık 20 dk'da verilir (72). Bolus sıvıları izotonik olmalıdır; bunun için pratikte %0,9 NaCl içeren normal salin veya laktatlı ringer solüsyonu kullanılır. Yeterli perfüzyonu sürdürmek için gerekirse tekrar boluslar önerilmektedir (73).

Titrasyon fazı, IV sıvı içerik ve miktarlarının canlandırma fazından idame fazına geçtiği ara fazdır. Akut olarak hasta olan çocuklarda intravasküler hacim doluluğunun ne kadarının sağlandığını ve sıvı kazanımları ile sıvı kayıplarının seyrini belirlemek için değerlendirmelerin yapıldığı önemli bir dönemdir. Son olarak iyileşme fazı, ekzojen sıvı uygulamasının durdurulduğu ve hastanın iç sıvı regülasyonuna döndüğü dönemi yansıtır.

2.9. ONKOLOJİK HASTALARDA İDAME SIVI TEDAVİSİ

Pediyatrik onkoloji hastalarında idame sıvı tedavisi, kemoterapi ve radyoterapi gibi yoğun tedavi süreçleri sırasında çocukların yeterli sıvı alımını sağlamak, böbrek fonksiyonlarını korumak, elektrolit dengesini sürdürmek ve kemoterapi ilaçlarının toksik etkilerini azaltmak amacıyla uygulanır. Bu tedavi, hastaların klinik durumu, tedavi rejimi, yaşı ve kilosu gibi bireysel faktörlere göre özelleştirilir. Uygulanan kemoterapi ilaçlarına veya hastalıkla ilişkili komplikasyon riskine göre sıvı miktarı ve içeriği değişiklik gösterebilir.

Örneğin, tümör lizis sendromu riski taşıyan hastalara yönelik profilaktik önlemler arasında agresif sıvı yönetimi ve idrar alkalinizasyonu yer alır. Yüksek doz hidrasyon, bu maddelerin böbreklerden hızla atılmasını sağlayarak böbreklerde birikmesini önler ve akut böbrek yetmezliği ile diğer metabolik komplikasyonlar engellenmeye çalışılır. Hiperürisemiye sekonder böbrek tübülopatisini önlemek için allopürinol veya rasburikaz uygulaması yanında alkalinizasyon oluşturularak ürik asit kristallerinin böbreklerde birikimi önlenabilir. Ancak idrar alkalinizasyonu, kalsiyum fosfat birikimini artırabilir ve metabolik alkalozu yol açabilir; bu nedenle sodyum bikarbonatın rutin kullanımı tartışmalıdır. Tümör lizis sendromunda kullanılan IV hidrasyon sıvılarının sodyum konsantrasyonu hakkında da net bir öneri bulunmamaktadır (74).

Oksazafosforin grubu ilaçlardan olan siklofosamid ve ifosamid tedavilerinde, yüksek doz IV hidrasyon ile birlikte mesna kullanımı, hemorajik sistit profilaksisinde önemli bir rol oynar. Bu ilaçların kullanımında sıklıkla kullanılan sıvı içeriği %5 Dekstroz ve %0.45 NaCl çözeltisidir (75).

Metotreksat tedavisinde ise yüksek doz IV hidrasyonun yanı sıra idrarın alkalileştirilmesi ve folinik asit uygulanması, nefrotoksisite riskini azaltmada etkilidir. Tedavi protokollerinde yer alan sıvı içeriği genellikle %5 Dekstroz ve %0.45 NaCl olup alkalinizasyon amacıyla sodyum bikarbonat eklenerek sıvının izotonik hale getirilmesi önerilmektedir (76).

Sisplatin tedavisinde, yüksek doz IV hidrasyon ile birlikte mannitol gibi ajanlarla zorlu diürez sağlanması, nefrotoksisite riskini azaltmada önemli bir yöntemdir. Bu ilaçların kullanımında sıklıkla kullanılan sıvı içeriği %5 Dekstroz ve %0.45 NaCl çözeltisidir (77).

Diğer antineoplastik tedaviler sırasında idame amacıyla yüksek doz IV hidrasyon önerilmemekle birlikte, ilaçlar %0.9 NaCl ile seyreltilerek uygulanmaktadır. Son olarak, kemoterapinin uygulanmadığı günlerde idame sıvı tedavisi için belirlenmiş bir içerik önerisi bulunmamakta, idame için sıklıkla kullanılan sıvı içeriği %5 Dekstroz ve %0.45 NaCl çözeltisidir.

Pediyatrik onkolojik hastalarda verilmesi gereken idame sıvı tedavileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Heinz ve ark. 2022’de yaptığı çalışmada pediyatrik onkolojide hiperhidrasyon için izotonik sıvıların kullanılması, hipernatremiye neden olmadan hastanede edinilen hiponatremiyi azalttığı belirtilmektedir (78). Keane ve Butler’ın 2016’da yaptığı çalışmada hipotonik sıvıların kullanımının izotonik sıvılara göre sodyum düzeyinde daha ciddi bir düşüş ve hiponatremi insidansında artışa yol açacağı bildirilmiştir (79). Duke ve ark. 2005’te yayınladığı bir olgu sunumunda idame sıvısı olarak hipotonik sıvı verilmesinin nörolojik komplikasyonlara yol açabileceğini, dolayısıyla izotonik sıvı verilmesinin bu riskleri azaltacağı bildirilmiştir (34). Janczar ve ark. 2017’de yayınladığı çalışmada lösemi hastalarında hiponatremi insidansının yüksek görüldüğünü, ancak protokole göre uygulanan idame intravenöz sıvının hipotonik (%2,5 dekstrozu/%0,45 NaCl) olması nedeniyle hiponatremi ile sıvı uygulamasının ilişkisini analiz etmenin mümkün olmadığı belirtmektedir (38). Son olarak Salvador ve ark. 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada pediyatrik onkoloji hastalarda hipotonik sıvıların rutin uygulanmasına bağlı olarak diğer hastalık gruplarına göre yüksek hiponatremi insidansının görülebileceğini ancak bu insidansın lösemi grubunda daha çok, diğer malignite gruplarında daha az olması ve izotonik sıvılarla ayırımının yapılamamasını çalışmanın kısıtlılıkları olarak belirtmiştir (41).

Kemoterapi alan çoğu hasta böbrek hasarını önlemek için yüksek hacimlerde sıvı almaktadır. Bununla birlikte hastalığın kendisi veya kullanılan kemoterapötikler non-ozmotik veya ozmotik yollarla ADH üretimini arttırarak vücutta hücre dışı sıvı artışına katkıda bulunmakta ve SIADH’ye yol açabilmektedir. Ayrıca kortikosteroid kullanımının da vücutta su tutulumunu arttırdığı bilinmektedir (31). Bu nedenlerde pediyatrik onkoloji hastalarında hiponatremi sık görülmekte ve serum sodyum düzeyleri yakın takip edilmektedir .

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ünitemizde 01 Temmuz 2019–31 Temmuz 2023 tarihleri arasında yatmış olan indüksiyon tedavisi başlanmış, öncesinde kronik organ hasarı öyküsü olmayan yeni tanı Akut Lenfositik Lösemi (ALL), Akut Miyeloid Lösemi(AML), Hodgkin Lenfoma, Ewing Sarkom, Langerhans Hücreli Histiositoz(LHH), Burkitt Lenfoma, Wilms Tümörü ve Nöroblastom tanılı hastaların geriye dönük taranmasıyla oluşturulmuştur. Tıbbi verilerinde boşluklar bulunan veya sağlıklı veri sağlanamadığı öngörülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta grupları için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Etik kurul izni, İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu’nda 03.06.2024 tarihli ve E-10840098-202.3.02-3316 sayılı belge ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu kararlarına, İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu Hasta Hakları Yönetmeliği’ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlenmiştir.

Tablo 3.1: Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri.

Çalışmaya dahil edilme Kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
- 1 aydan büyük hastalar	- 1 aydan küçük hastalar
-18 yaşından küçük hastalar	- 18 yaşından büyük hastalar
- İndüksiyon tedavisi hastanemizde başlanmış ve tamamlanmış hastalar	- Öncesinde kronik organ hasarı öyküsü olan hastalar
- Akut Lenfositik Lösemi(ALL), Akut Miyeloid Lösemi(AML), Hodgkin Lenfoma, Ewing Sarkom, Langerhans Hücreli Histiositoz(LHH), Burkitt Lenfoma, Wilms Tümörü ve Nöroblastom tanılı hastalar	- Verilerinde boşluklar bulunan veya sağlıklı veri sağlanamayacağı öngörülen hastalar
- Daha önce kronik organ hasarı veya hiponatremiye sebep olabilecek kronik hastalık öyküsü olmayan hastalar	- Çalışmaya dahil edilme kriterleri içerisinde yer almayan onkolojik tanılı hastalar

3.2. DEMOGRAFİK VERİLERİN KAYDI

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve hastalık durumları ile ilişkili olarak yaş, cinsiyet, kanser tipi, yüksek risk durumu, tanı anında MSS tutulumu durumu, lösemi hastaları için immunfenotip durumu ve tanı anında tümör lizis sendromu varlığı kaydedildi.

3.3. KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların kemoterapinin indüksiyon fazı sırasında hiponatremi ile ilgili istenmiş olan laboratuvar testlerinden serumda ve kanda;

- Elektrolitler [Sodyum (Na), Potasyum (K), Kalsiyum (Ca), Magnezyum (Mg), Fosfor (P), Klor (Cl)]
- Üre, Kreatinin, Total Protein, Albümin,
- ALT, AST, Total Bilirubin
- Amilaz-Lipaz
- Glukoz, Ürik Asit, C-Reaktif Protein (CRP), Mutlak nötrofil sayısı (NEUT)

düzeyleri ve hemokültür sonuçları kaydedildi. Bunun yanında hastaların kemoterapi öncesi ve kemoterapi faz arası yapılmış olan kardiyolojik muayenesi ve ekokardiyografik bulguları kaydedildi. Nörolojik olarak tanı anında muhtemel merkezi sinir sistemi tutulumu gözlenebilen veya takibinde patolojik nörolojik bulguları bulunan hastalar için ilgili tedavi protokolleri gereğince manyetik rezonans görüntüleme ve lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısı sonuçları kaydedildi.

ALL, AML, Hodgkin Lenfoma ve Burkitt Lenfoma için yatış süresi boyunca rutin olarak günlük veya gün aşırı olarak alınmış laboratuvar sonuçları değerlendirilirken diğer onkolojik hasta grupları için tedavi başı ve tedavi sonunda alınmış olan laboratuvar sonuçları kaydedildi. ALL hastaları Protokol 1 Faz 1a, AML hastaları ADxE, Burkitt Lenfoma hastaları Prefaz-A4-AA24-B4-BB24, LHH hastaları Kür 1 süresince tuzsuz diyet ile beslendi. Ayrıca AML hastaları invaziv fungal hastalık profilaksisi amacıyla flukonazol veya posakonazol tedavisi aldı.

Hiponatremi, ardışık 3 günden en az 2'sinde veya aynı gün içinde ardışık iki serum sodyum seviyesinin 135 mmol/L altında olması olarak tanımlandı. Hafif hiponatremi, sodyum düzeyinin 130-134 mmol/L arası, orta hiponatremi Na düzeyinin 125-129 mmol/L arası, şiddetli hiponatremi Na düzeyi 125 mmol/L'nin altında tanımlandı (1,44,45,67).

Anormal değerler arasındaki aralık <2 gün ise (ardışık 1 gün boşluk), epizot tek bir hiponatremi epizodu olarak kabul edildi. Hastada hiponatremi varsa, hiponatremi epizodlarının süresi, her epizoddaki en düşük sodyum seviyeleri, epizodların zamanı,

yatışından itibaren geçen zamanı, hastanın o izlem başında hiponatremi varlığı, yatış başvurusu ve izlemine ilişkin süreçte kullanılan idame sıvı içerikleri ve eşlik eden ek durumlar not edildi.

Hiperglisemi, serum açlık glukoz düzeyinin $>126\text{mg/dl}$ olması, parenteral sıvı tedavisi başlanmış hastalarda $>180\text{mg/dl}$ olması, hipoalbuminemi, serum albumin düzeyinin $<2,5\text{ g/dl}$ olması olarak tanımlandı (80).

Akut böbrek yetmezliği, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tanım ve sınıflamasına göre serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde $>0,3\text{ mg/dl}$ artış veya serum kreatinin düzeyinde 7 gün içinde bilinen veya tahmin edilen bazal değere göre $>1,5$ kat artış veya son 6 saat içinde idrar volümünün $<0,5\text{ ml/kg/saat}$ olması olarak tanımlandı (Evre 1) (81).

Akut karaciğer yetmezliği, Pediatrik Akut Karaciğer Yetmezliği Çalışma Grubu (PALFSG) tarafından belirlenmiş olan 4 kriterin varlığı (Kronik karaciğer hastalığına ait bir gösterge bulunmayan akut başlayan bir karaciğer hastalığı olması, Vitamin K ile düzelmeyen koagülopati, $\text{PT}>15\text{sn}$ veya $\text{INR}>1,5$ ile hepatik ensefalopati varlığı veya $\text{PT}>20\text{sn}$ veya $\text{INR}>2$ ile hepatik ensefalopati varlığı/yokluğu) ile tanımlandı (82).

Akut pankreatit, 2016 Atlanta Kriterlerinde belirlenmiş olan 3 kriterden en az 2'sinin varlığı (Pankreatit düşündüren karın ağrısı, serum amilaz veya lipaz düzeyinin üst normal değerinin üç katından fazla olması, karakteristik görüntüleme bulguları) olarak tanımlandı (83).

Nörolojik komplikasyon tanı anında mevcut olmayan ancak hiponatremi epizodu sırasında hasta hiponatremi semptomları ile ilişkili bulgular olarak (bilinç bulanıklığı, nöbet, baş ağrısı vb.) tanımlandı.

Enfeksiyon, pozitif kan kültürleri, febril nötropeni durumu, nötropenik olmayan dönemde 39 derece olacak şekilde, 2 veya daha yüksek ateş veya normal referans aralığının en az 4 katı üzerinde CRP varlığı olarak tanımlandı. Sepsis, SIRS bulguları arasında yer alan taşikardi, hipotermi/hipertermi, takipne ve anormal lökosit bulgularından en az 2'sinin varlığıyla birlikte şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyon olması durumu olarak tanımlandı (84).

Diğer evrelemeler CTCAE (Olumsuz Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri) v5.0(2017)'a göre yapıldı. Olumsuz Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE), klinik çalışmalarda gözlemlenen olumsuz olayların şiddetini derecelendirmek için ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından sürdürülen standart bir araçtır ve pek çok klinik pediatrik araştırmada sensitif bir belirteç olarak kullanılmaktadır (38, 85-88).

CTCAE kriterlerine göre kardiyak hasar, sol ventrikül sistolik disfonksiyon varlığı

ve dinlenim durumunda ejaksiyon fraksiyonunda (EF) azalma ile (Evre 2: %40-50, Evre 3: %20-39, Evre 4: <%20), hiperamilazemi, serum amilaz yüksekliği ile (Evre 0: <100, Evre 1: 100-150, Evre 2: 150-200, Evre 3: 200-500, Evre 4: >500), hiperlipazemi, serum lipaz yüksekliği ile (Evre 0: <60, Evre 1: 60-90, Evre 2: 90-120, Evre 3: 120-300, Evre 4: >300), transaminaz yüksekliği ALT-AST yüksekliği ile (Evre 0: <40, Evre 1: 40-120, Evre 2: 120-200, Evre 3: 200-800, Evre 4: >800) tanımlandı.

Hesaplamalar:

Laboratuvar tümör lizis sendromu, Cairo-Bishop sınıflandırmasına göre, hiperkalemi(>6mmol/L), hiperfosfatemi(>4,5mg/dl), hiperürisemi(>8mg/dl) ve hipokalsemi(Ca<7mg/dl) kriterlerinden en az iki veya daha fazlasının varlığı olarak tanımlandı (89). Serum Ozmolalitesi = $[2 \times (\text{Na})] + (\text{BUN}/2.8) + (\text{Glukoz}/18)$ olarak hesaplandı (4). Düzeltilmiş Kalsiyum, Albümin <40mg/L iken; Ölçülen Kalsiyum(mg/dl) + $0,08 \times (40 - \text{Albümin})$ olarak hesaplandı (90).

3.3. TEDAVİ PROTOKOLLERİ

Hastaların hiponatremi epizodlarının tedavi protokol fazları ile ilişkisini karşılaştırmak adına ALL için IC-BFM 2009, AML için AML-BFM 2012, Hodgkin Lenfoma için ABVD Protokolü 1975, Wilms Tümörü için National Wilms Tumor Study Group 2002, Burkitt Tümörü için NHL-BFM 2012, Langerhans hücreli Histiositoz için Türk LHH Protokolü 2022, Nöroblastom için TPOG Nöroblastom Protokolü 2020, Ewing Sarkom için Euro Ewing 2008 protokolleri takip edildi (91-98).

İndüksiyon-idame faz ayrımı bulunmayan tümör gruplarının tedavi planlaması, tedavinin başlanmasından sonraki 2 kürü ele aldı. İstatiksel olarak örneklem grubunu büyük tutabilmek için lösemi ve lösemi olmayan kanser hastalıkları ayrıca iki grupta ele alındı. Bu kapsamda, ALL-AML hastaları bir gruba alınırken diğer kanser tipleri ayrı bir grupta değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 28 © Copyright SPSS Inc. kullanılarak analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-

kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı.



4. BULGULAR

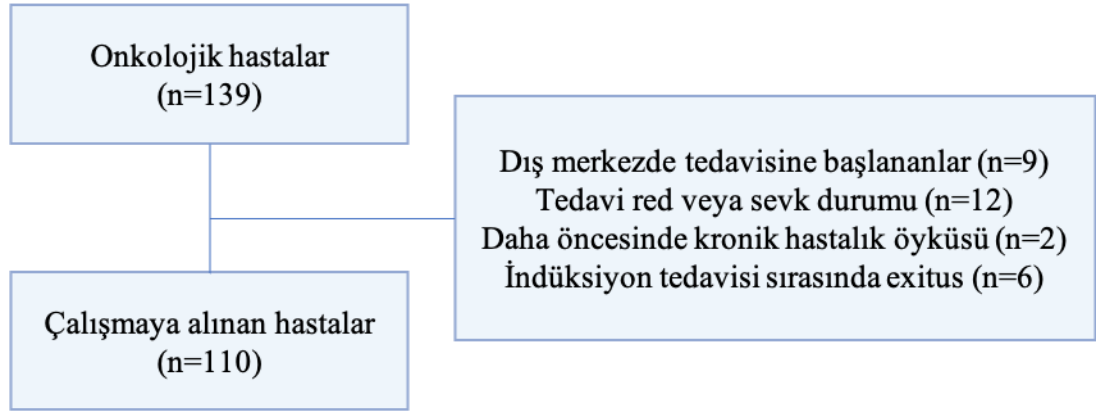
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı servisinde Temmuz 2019- Temmuz 2023 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 1 ay-18 yaş arasındaki onkolojik tanılı toplam 139 hasta retrospektif, analitik ve gözlemsel olarak incelenmek üzere çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalardan 9'u indüksiyon tedavisini başka bir merkezde aldığı için, 12'si indüksiyon tedavisi alma sırasında başka bir merkezde tedavi olmak istediği veya sevk durumu geliştiği için, 2'si kronik hastalığı olup organ hasarı öyküsü olduğu için, 6'i indüksiyon tedavisi tamamlanmadan exitus olduğu için, çalışma dışı bırakıldı (Şekil 4.1).

Çalışmaya dahil edilen 110 hastanın 49'u kız (%44,5)'di. Tanısal olarak hastaların 64'ü Akut Lenfositik Lösemi (ALL) (%58,2), 9'u Nöroblastom (%8,2), 9'u Ewing Sarkom (%8,2), 7'si Akut Miyeloid Lösemi (AML) (%6,4), 7'si Hodgkin Lenfoma (%6,4), 7'si Burkitt Lenfoma (%6,4), 5'i Langerhans Hücreli Histiositoz (%4,5) ve 2'si Wilms Tümörü (%1,8) idi.

Hastaların 8'inde tanı anında MSS tutulumu (%7,3), 7'sinde Laboratuvar Tümör Lizis Sendromu (%6,4), 37'sinde hastalık evrelemesine göre yüksek risk durumu (%33,6) mevcuttu. Ayrıca AML tanılı iki hastada Down Sendromu tanısı vardı. ALL tanılı hastaların 59'u (%91) B-ALL iken, 5'i (%9) T-ALL idi. Hiponatremi, 110 hastanın 7'sinde (%6,4) tanı anında saptanmış olup indüksiyon tedavisi süresince 110 hastanın 83'ünde (%75,5) hiponatremi geliştiği görüldü.

Demografik özelliklerin karşılaştırılmasına yönelik bulgular Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Tablo 4.1 ayrıca hastaların onkolojik tanılarını, MSS (Merkezi Sinir Sistemi) tutulum durumunu, risk sınıflamasını, immünofenotip dağılımlarını, laboratuvar tümör lizis sendromu varlığını, ilk başvuruda hiponatremi varlığını, ilk başvuruda verilmiş olan sıvıları, hastalarda gelişmiş olan hiponatremi sıklığını ve şiddetini, hiponatremi epizod sayısını, ortalama bir epizod süresini ve toplam epizod sürelerine ait verileri içermektedir.



Şekil 4.1: Çalışmaya alınan hastaların derlenmesi.

Tablo 4.1: Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri ve hastalık ilişkili özellikleri.

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Yaş (Ay)		10,0 - 216,0	76,0	92,5 ± 59,6
Cinsiyet	Kız			49 44,5%
	Erkek			61 55,5%
Kanser tipi	ALL			64 58,2%
	Ewing Sarkom			9 8,2%
	Nöroblastom			9 8,2%
	AML			7 6,4%
	Burkitt Lenfoma			7 6,4%
	Hodgkin Lenfoma			7 6,4%
	Langerhans Hücreli Histiyoitoz			5 4,5%
	Wilms Tümörü			2 1,8%
Kanser grubu	Lösemi			71 64,5%
	Lösemi Dışı			39 35,5%
Risk durumu	Düşük Risk			13 11,8%
	Orta Risk			60 54,5%
	Yüksek Risk			37 33,6%
Tanı anında MSS Tutulumu	Yok			102 92,7%
	Var			8 7,3%
İmmunfenotip durumu	Yok			46 41,8%
	T Fenotip			5 4,5%
	B Fenotip			59 53,6%
Tümör Lizis Varlığı	Yok			103 93,6%
	Var			7 6,4%
İlk başvuruda hiponatremi şiddeti	Yok			103 93,6%
	Hafif			7 6,4%
İlk başvuruda verilen sıvı ozmolaritesi	Sıvı almamış			14 12,7%
	1/2 İzotonik			61 55,5%
	1/2 İzotonik-İzotonik arası			15 13,6%
	İzotonik			20 18,2%

Tablo 4.1 devamı

Hiponatremi gelişimi	Yok	27	24,5%
	Var	83	75,5%
Hiponatremi gelişmiş hastalarda hiponatremi şiddeti	Hafif	49	59,0%
	Orta	29	34,9%
	Ağır	5	6,0%
Hiponatremi Epizod Sayısı	1,0 - 5,0	2,0	2,1 ± 1,1
Ortalama Bir Epizod Süresi (Gün)	1,0 - 33,0	5,0	5,9 ± 5,1
Toplam Epizod Süresi (Gün)	1,0 - 38,0	10,0	12,2 ± 9,6
Toplam Epizod Süresi	<10 Gün	41	37,3%
	≥10 Gün	42	38,2%
Ortalama Sodyum (mg/dl)	130,6 - 139,2	136,1	136,1 ± 1,3

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut Myeloid Lösemi, MSS: Merkezi Sinir Sistemi tutulumu

Tümör lizis sendromu mevcut olan 7 hastaya dair laboratuvar sonuçları Tablo 4.2’de, ilk başvuru anında hiponatremi gözlenen 7 hastaya dair laboratuvar sonuçları Tablo 4.3’te verilmiştir.

Tablo 4.2 Laboratuvar tümör lizis sendromu olan hastaların laboratuvar değerleri.

Hasta No	Kanser Tipi	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	Ürik Asit (mg/dL)
1	ALL	137	3,6	7,9	7,1	10,2
2	ALL	134	4,7	8,5	6,8	8,7
3	ALL	137	7,4	6,2	4,1	2,7
4	ALL	132	3,8	7,6	7,1	10
5	ALL	136	3,8	7,8	6,8	19,9
6	Burkitt	135	3,9	9	7,6	17,8
7	Burkitt	140	6	8	7,7	11,7

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

Tablo 4.3: Tanıda hiponatremisi mevcut olan hastaların sodyum değerleri.

Hasta No	Kanser Tipi	Sodyum (mmol/L)	Hiponatremi Şiddeti
1	ALL	133	Hafif
2	ALL	134	Hafif
3	ALL	130	Hafif
4	ALL	132	Hafif
5	Burkitt Lenfoma	131	Hafif
6	Burkitt Lenfoma	131	Hafif
7	Nöroblastom	130	Hafif

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

4.2. PEDİATRİK ONKOLOJİ HASTALARINDA HİPONATREMİ

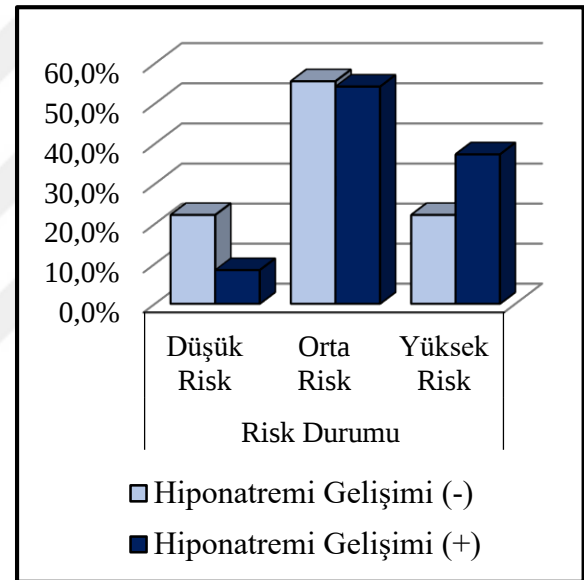
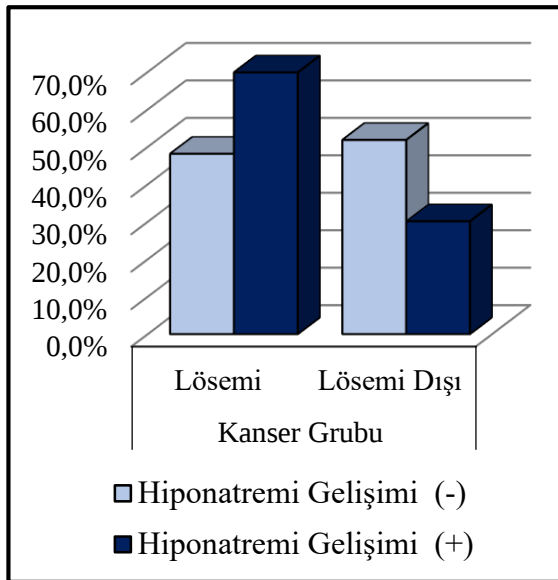
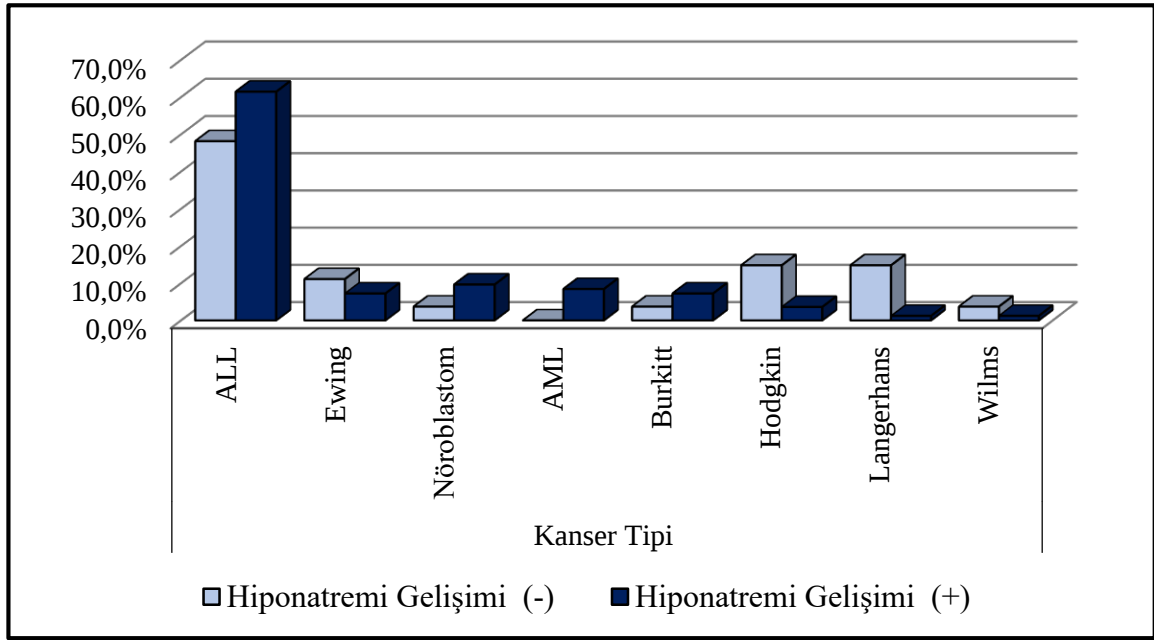
4.2.1 Hiponatremi Varlığı

Hiponatremi, 110 hastanın 7'sinde (%6,4) tanı anında saptanmış olup indüksiyon süresince 110 hastanın 83'ünde (%75,5) hiponatremi gelişti. Tablo 4.4'te hiponatremi varlığının demografik faktörlerle ilişkisi değerlendirildi.

Tablo 4.4: Çalışmaya katılan hastalarda hiponatremi varlığının demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi

		Hiponatremi gelişimi yok (n=27)			Hiponatremi gelişimi var (n=83)			p	
		Ortalama	±	ss/n-%	Medyan	Ortalama	±	ss/n-%	Medyan
Yaş (Ay)		95,9	±	64,8	76,0	91,3	±	58,2	77,0
Cinsiyet	Kadın	14		51,9%		35		42,2%	
	Erkek	13		48,1%		48		57,8%	
Kanser Tipi	ALL	13		48,1%		51		61,4%	
	Ewing	3		11,1%		6		7,2%	
	Nöroblastom	1		3,7%		8		9,6%	
	AML	0		0,0%		7		8,4%	
	Burkitt	1		3,7%		6		7,2%	
	Hodgkin	4		14,8%		3		3,6%	
	Langerhans	4		14,8%		1		1,2%	
	Wilms	1		3,7%		1		1,2%	
Kanser Grubu	Lösemi	13		48,1%		58		69,9%	
	Lösemi Dışı	14		51,9%		25		30,1%	
Risk Durumu	Düşük Risk	6		22,2%		7		8,4%	
	Orta Risk	15		55,6%		45		54,2%	
	Yüksek Risk	6		22,2%		31		37,3%	
Tanı Anında MSS Tutulumu	(-)	27		100,0%		75		90,4%	
	(+)	0		0,0%		8		9,6%	
İmmunfenotip Durumu	(-)	14		51,9%		32		38,6%	
	T Fenotip	0		0,0%		5		6,0%	
	B Fenotip	13		48,1%		46		55,4%	
Tümör Lizis Varlığı	(-)	26		96,3%		77		92,8%	
	(+)	1		3,7%		6		7,2%	
İlk Başvuruda Hiponatremi	(-)	26		96,3%		77		92,8%	
	(+)	1		3,7%		6		7,2%	
İlk Başvurudaki Hiponatremi Şiddeti	(-)	26		96,3%		77		92,8%	
	Hafif	1		3,7%		6		7,2%	
İlk Başvuruda Verilen Sıvı	Almamış	7		25,9%		7		8,4%	
	Yarı İzotonik	16		59,3%		45		54,2%	
	1/2-İzotonik Arası	3		11,1%		17		20,5%	
	İzotonik	1		3,7%		14		16,9%	
Sodyum ortalama (mg/dl)		136.9	±	0.9	136.8	135.9	±	1.3	135.9

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)



Şekil 4.2: Hiponatremi gelişiminin kanser tipi(a), kanser grubu(b) ve risk durumu(c) ile ilişkisi.

4.2.2. Hiponatremi Şiddeti

Çalışma grubunda yer alan 110 hastanın 83'ünde toplam 176 hiponatremi atağı (%75,5) görüldü. Bu epizodların 137'si (%77,8) hafif şiddette iken, 34'ü (%19,3) orta, 5'i (%2,8) ağır şiddet olarak değerlendirildi.

Hiponatremi şiddeti hafif ve orta-yüksek olan gruplar arasında hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, kanser tipi, kanser grubu, risk durumu, MSS tutulumu, immünofenotip durumu, tümör lizis varlığı, ilk başvuruda hiponatremi varlığı ve ilk başvuruda verilen sıvı tedavisi anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Ancak hiponatremi şiddeti orta-yüksek olan grupta indüksiyon tedavisi süresince ölçülmüş sodyum değerlerinin ortalaması hiponatremi şiddeti hafif olan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 4.5: Çalışmaya katılan hastalarda hiponatremi şiddetinin demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi.

		Hiponatremi Şiddeti						p	
		Hafif (n:49)			Orta-Ağır (n:34)				
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Yaş (Ay)		94.7 ± 62.4		77.0	86.5 ± 52.1		76.0	0.771	m
Cinsiyet	Kız	22	44.9%		13	38.2%		0.546	X²
	Erkek	27	55.1%		21	61.8%			
Kanser Tipi	ALL	29	59.2%		22	64.7%		0.611	X²
	Ewing	5	10.2%		1	2.9%		0.209	X²
	Nöroblastom	5	10.2%		3	8.8%		0.834	X²
	AML	5	10.2%		2	5.9%		0.486	X²
	Burkitt	2	4.1%		4	11.8%		0.184	X²
	Hodgkin	2	4.1%		1	2.9%		1.000	X²
	Langerhans	1	2.0%		0	0.0%		1.000	X²
	Wilms	0	0.0%		1	2.9%		0.410	X²
Kanser Grubu	Lösemi	34	69.4%		24	70.6%		0.907	X²
	Lösemi Dışı	15	30.6%		10	29.4%			
Risk Durumu	Düşük Risk	5	10.2%		2	5.9%		0.295	X²
	Orta Risk	29	59.2%		16	47.1%			
	Yüksek Risk	15	30.6%		16	47.1%			
Tanı Anında MSS Tutulumu	(-)	45	91.8%		30	88.2%		0.585	X²
	(+)	4	8.2%		4	11.8%			
İmmunfenotip Durumu	(-)	20	40.8%		12	35.3%		0.869	X²
	T Fenotip	3	6.1%		2	5.9%			
	B Fenotip	26	53.1%		20	58.8%			
Tümör Lizis Varlığı	(-)	46	93.9%		31	91.2%		0.640	X²
	(+)	3	6.1%		3	8.8%			
İlk Başvuruda Hiponatremi	(-)	46	93.9%		31	91.2%		0.640	X²
	(+)	3	6.1%		3	8.8%			
İlk Başvuruda Verilen Sıvı									
Almamış		5	10.2%		2	5.9%		0.486	X²
Yarı İzotonik		28	57.1%		17	50.0%			
1/2-İzotonik Arası		8	16.3%		9	26.5%			
İzotonik		8	16.3%		6	17.6%			
Sodyum (mg/dl)		136.1 ± 1.0	136.0	135.5 ± 1.5	135.5	0.038		t	

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

4.2.3. Hiponatremi Epizod Sayıları ve Süresi

Hiponatremi geliştiren 83 hastada toplam 176 epizod görüldü. Hasta başına ortalama epizod sayısı 2.1±1.1, medyan değeri 2 idi. Hiponatremi epizodları süre olarak incelendiğinde en kısa epizod 1 gün sürmüş iken en uzun epizod süresi 33 gün, medyan süresi 3,5 gündü. Epizodların %13,6'sında epizod süresi 10 günden uzundu. Ortalama hiponatremi epizodu süresi 5.9±5.1 gün, medyan süresi 5 gün olarak saptandı (Tablo 4.1).

15 epizod (%8,5), mevcut yatışın ilk 48 saatinde gözlenmiş olup, 161 epizod (%91,5) mevcut yatışın ilk 48 saatlik periyodundan sonraki sürede gözlenmiştir. Kanser türlerine göre ALL’de 110 epizod, Ewing Sarkomu’nda 8 epizod, Burkitt Lenfoma’da 16 epizod, AML’de 17 epizod, Nöroblastom’da 15 epizod, Hodgkin Lenfoma’da 5 epizod, Wilms Tümörü’nde 4 epizod, Langerhans hücreli histiyositoz’da 1 epizod görüldü. Tablo 4.6’da farklı kanser türlerine göre hiponatremi gelişmiş hasta sayıları ve her grupta gözlemlenen ortalama ve minimum-maksimum epizod sayısı gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Farklı kanser türlerine göre hiponatremi gelişmiş hasta sayıları ve her grupta gözlemlenen ortalama ve minimum-maksimum epizod sayısı.

Kanser Türü	Hasta Sayısı	Ortalama hasta başına epizod sayısı $\pm$ SS (min-maks)
Wilms Tümörü	1	4
Akut Lenfositik Lösemi	51	2,1 $\pm$ 1,0 (1-5)
Akut Myeloid Lösemi	7	2,4 $\pm$ 1,5 (1-5)
Burkitt Lenfoma	6	3,3 $\pm$ 1,9 (2-4)
Ewing Sarkom	6	1,3 $\pm$ 0,5 (1-2)
Hodgkin Lenfoma	3	1,6 $\pm$ 1,1 (1-3)
Nöroblastom	8	1,8 $\pm$ 1,1 (1-4)
Langerhans Hücreli Histiyositoz	1	1

Tablo 4.7’de demografik faktörlerin hiponatremi epizod sayısına olan etkisi değerlendirilmiştir. Epizod sayısı 1 ve epizod sayısı 1’den çok olan hastalar değerlendirildiğinde, hiponatremi epizod sayısı ≥ 2 olan grupta hastaların yaşı anlamlı olarak daha düşük, hastaların risk durumu anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

Cinsiyet, tanı anında MSS tutulumu, immünofenotip durumu, tümör lizis varlığı, ilk başvuruda hiponatremi varlığı, ilk başvuruda alınan sıvı tedavi içeriğinin epizod sayısı ile ilişkisi farklılık göstermedi.

Hiponatremi epizod sayısı ≥ 2 olan grupta hiponatremi şiddeti, ortalama bir epizod süresi ve toplam epizod süresi; hiponatremi epizod sayısı 1 olan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Ancak hiponatremi epizod sayısı 1 ve ≥ 2 olan gruplar arasında indüksiyon tedavisi süresince ölçülmüş sodyum değerlerinin ortalaması anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).

Tablo 4.7: Çalışmaya katılan hastalarda hiponatremi epizod sayısının demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi.

		Hiponatremi Epizod Sayısı=1 (n:29)		Hiponatremi Epizod Sayısı≥ 2 (n:54)		p		
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
Yaş (Ay)		110.8 ± 63.7		102.0	80.9 ± 52.7		65.5	0.042 ^m
Cinsiyet	Kız	14	48.3%		21	38.9%		0.409 ^{X²}
	Erkek	15	51.7%		33	61.1%		
Kanser Tipi	ALL	14	48.3%		37	68.5%		0.071 ^{X²}
	Ewing	4	13.8%		2	3.7%		0.091 ^{X²}
	Nöroblastom	5	17.2%		3	5.6%		0.085 ^{X²}
	AML	3	10.3%		4	7.4%		0.646 ^{X²}
	Burkitt	0	0.0%		6	11.1%		0.062 ^{X²}
	Hodgkin	2	6.9%		1	1.9%		0.278 ^{X²}
	Langerhans	1	3.4%		0	0.0%		0.349 ^{X²}
	Wilms	0	0.0%		1	1.9%		1.000 ^{X²}
	Kanser Grubu	Lösemi	17	58.6%		41	75.9%	
Lösemi Dışı		12	41.4%		13	24.1%		
Risk Durumu	Düşük Risk	6	20.7%		1	1.9%		0.007 ^{X²}
	Orta Risk	16	55.2%		29	53.7%		
	Yüksek Risk	7	24.1%		24	44.4%		
Tanı Anında MSS Tutulumu	(-)	25	86.2%		50	92.6%		0.347 ^{X²}
	(+)	4	13.8%		4	7.4%		
İmmunfenotip Durumu	(-)	15	51.7%		17	31.5%		0.071 ^{X²}
	T Fenotip	1	3.4%		4	7.4%		
	B Fenotip	13	44.8%		33	61.1%		
Tümör Lizis Varlığı	(-)	28	96.6%		49	90.7%		0.330 ^{X²}
	(+)	1	3.4%		5	9.3%		
İlk Başvuruda Hiponatremi	(-)	29	100.0%		48	88.9%		0.062 ^{X²}
	(+)	0	0.0%		6	11.1%		
İlk Başvuruda Verilen Sıvı								
Almamış		3	10.3%		4	7.4%		0.646 ^{X²}
Yarı İzotonik		18	62.1%		27	50.0%		
1/2-İzotonik Arası		6	20.7%		11	20.4%		
İzotonik		2	6.9%		12	22.2%		
Hiponatremi Şiddeti	Hafif	22	75.9%		27	50.0%		0.022 ^{X²}
	Orta	6	20.7%		23	42.6%		
	Ağır	1	3.4%		4	7.4%		
Ortalama Bir Epizod Süresi (gün)		5.8 ± 7.1		3.0	5.9 ± 3.6		5.1	0.030 ^m
Toplam Epizod Süresi (gün)		5.8 ± 7.1		3.0	15.6 ± 9.0		14.0	0.000 ^m
Ortalama Sodyum (mg/dl)		136.1 ± 1.4		136.1	135.7 ± 1.2		135.8	0.153 ^m

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Epizod süreleri değerlendirilirken normal dağılım oluşturabilmek için toplam epizod süresi eşik değeri 10 gün olarak belirlendi. Tablo 4.8’de demografik faktörlerin toplam epizod süresine olan etkisi değerlendirilmiştir.

Tablo 4.8: Çalışmaya katılan hastalarda toplam epizod süresinin demografik veriler ve hastalık ilişkili özelliklerle değerlendirilmesi.

		Toplam Epizod Süresi <10 Gün (n:41)		Toplam Epizod Süresi ≥10 Gün (n:42)		p	
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş (Ay)		97.4 ± 64.8	78.0	85.5 ± 51.1	71.5	0.689	m
Cinsiyet	Kız	23	56.1%	12	28.6%	0.011	X²
	Erkek	18	43.9%	30	71.4%		
Kanser Tipi	ALL	19	46.3%	32	76.2%	0.005	X²
	Ewing	6	14.6%	0	0.0%	0.010	X²
	Nöroblastom	6	14.6%	2	4.8%	0.128	X²
	AML	5	12.2%	2	4.8%	0.223	X²
	Burkitt	1	2.4%	5	11.9%	0.096	X²
	Hodgkin	3	7.3%	0	0.0%	0.116	X²
	Langerhans	1	2.4%	0	0.0%	0.494	X²
	Wilms	0	0.0%	1	2.4%	1.000	X²
	Kanser Grubu	Lösemi	24	58.5%	34	81.0%	0.026
Lösemi Dışı		17	41.5%	8	19.0%		
Risk Durumu	Düşük Risk	7	17.1%	0	0.0%	0.008	X²
	Orta Risk	23	56.1%	22	52.4%		
	Yüksek Risk	11	26.8%	20	47.6%		
MSS Tutulumu	(-)	37	90.2%	38	90.5%	0.971	X²
	(+)	4	9.8%	4	9.5%		
Tümör Lizis Varlığı	(-)	38	92.7%	39	92.9%	0.976	X²
	(+)	3	7.3%	3	7.1%		
İlk Başvuruda Hiponatremi	(-)	41	100.0%	36	85.7%	0.012	X²
	(+)	0	0.0%	6	14.3%		
Hiponatremi Şiddeti	(-)	41	100.0%	36	85.7%	0.012	X²
	Hafif	0	0.0%	6	14.3%		
İlk Başvuruda Verilen Sıvı							
Almamış		6	14.6%	1	2.4%	0.045	X²
Yarı İzotonik		22	53.7%	23	54.8%		
1/2-İzotonik Arası		7	17.1%	10	23.8%		
İzotonik		6	14.6%	8	19.0%		
Hiponatremi Şiddeti	Hafif	34	82.9%	15	35.7%	0.000	X²
	Orta	5	12.2%	24	57.1%		
	Ağır	2	4.9%	3	7.1%		
Epizod Sayısı		1.5 ± 0.7	1.0	2.7 ± 1.1	2.0	0.000	m
Sodyum (mg/dl)		136.2 ± 55.1	136.3	135.5 ± 1.2	135.5	0.003	m

^m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test (Fischer test)

Toplam epizod süresi 10 günden az ve 10 gün veya daha fazla olan gruplar arasında hastaların yaşı, MSS tutulumu ve tümör lizis varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Ancak, 10 gün veya daha fazla süren epizodlarda erkek hasta oranı anlamlı olarak

daha yüksekti ($p<0.05$). Kanser tipleri değerlendirildiğinde 10 gün veya daha uzun süren epizodlarda ALL tipi kanser oranı daha yüksek, Ewing tipi kanser oranı ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Nöroblastom, AML, Burkitt, Hodgkin, Langerhans, Wilms kanser türleri için anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Lösemi grubunda ve artmış risk düzeylerinde daha sıklıkla toplam epizod süresi 10 gün veya üzerindeydi ($p<0.05$). Ayrıca ilk başvuruda hiponatremi varlığı olan, ilk başvuruda sıvı tedavisi başlanmış olan hastalarda 10 gün veya daha fazla süren epizod sıklığı artmış bulundu. Bununla birlikte toplam epizod süresi 10 günden uzun olan hastalarda hiponatremi şiddeti daha yüksek, ortalama epizod süresi daha uzun ve ortalama sodyum düzeyi ise anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$).

4.2.4. Hiponatremi Epizodlarında Görülen Laboratuvar Bulguları, Eşlik Eden Ek Durumlar ve Etyolojik Olarak Sınıflandırılması

Hiponatremi epizodlarında gözlenen anormal laboratuvar parametreleri ile ilgili veriler Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9: Hiponatremi epizodlarında gözlenen anormal laboratuvar parametreleri.

		n	%
Amilaz-Lipaz Yüksekliği	Evre 0	137	77.8%
	Evre I	11	6.3%
	Evre II	7	4.0%
	Evre III	13	7.4%
	Evre IV	8	4.5%
Transaminaz Yüksekliği	Evre 0	63	35.8%
	Evre I	68	38.6%
	Evre II	17	9.7%
	Evre III	23	13.1%
	Evre IV	5	2.8%
Kidney Disease: Improving Global Outcomes’e göre akut böbrek hasarı sınıflaması	Evre 0	174	99%
	Evre I	1	0.5%
	Evre II	0	0 %
	Evre III	1	0.5%
Kan Kültür Pozitifliği	(-)	168	95.5%
	(+)	8	4.5%
CRP Yüksekliği	(-)	113	64.2%
	(+)	63	35.8%
Hiperglisemi	(-)	160	90.9%
	(+)	16	9.1%
Hipoalbüminemi	(-)	152	86.4%
	(+)	24	13.6%
Serum Osmolarite	Düşük	54	30.7%
	Değil		
	Düşük	122	69.3%

İncelenen 176 hiponatremi epizodunda en sık görülen anormal laboratuvar verisi serum ozmolarite düşüklüğü olarak 122 epizodda (%69,3) olarak görüldü. Bunu sırasıyla transaminaz yüksekliği 113 epizodda (%64,2), CRP yüksekliği 63 epizodda (%35,8), amilaz-lipaz yüksekliği 39 epizodda (%22,2), hipoalbüminemi 24 epizodda (%13,6),

hiperglisemi 16 epizodda (%9,1), hemokültür üremesi 8 epizodda(%4,5), kreatinin yüksekliği 2 epizodda (%1,1) takip etti (Tablo 4.9).

Hastaların kemoterapi öncesi ve kemoterapi aralarındaki rutin ekokardiyografik incelemelerinde EF düşüklüğü veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gözlenmedi. Ancak hiponatremi epizodları sırasında ekokardiyografik inceleme yapılmadığı görüldüğünden istatistiksel inceleme yapılmadı. Tablo 4.10'da yer alan laboratuvar sonuçları, hiponatremi epizodlarında ölçülmüş olan değerlerin ortalamasını içermektedir. Tabloda sodyum harici serum biyokimya belirteçlerinin medyan değerleri referans sınırları içerisinde yer almış olup mutlak nötrofil değerinin medyanı $0,7 \times 10^3/uL$ olarak düşük izlenmiştir.

Tablo 4.10: Hiponatremi epizodlarında ölçülmüş olan laboratuvar değerleri.

	Birim	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss	I.Q-3.Q
Sodyum	mmol/L	127,6 - 135,6	132,8	132,6 ± 1,3	131,8 - 133,5
Sodyum (Min)	mmol/L	122 - 134	131	130,8 ± 2,4	130 - 132
Magnezyum	mg/dL	1,5 - 2,5	2,0	2,0 ± 0,2	1,9 - 2,2
Klor	mmol/L	91,0 - 108,0	99,7	99,5 ± 2,6	98,0 - 101,0
Kalsiyum(düzeltilmiş)	mg/dL	7,8 - 10,6	9,0	9,0 ± 0,4	8,7 - 9,3
Potasyum	mmol/L	3,0 - 5,6	4,2	4,2 ± 0,4	4,0 - 4,5
Fosfor	mg/dL	2,0 - 6,2	3,8	3,8 ± 0,8	3,3 - 4,4
Ürik asit	mg/dL	0,6 - 16,5	2,2	2,5 ± 1,5	1,7 - 3,1
Üre	mg/dL	6,0 - 76,0	29,0	30,1 ± 14,4	17,0 - 40,8
Kreatinin	mg/dL	0,2 - 2,0	0,3	0,4 ± 0,2	0,2 - 0,4
Kreatinin (Maks)	mg/dL	0,2 - 2,5	0,4	0,4 ± 0,2	0,3 - 0,5
Total Protein	g/L	37,8 - 79,0	57,2	56,6 ± 8,5	50,1 - 62,4
Albümin	mg/L	22,8 - 46,0	35,7	35,4 ± 5,2	31,6 - 38,9
Albümin (Min)	mg/L	8,6 - 45,6	33,0	32,6 ± 6,4	28,4 - 37,1
ALT	U/L	6,0 - 1952,0	36,8	87,4 ± 183,6	23,7 - 77,8
ALT (Maks)	U/L	6,0 - 4427,0	48,0	134,7 ± 367,9	29,0 - 116,5
AST	U/L	8,0 - 798,0	27,0	48,3 ± 76,8	17,1 - 41,8
AST (Maks)	U/L	10,0 - 2879,0	35,0	86,2 ± 237,9	20,0 - 58,8
Total Bilirubin	mg/dL	0,2 - 4,9	0,6	0,8 ± 0,8	0,4 - 1,0
Amilaz	U/L	13,0 - 360,0	45,5	57,8 ± 48,2	29,0 - 66,0
Amilaz (Maks)	U/L	15,0 - 617,0	49,5	71,0 ± 70,4	32,3 - 76,0
Lipaz	U/L	4,0 - 1558,0	20,0	49,8 ± 141,1	14,0 - 30,5
Lipaz (Maks)	U/L	4,0 - 1923,0	22,0	65,4 ± 174,8	16,0 - 40,0
Glukoz	mg/dL	60,0 - 251,0	94,0	97,7 ± 24,0	83,6 - 106,8
Glukoz (Maks)	mg/dL	60,0 - 419,0	107,0	120,6 ± 50,3	94,0 - 125,8
Nötrofil	$10^3/uL$	0,0 - 47,0	0,7	1,9 ± 4,2	0,2 - 2,0
CRP	mg/L	0,5 - 260,0	2,7	24,9 ± 42,4	1,0 - 32,0

Hiponatremi sırasında eşlik eden durumlar Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Hiperglisemi 16 epizodda, serum ozmolarite düşüklüğü 122 epizodda (%69,3) görülmüş olup, kusma-ışhal ilişkili durumlar 13 epizodda (%7), akut pankreatit 3 epizodda (%1,7), diüretik(furosemid) kullanımı 44 epizodda (%25), enfeksiyon durumu epizodların 74'ünde (%42) mevcuttu. Enfeksiyonun yer aldığı epizodların 40'ında (%22,7) nötropenik ateş,

3'ünde (%1,7) yüksek ateş ve lökositoz olmak üzere 43 epizodda (%24,4) klinik/kanıtlanmış sepsis bulguları vardı.

Hipoalbuminemi 24 epizodda tanımlanmış olmakla birlikte hipervolemik hiponatremi nedenlerinden akut karaciğer yetmezliği hiçbir hastada gözlenmedi. 1 epizodda (%0,05) akut böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz gereksinimi mevcuttu.

Tablo 4.11: Hiponatremi sırasında eşlik eden durumlar.

		n	%
Enfeksiyon	(-)	102	58.0%
	(+)	74	42.0%
Sepsis	(-)	133	75.6%
	(+)	43	24.4%
Hiperglisemi	(-)	160	90.9%
	(+)	16	9.1%
Hipoalbuminemi	(-)	152	86.4%
	(+)	24	13.6%
Serum Osmolarite	Normal/Yüksek	54	30.7%
	Düşük	122	69.3%
Akut Gastroenterit	(-)	163	92.6%
	(+)	13	7.4%
Akut Pankreatit	(-)	173	98.2%
	(+)	3	1.8%
Akut Böbrek Yetmezliği	(-)	175	99.5%
	(+)	1	0.05%
Akut Karaciğer Yetmezliği	(-)	176	100%
	(+)	0	0%

Hiponatremi epizodları sırasında aldıkları tedaviler için değerlendirdiğimizde, antifungal kullanımı 34 epizodda (%19.3), kortikosteroid kullanımı 129 epizodda (%73,3) mevcuttu. Kortikosteroid kullanırken hastalara eş zamanlı olarak tuzsuz diyetle beslenme desteği sağlandı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Hiponatremi epizodlarında eşlik eden ek durumlar.

		n	%
Diüretik Kullanımı (Furosemid)	(-)	132	75.0%
	(+)	44	25.0%
Kortikosteroid Kullanımı	(-)	47	26.7%
	(+)	129	73.3%

Tuzsuz Diyet	(-)	47	26.7%
	(+)	129	73.3%
	(-)	142	80.7%
Antifungal Kullanımı	Flukonazol	10	5.7%
	Posakonazol	5	2.8%
	Vorikonazol	6	3.4%
	Kaspofungin	13	7.4%

Kümülatif olarak epizodlar sırasında kullanılmış olan kemoterapötikler Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13: Kümülatif olarak epizodlar sırasında kullanılmış olan kemoterapötikler.

Kemoterapi Ajanı	Epizod Sayısı	Yüzde
PRED	145	82,40
VCR	135	76,70
MTX	119	67,60
DAU	102	58,00
ASP	94	53,40
CYC	51	28,98
ARA-C	43	24,43
ETO	38	21,59
DOXO	25	14,20
İFOS	25	14,20
DEXA	18	10,23
6-MP	17	9,66
CIS	14	7,95
IDA	12	6,82
DTIC	5	2,84
DAC	4	2,27
RTX	3	1,70
ATO	3	1,70
ATRA	3	1,70
HYDREA	3	1,70
VBL	2	1,14
MITO	1	0,57

PRED: Metilprednizolon, VCR: Vinkristin, MTX: Metotreksat, DAU: Daunorubisin, ASP: L-Asparaginaz, CYC: Siklofosfamid, ARA-C: Sitarabin, ETO: Etoposid, DOXO: Doksorubisin, İFOS: İfosfamid, DEXA: Deksametazon, 6-MP: Merkaptopürin, CIS: Sisplatin, IDA: İdarubisin, DTIC: Dakarbazin, DAC: Daktinomisin, RTX: Rituksimab, ATO: Arsenik trioksit, ATRA: All-trans retinoik asit, HYDREA: Hidroksiüre, VBL: Vinblastin, MITO: Mitoksantron

Analiz sonuçlarına göre, kümülatif olarak epizodlarda en sık kemoterapi ajan kullanımı sırasıyla metilprednizolon, vinkristin, metotreksat, daunorubisin ve l-asparaginaz olmuştur. Metilprednizolon, epizodların %82,4'ünde kullanılarak en yaygın tercih edilen ajan olmuştur. Bunu %76,7 oranıyla vinkristin takip etmektedir. Metotreksat ve

daunorubisin ajanları ise sırasıyla %67,6 ve %58 oranlarında kullanılmıştır. L-Asparaginaz, %53,4 kullanım oranıyla en çok kullanılan beşinci ajan olarak öne çıkmıştır. Bu sonuçlar, özellikle metilprednizolon ve vinkristin'in çalışmada yer alan epizodlarda en yaygın kullanılan kemoterapi ajanları olduğunu göstermektedir. Tablo 4.6'da kullanılan kemoterapötiklerin kullanım sıklığı ve yüzdesi gösterilmektedir. Yapılan analizde, ortalama epizod başına kullanılan kümülatif kemoterapi ajanı sayısı yaklaşık olarak 5 adet (4,9) görülmüştür. İncelenen epizodların dağılımına bakıldığında, 1 ajan kullanılan epizod sayısı 4 (%2,27), 2 ajan kullanılan epizod sayısı 9 (%5,11), 3 ajan kullanılan epizod sayısı 10 (%5,68), 4 ajan kullanılan epizod sayısı 30 (%17,05) ve 5 ajan kullanılan epizod sayısı 88 (%50) olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, 7 ajan kullanılan epizod sayısı 14 (%7,95) ve 8 ajan kullanılan epizod sayısı 19 (%10,80) olarak saptanmıştır.

Klinik semptomlar hiponatremisi olan hastaların %6'sında mevcuttu. Bulgular sırasında hiponatremi şiddeti orta düzeyde idi. Bulgular hakkında bilgiler Tablo 4.7'de belirtilmiştir.

Tablo 4.14: Epizodlarda yer alan semptomlar.

Hasta No	Sodyum(mg/dL)	Nörolojik Bulgu
15 (ALL)	127	Baş ağrısı ve tekrarlayan kusma
67 (ALL)	129	Bulantı-Kusma
82 (Burkitt)	126	Letarji/Konvulziyon
91 (Ewing)	127	Bulantı-Kusma
108 (Nöroblastom)	129	Baş Ağrısı

4.2.5. Tanı Anında ve Hiponatremi Epizodlarında Sıvı Seçimleri

Hiponatremi, ilk başvuru anında toplam 7 hastada (%6,3) gözlenmiş olup olguların tamamında hiponatremi hafif şiddetteydi. İlk başvuru sonrası yatırılarak izlenen hastalarda idame sıvı tercihi 61 hastada (%55) yarı izotonik konsantrasyonda, 20 hastada (%18,2) yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, 15 hastada (%13,6) ise izotonik konsantrasyonda idi. 14 hastaya (%13,2) herhangi bir idame sıvı başlanmadığı görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.15'te hiponatremi epizodlarında sıvı seçimleri ve sodyum seviyeleri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. 176 hiponatremi epizodunun 130'unda (%73,8) hastalar epizod öncesi bir idame sıvısı ile izlemdeydiler. Epizod öncesi idame sıvı tedavileri 101 epizodda yarı izotonik konsantrasyonda (%57,3), 8 epizodda (%4,5) yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, 21 epizodda (%12) izotonik konsantrasyondaydı. 46 epizodda (%26,1) ise herhangi bir idame sıvısı bulunmamaktaydı.

İzlemde hiponatremi geliştirmiş hastaların idame sıvı içeriği 116 epizodda (%65,9) değiştirilmemiş olup, 60 epizodda (%34,1) değiştirildiği gözlenmiştir. Hiponatremi sırasında yapılan sıvı içerik değişimleri sonucu 34 (%19,3) epizodda herhangi bir sıvı tedavisi verilmediği, 83 (%47,2) epizodda yarı izotonik konsantrasyonda, 4 (%2,3) epizodda yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, 55 (%31,3) epizodda izotonik konsantrasyonda idame sıvı tedavisi aldığı saptandı.

Epizod öncesi ve sırasında herhangi bir idame sıvı tedavisi uygulanmamış 27 epizod (%15,3) haricinde, uygulanan idame sıvı tedavileri sonucu 53 epizodda (%30,1) sodyumun yükseldiği görülmüş olup, 96 epizodda (%54,6) sodyum değerinde belirgin düzelme gözlenmemiştir.

Tablo 4.15: Hiponatremi epizodlarında sıvı seçimleri ve sodyum seviyeleri üzerine etkisi.

		n	%
Epizod Öncesi Verilmekte Olan İdame Sıvısı	İdame sıvısı yok	46	26.1%
	Yarı İzotonik	101	57.4%
	1/2-İzotonik Arası	8	4.5%
	İzotonik	21	11.9%
İzlemde Hiponatremi Gelişen Hastalarda Sıvı İçerik Değişikliği	Yok	116	65.9%
	Var	60	34.1%
İzlemde Tercih Edilen İdame Sıvısı	İdame sıvısı yok	34	19.3%
	Yarı İzotonik	83	47.2%
	1/2 İzotonik Arası	4	2.3%
	İzotonik	55	31.3%
Sonuç			
Sıvı Yok		27	15.3%
Sıvı Başlangıcında Sodyumu Normal İzlemde Düşmüş		14	8.0%
Sıvı Başlangıcında Sodyumu Düşük İzlemde Normal		53	30.1%
Sıvı Başlangıcında Sodyumu Düşük İzlemde Düşük		82	46.6%

İzlemde hafif hiponatremi gelişen 137 epizodun 41'i epizod öncesi herhangi bir sıvı tedavisi almazken, 74'ü yarı izotonik konsantrasyonda, 4'ü yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, 18'i izotonik konsantrasyonda idame sıvısı almakta idi. Epizodların 103'ünde herhangi bir sıvı değişikliği yapılmazken; 34'ünde sıvı içeriğinde değişiklik yapılmış olup 16 epizodda izotonik konsantrasyona geçiş olmuştur. 34 epizodun 20'sinde izlemde sodyum seviyesi düzelmiş olup izotonik konsantrasyona geçiş olan hastaların tamamında sodyum seviyesi düzelmiştir. Tablo 4.16'da hafif hiponatremi epizodlarında sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi ele alınmıştır.

Tablo 4.16: Hafif hiponatremi epizodlarında(n=137) sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi.

Epizod Öncesi Verilmekte Olan Sıvı	Sıvı Değişikliği	Tercih Edilen Sıvı	Tedavi sonucu sodyum düzelmeleri				n	%
			Var	%	Yok	%		
Yok	Var						41	29.93%
							14	10.22%
		Yarı İzotonik	3	2.19%	4	2.9%	7	5.11%
		Yarı izotonik - İzotonik arası	-	-	-	-	0	0.00%
		İzotonik	7	5.11%	0	0.00%	7	5.11%
Yarı İzotonik	Yok						74	54.01%
			0	0.00%	59	43.07%	59	43.07%
							15	10.95%
		Sıvı kesilmesi	1	0.73%	5	3.64%	6	4.37%
		Yarı izotonik	0	0.00%	1	0.73%	1	0.73%
		İzotonik	8	5.84%	0	0.00%	8	5.84%
Yarı izotonik - İzotonik arası	Yok						4	2.92%
			0	0.00%	2	1.46%	2	1.46%
							2	1.46%
		Sıvı kesilmesi	-	-	-	-	0	0.00%
		Yarı İzotonik	0	0.00%	1	0.73%	1	0.73%
		İzotonik	1	0.73%	0	0.00%	1	0.73%
İzotonik	Yok						18	13.14%
			10	7.29%	5	3.64%	15	10.95%
							3	2.19%
		Sıvı kesilmesi	-	-	-	-	0	0.00%
		Yarı İzotonik	0	0.00%	3	2.19%	3	2.19%
		Yarı izotonik - İzotonik arası	-	-	-	-	0	0.00%

İzlemde orta-şiddetli hiponatremi gelişen 39 epizodun 5'i epizod öncesi herhangi bir sıvı tedavisi almazken, 27'si yarı izotonik konsantrasyonda, 4'ü yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, 3'ü izotonik konsantrasyonunda idame sıvısı almakta idi. Epizodların 13'ünde sıvı içeriğinde herhangi bir değişiklik yapılmazken, 26'sında sıvı içeriğinde değişiklik yapılmış olup bunlardan 21'inde izotonik konsantrasyona geçiş gözlenmiştir. 26 epizodun 20'sinde izlemde sodyum seviyesi düzelmiş olup izotonik konsantrasyona geçiş olan hastaların 1'i hariç tamamında sodyum seviyesi düzelmiştir. Tablo 4.17'de orta hiponatremi epizodlarında ve Tablo 4.18'te ağır hiponatremi epizodlarında sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi ele alınmıştır.

Tablo 4.17: Orta hiponatremi epizodlarında(n=34) sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi.

Epizod Öncesi Verilmekte Olan Sıvı	Sıvı Değişikliği	Tercih Edilen Sıvı	Tedavi sonucu sodyum düzelmeleri				n	%
			Var	%	Yok	%		
Yok	Var	Yarı İzotonik Yarı izotonik - İzotonik arası İzotonik	0	0.00%	2	5.88%	2	5.88%
			-	-	-	-	0	0.00%
			3	-	0	0.00%	3	8.82%
							5	14.71%
							5	14.71%
Yarı İzotonik	Yok	Sıvı kesilmesi Yarı izotonik - İzotonik arası İzotonik	0	0.00%	8	23.53%	8	23.53%
			-	-	-	-	0	0.00%
			14	41.18%	1	2.94%	15	44.12%
							16	47.06%
							24	70.59%
Yarı izotonik - İzotonik arası	Yok	Sıvı kesilmesi Yarı İzotonik İzotonik	0	0.00%	1	2.94%	1	2.94%
			-	-	-	-	0	0.00%
			1	2.94%	0	0.00%	1	2.94%
							2	5.88%
							3	8.82%
İzotonik	Yok	Sıvı kesilmesi Yarı İzotonik Yarı izotonik - İzotonik arası	2	5.88%	0	0.00%	2	5.88%
			-	-	-	-	0	0.00%
			-	-	-	-	0	0.00%
			-	-	-	-	0	0.00%
							0	0.00%

Tablo 4.18: Ağır hiponatremi epizodlarında(n=5) sıvı seçimleri ve sodyum düzelmesi üzerine etkisi.

Epizod Öncesi Verilmekte Olan Sıvı	Sıvı Değişikliği	Tercih Edilen Sıvı	Tedavi sonucu sodyum düzelmeleri				n	%
			Var	%	Yok	%		
Yarı izotonik	Yok	İzotonik	0	0.00%	1	20.0%	1	20.0%
	Var		2	40.0%	0	0.00%	2	40.0%
Yarı izotonik - İzotonik arası	Var	Yarı İzotonik	0	0.00%	1	20.0%	1	20.0%
İzotonik	Yok		1	20.0%	0	0.00%	1	20.0%

5. TARTIŞMA

Onkolojik hastalarda hiponatremi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Pediatrik onkoloji hastaları, altta yatan maligniteleri ve aldıkları kemoterapilerin direkt veya indirekt etkileri nedeniyle hiponatremiye daha da yatkın hale gelmektedir (27-29,35,37,39). Ayrıca oral alımı kısıtlı hastalarda veya tedavi ilişkili başlanan hipotonik sıvılar da hiponatremiye neden olmaktadır (1,30-34). Çalışmamızın amacı, pediatrik onkoloji hastalarının induksiyon tedavisi sırasında gelişen hiponatremi sıklığını belirlemek ve etiyolojik faktörlerin sınıflandırmasını yapmaktır.

Çalışmamızda ilk hastane başvurusu anında hiponatremi %6 saptanmış olup literatürde pediatrik onkolojik hastaların ilk hastane başvurusu sırasında hiponatremi sıklığı ile ilgili çalışma bulunamamıştır. Ancak genel pediatrik popülasyonlarla ilgili yapılan çalışmalar mevcut olup, Hasegawa ve ark. 5203 hastada acil başvurusu sırasında bildirilen hiponatremi insidansı %17 (8), Hoorn ve ark. 1586 hastada acil başvuru ve genel servis insidansı %14 ve %8 (14), Pintaldi ve ark. 807 hastada acil başvuru sırasında bildirilen insidans %17 (99) olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda induksiyon tedavisi boyunca hiponatremi insidansı %76 olarak saptanmıştır. Onkolojik hastalarda hiponatremi epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olup Seetheram ve ark. yaptığı çalışmada 166 ALL hastasında induksiyon kemoterapisi süresince hiponatremi sıklığı %17 (36), Janczar ve ark. 84 ALL hastası ile tüm tedavi dönemlerinin değerlendirildiği çalışmada %12 (38), Salvador ve ark. 95 ALL hastasının induksiyon döneminde %11 (41), Kishimoto ve ark. 111 hematolojik tümör ve solid tümör hastasının 2 yıllık tedavi takibinde %72 (40), Karapınar ve ark. 92 ALL hastasının idame tedavisine kadar dahil edilen süreçte hiponatremi insidansı %98 saptanmıştır (42). İlk üç çalışmada hiponatremi tanımı serum sodyum değerini <130mmol/L olarak alırken; çalışmamız ile Kishimoto ve ark. ve Karapınar ve ark. yaptığı çalışmada hiponatremi tanımı AAP önermesine göre göre <135mmol/L olarak alınmıştır (1). Bulgularımız Kishimoto ve Karapınar'ın yaptığı çalışmalarla uyumlu olup çalışmalar arasında ciddi insidans ile ilgili farklılıklar oluşmasının sebepleri arasında hiponatremi tanımlarındaki farklılık, verilen idame sıvı tedavilerinin farklılıkları ve çalışmalarda yer alan hastaların takip sürelerindeki değişiklikler olabilir.

Çalışmamızda hiponatremisi olan hastaların yaş ortalaması 8 yıl, hiponatremisi olmayanların yaş ortalaması 7,5 yıl olup benzer saptadık. Janczar ve ark(38). hiponatremisi olanların medyan yaşını 7 yıl, Kishimoto ve ark. 11 yıl (40), Salvador ve ark. (41) 9 yıl olarak bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmalarda yaş artışı ile hiponatremi varlığı arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (38,40-41). Hiponatremi gelişen çocukların yaş ortalamasını literatür ile benzer bulduk ancak hiponatremi gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı fark gösteremedik.

Çalışmamızda hiponatremili hastaların %42'si kız, hiponatremi olmayanların %52'si kızdı. Literatürdeki benzer çalışmalarda da kız oranı %29-53 arasında değişmekte olup kız/erkek farkı gösterilememiştir (38, 40, 41). Çalışmamız literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda hiponatremi geliştiren hastaların %37,3'ü yüksek risk, %54,2'si orta risk, %8,4'ü düşük risk iken; hiponatremi geliştirmeyenlerde %22,2'si yüksek risk %55,6'sı orta risk, %22,2'si düşük risk idi. Janczar ve ark. çalışmasında hiponatremi geliştirmeyen hastaların %21,6'sı yüksek risk, %63,5'i orta risk, %14,9'u düşük risk iken, hiponatremi geliştirenlerde de risk oranı benzer düzeydedir. Salvador ve ark. çalışmasında hiponatremi geliştirmeyen hastaların %19,7'si yüksek risk, %80,3'ü yüksek olmayan risk mevcut olup hiponatremi geliştiren hastalarda yüksek risk oranı yükselmiş ancak iki çalışmada da risk düzeyinin hiponatremi üzerine etkisi kanıtlanamamıştır (38,41). Çalışmamızın sonuçlarında da anlamlı fark yoktu.

Tanı anında MSS tutulumu hastalarımızın %7,3'ünde olup hiponatremi geliştiren hastalarda bu oran %9,6'ya yükselmiştir. Salvador ve ark. bu oran %6,2'den %14,3'e, Janczar ve ark. çalışmasında bu oran %4,7'den %30'a yükselmiştir. Bulgularımız MSS tutulumunun hiponatremi üzerine etkisi olmadığı yönündedir (38, 41).

Çalışmamızda hiponatremi geliştiren grupta indüksiyon tedavisi süresince ölçülmüş sodyum değerlerinin ortalaması (136 mmol/L) hiponatremi gelişmeyen gruba göre (137 mmol/L) anlamlı olarak daha düşüktür. Kishimoto ve ark. çalışmasında ise hiponatremi grubunda sodyum değerlerinin ortalaması (139 mmol/L), olmayan gruba göre (140 mmol/L) hafif düşüklük saptanmıştır (40). Çalışmamızda sodyum düzeyleri daha düşük ve görülen fark anlamlı saptanmış olup, her iki grupta da ölçülen ortalama sodyum değerlerinin referans değerlerinin alt sınırında yer almış olması, kemoterapi almakta olan hastaların hiponatremi geliştirmemiş olsa dahi hiponatremi gelişimi açısından yatkınlık oluşturduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda hiponatremi şiddeti 176 epizodun 137'sinde (%77,8) hafif, 34'ünde (%19,3) orta, 5'inde (%2,8) ağır iken, Karapınar ve ark. yaptığı çalışmada epizodların %83,2'si hafif, %13,2'si orta, %2,9'u şiddetli ve %0,6'sı çok şiddetli, Kishimoto ve ark. yaptığı çalışmada epizodların %78,2'si hafif, %21,8i orta ve ağır şiddetli hiponatremi olarak

tanımlanmıştır (40, 42). Salvador ve ark. ile Janczar ve ark. yaptığı çalışmada şiddetli hiponatremi tanımı, serum sodyum düzeyinin 130 mmol/L'nin altında olması olarak tanımlanmış olup sıklığı sırasıyla %15 ve %12 idi. Ancak bu iki çalışmada hiponatremi şiddetleri arasında ayırım değerlendirilmemiştir (38,41). Hafif hiponatreminin hiponatremilerde daha sıklıkla karşılaşılan bir form olması, şiddetlerin aynı referans değerlerle ifade edildiği çalışmalarla kıyaslandığında (Kishimoto ve ark. ile Karapınar ve ark.) benzer bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda hafif hiponatremi grubunun medyan yaşı 6,4 yıl, orta-ağır hiponatremi grubunda ise 6,3 yıl olup benzerdir. Literatürde karşıt olarak Karapınar ve ark. çalışmasında hafif-orta gruptaki hastalar için medyan yaşı 4,9 yıl, ağır-çok ağır gruptaki hastalar için 11,5 yıl olarak, Kishimoto ve ark. çalışmasında hafif gruptaki hastalar için medyan yaş 5 yıl, orta-ağır grup için 12 yıl olarak saptamış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirtmiştir (40,42).

Çalışmamızda hiponatremi şiddetinin cinsiyet ve risk durumuyla ilişkisi saptanamamıştır. Karapınar ve ark. çalışmasında hafif-orta gruptaki hastalar ile ağır-çok ağır gruptaki hastaların cinsiyet, risk durumunun anlamlı farklılık oluşturmadığını, Kishimoto ve ark. hafif gruptaki hastalar ile orta-ağır gruptaki hastaların cinsiyet, risk durumunun anlamlı farklılık oluşturmadığını göstermişlerdir (40,42). Bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hafif hiponatremi geliştiren hastaların MSS tutulumu oranı %8,2 iken orta-ağır hiponatremilerde bu oran %11,8'e yükselmektedir. Kishimoto ve ark. çalışmasında hafif hiponatremi geliştiren hastaların MSS tutulumu oranı %9,2 iken orta-ağır hiponatremilerde bu oran %13'e yükselmiş görülüp bulgular benzerlik göstermektedir (40).

Çalışmamızda hasta başına ortalama 2 epizod görüldü ve hastaların %65'inde birden fazla epizod mevcuttu. Hiponatremi epizodlarının medyan süresi 3,5 gün iken epizodların %14'ünde epizod süresi 10 günden uzundu. Karapınar ve ark. yaptığı çalışmada hiponatremi epizodlarında medyan süreyi 5 gün, Seetharam ve ark. ortalama süreyi 2 gün, Salvador ve ark. medyan süreyi 3 gün, Janczar ve ark. ortalama süreyi 3,7 gün olarak saptamışlardır. Seetheram, Janczar ve Salvador çalışmalarında yer alan tüm hastalarda tek bir hiponatremi epizodu gözlemlendiğini, Kishimoto ve ark. ile Karapınar ark. epizod sıklığının birden fazla olduğunu bildirilmiştir (36, 38, 40-42). Klinikler arasında sürelerin farklılık görüldüğü gözlenmiş olup, çalışmamızda epizod süre uzunluğu Salvador ve ark. ve Janczar ve ark. ile uyumlu, epizod sayısı Karapınar ve ark. ve Kishimoto ve ark. ile uyumlu olarak artmış bulunmuştur.

Çalışmamızda epizod sayısı 1 ve 1'den çok olan hastalar değerlendirildiğinde, hiponatremi epizod sayısı ≥ 2 olan grupta hastaların yaşı daha düşük (8,5 yıla 5,4 yıl),

hastaların risk durumu daha yüksek ve hiponatremi daha şiddetliydi. Bununla birlikte cinsiyet, tanı anında MSS tutulumu, immünofenotip durumu, tümör lizis varlığı, ilk başvuruda hiponatremi varlığı, ilk başvuruda alınan sıvı tedavi içeriğinin epizod sayısı ile ilişkisi farklılık göstermedi. Literatürde benzer bir karşılaştırma görülmemekle birlikte bulgular, ağır hiponatremi geçiren veya orta-yüksek risk grubunda bulunan bir hastanın geçirilmiş hiponatremi sonrası bir sonraki hiponatremi epizodu için risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda toplam epizod süresi 10 günden az ve 10 gün veya daha fazla olan gruplar arasında hastaların yaşı, MSS tutulumu ve tümör lizis varlığı açısından fark bulunmamış, ancak 10 gün veya daha fazla süren epizodlarda erkek hasta oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde erişkin erkek hastaların daha uzun hiponatremi yaşadığına dair çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda kadınlarda daha uzun olduğu gösterilmiştir (100-103)

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri çoklu kanser türlerinin bir arada karşılaştırılmış olması olup hiçbir kanser türünde hiponatremi gelişimi açısından artmış risk faktörü tanımlanamamıştır. Bununla birlikte LHH hastalarında azalmış risk gözlenmektedir. Ancak lösemi ve lösemi dışı olarak gruplar yeniden değerlendirildiğinde lösemi hastalarında hiponatremi varlığı anlamlı artış göstermektedir. Salvador ve ark. çalışmasında 95 ALL kohortu ile 96 lösemi dışı hastayı karşılaştırmış olup ALL kohortunda hiponatremi sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir (41). Kishimoto ve ark. yaptığı çalışmada 74 lösemi hastası ile 37 lösemi dışı kanser hastasını karşılaştırmış olup hiponatremi varlığı ile kanser türleri arasında ilişki saptayamamıştır (40).

Çalışmamızda hiponatremi şiddeti ve epizod sayısı ile kanser tipi, kanser grubu arasında ilişki saptanmamış olup literatürde benzer bir çalışma bulunmamaktadır.

Toplam 10 günden daha uzun epizod süreleri ALL hastalarında daha yüksek (%76,2), Ewing Sarkom'da ise (%0,0) anlamlı olarak daha düşüktü. Diğer kanser türleri için anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca lösemi grubunda diğer gruba göre ve hastalığın artmış risk düzeylerinde 10 günden daha uzun süren toplam epizod süreleri daha sıklı. Salvador ve ark. yaptığı çalışmada tedavi ilişkili hiponatremi gelişimi riskinin ALL tanılı hastalarda sıklığının artmış olduğu bildirilmiş olup çalışmamız lösemi varlığının yalnızca hiponatremi gelişimi üstünde değil, aynı zamanda toplam hiponatremi süresi üzerinde de artmış bir etkisi olduğu sonucuna varmaktadır (41).

Çalışmamızda epizodlar sırasında sık görülen anormal laboratuvar verileri sırasıyla serum ozmolarite düşüklüğü, transaminaz yüksekliği ve CRP yüksekliği idi. Ayrıca epizodlarda sıklıkla enfeksiyon durumu ve klinik/kanıtlanmış sepsis bulguları mevcuttu ve

bir hastada akut böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz gereksinimi yer almaktaydı. Hiponatremi epizodları sırasında hastalarda kortikosteroid kullanımının sık olması ve daha az sıklıkla diüretik(furosemid) ve antifungal kullanımı olması dikkat çekmiştir. Kümülatif olarak epizodlarda en sık kemoterapi ajan kullanımı sırasıyla metilprednizolon, vinkristin, metotreksat, daunorubisin, l-asparaginaz olarak öne çıkmıştır.

Seetharam ve ark. hiponatremisi olan hastaların büyük çoğunluğunda Uygunsuz ADH sendromu (SIADH) saptamış olup diğer bulgular arasında sepsis, hipotonik sıvılar ile hiperhidrasyon, hipotiroidizm ve hiperglisemi ilişkili psödohiponatremi tanımlamıştır. Ayrıca vinkristin uygulaması sonrası hiponatremi gelişmesinin SIADH epizodları ile ilişkilendirildiği raporlanmıştır (36). Janczar ve ark. yaptığı çalışmada epizodların %50'sinde serum ozmolaritesinin düşük olduğu ve şüpheli SIADH olduğu sonucuna ulaşıldığı, diğer bulgular arasında sepsis ve renal hasar olduğu ayrıca hiponatremi varlığı ayırımı olmaksızın tüm hastalarda yaygın olarak transaminaz yüksekliği, pansitopeni ve enfeksiyon varlığından söz etmiş, epizodların vinkristin ve antifungal tedavi olarak azol bileşenleri ile ilişkisini tartışmışlardır (38). Kishimoto ve ark. yaptığı çalışmada epizodlarda renal hasar ve enfeksiyon bulgularının saptandığını belirtmiş, çalışmada yer alan kemoterapötikler arasında sıklığı çalışmamıza benzer şekilde vinkristin, siklofosfamid, l-asparaginaz, deksametazon, prednizolon ve daunorubisin kullanımına dikkat çekmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada karboplatin ve vinkristin'in hiponatremi için artmış risk oluşturduğu, ifosfamid, ve vinkristin uygulanmasının orta ila şiddetli hiponatremilerde anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (40). Karapınar ve ark. yaptığı çalışmada epizodlarda plazma ozmolalitesi düşüklüğü dikkat çekici bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (42).

Çalışmamızda görülen bulgular, Karapınar, Seetharam ve Janczar ve ark. çalışmalarıyla uyumlu olarak SIADH ve inflamatuvar süreçlerin hiponatremi gelişiminde önemli roller oynadığını düşündürmektedir. Bununla birlikte Janczar ve ark. çalışmasında SIADH'nin kesin tanısında yaşanan eksikliklere dikkat çekmiştir. Çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirildiğinden ve. hiponatremi olaylarının çoğu hafif seyrettiğinden, SIADH'yi teşhis etmek için plazma ve idrar ozmolaritesinin incelenmesinin çok seyrek yapıldığı görülmüş olup bu nedenle çalışma grubumuzda SIADH büyük ölçüde yetersiz teşhis edilmiş olabilir.

Çalışmamızda hiponatremi epizodlarında enfeksiyon ve/veya sepsis, önemli bir eşlik eden durum olarak görülmüştür (%42). Janczar ve ark. hiponatremisi olan hastalarda ciddi enfeksiyon varlığını vurgulamış, Kishimoto ve ark. ise %6'sında enfeksiyon durumunu bildirmiştir. Bu bulgular, immün sistemin baskılandığı kemoterapi süreçlerinde

enfeksiyonların, özellikle nütropenik ateş ve sepsisin hiponatremi gelişimi ile sıkı bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda kemoterapi sırasında kullanılan ajanların nefrotoksik olabileceği ve hiponatremi gelişimini tetikleyebileceği bilinmektedir (35,39). Kishimoto ve ark. vinkristin ve karboplatin'in hiponatremi riskini artıran ajanlar arasında olduğunu, özellikle metilprednizolon ve vinkristin kullanımının yüksek olduğu epizodların hiponatremi gelişiminde daha riskli bulunduğunu belirtmiştir. Bu durum, yüksek kümülatif doz kortikosteroid kullanımının hiponatremi üzerindeki etkilerinin daha ayrıntılı değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Çalışmamızda semptomatik bulgular hastaların %6'sinde mevcut olup %3'ünde gastrointestinal sistem bulguları %3'ünde nörolojik bulgular mevcuttu ve tüm epizodlarda hiponatremi şiddeti orta düzeyde idi. Seetheram ve ark. SIADH tanılı hastalarının %50'sinin semptomatik olduğunu ve karın ağrısı, yorgunluk ve sinirlilik, baş ağrısı ve nöbet tariflendiğini (36), Janczar ve ark. epizodların yarısında nörotoksisite bulgusu mevcut olduğunu (38), Kishimoto ve ark. hastaların %44'ünün semptomatik olduğunu ve bulantı ve kusma, nöbet ve mental durumda değişiklik görüldüğünü (40), Karapınar ve ark. baş ağrısı ve nöbet görüldüğünü (42), Salvador ve ark. ciddi nörolojik semptomlar görülmediği bildirilmiştir (41). Çalışmamızda semptomların daha önceden yapılan çalışmalara göre daha az saptanmış olması, çalışmamızın retrospektif olmasından kaynaklanmış, dosyalarda tüm semptomlara yer verilmemiş olabilir. Bununla birlikte, hiponatremi semptomlarının hiponatremi ağırlaştıkça nörolojik ve gastrointestinal belirtilerle belirginleştiği, hafif vakalarda non-spesifik veya asemptomatik olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yer alan epizodların büyük çoğunluğu hafif şiddette olması nedeniyle semptomatik vaka az görülmüş olabilir.

Çalışmamızda hastaların yatışları sırasında tercih edilen idame sıvılar %55'inde yarı izotonik konsantrasyonda, %18'inde yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, %14'ünde izotonik konsantrasyonda olup %14'ü idame sıvı almadı. Ayrıca hiponatremi epizodlarının %74'ünde idame sıvı tedavisi var olup içeriği %78'inde yarı izotonik konsantrasyonda, %6'sında yarı izotonik ile izotonik konsantrasyonu arasında, %16'sında izotonik konsantrasyondaydı. Hafif hiponatremi epizodlarının %75'inde epizod öncesinde yarı izotonik sıvıların verildiği görülmüş olup bu hastaların %75'inde herhangi bir sıvı değişikliği yapılmazken, değişimlerin %47'sinde izotonik sıvıya geçiş olmuş ve tamamında sodyum düzelmesi gözlemlenmiştir. Orta ve şiddetli hiponatremi vakalarında ise sıvı değişikliği yapılan vakaların %81'inde izotonik sıvıya geçiş yapılmış ve izotonik sıvıya geçiş yapılan hastaların %95'inde sodyum seviyelerinin düzeldiği gözlenmiştir.

Karapınar ve ark. hastalara hastanede yatış süreleri boyunca intravenöz sıvıya ihtiyaç duyduklarında izotonik idame sıvısı verildiğini (42), Salvador ve ark. indüksiyon kemoterapisinin ilk günlerinde, tümör lizis sendromunu önlemek için, yüksek hacimde %5 Dex %0,45 NaCl + 40 mmol/L NaHCO₃ konsantrasyonda hidrasyon tedavisi uygulandığını (41), Janczar ve ark. hastalara kemoterapi sırasında %2,5 dekstroze/%0,45 NaCl verildiğini (38), Kishimoto ve ark. tüm hastalara kemoterapi kürlerinin başlangıcında idame intravenöz sıvısı olarak hipotonik sıvılar verildiğini (Ortalama Na derişimi: 52±15 mmol/L) (Ortalama sıvı hacmi: 74±31 mL/kg/gün) belirtmiştir (40).

Keane ve Butler tarafından yapılan pediatrik onkolojik hastalardaki prospektif çalışmada izotonik sıvılar hipotonik ile karşılaştırılmış ve hipotonik sıvı kullananlarda hiponatremi ve sodyum düşüşünün daha belirgin olduğu gösterilmiştir (79). Heinz ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada kemoterapi ve febril nötropeni tedavisi sırasında kullanılan hipotonik ve izotonik sıvıların hiponatremi gelişimi üzerindeki etkilerini karşılaştırmış, kemoterapi esnasında 3000ml/m²/gün, febril nötropenide 1500ml/m²/gün sıvı verildiğini belirtilmiştir. Kemoterapi sırasında hiperhidrasyon için hipotonik sıvılar kullanıldığında, hiponatremi sıklığının başvuru anındaki %2,9'dan %20,5'e yükseldiğini, izotonik sıvılar uygulandığında bu oranın daha yavaş bir artışla %5,2'den %13,4'e çıktığını ortaya koymuşlardır. Ayrıca plazma sodyumundaki ortalama düşüş hipotonik sıvıda 1,32 mmol/L ve izotonik sıvı grubunda 0,64 mmol/L olarak farklılık göstermiştir (rölatif risk=1,5). Hipernatremi hiçbir hastada görülmemiştir (78).

Çalışmamızda epizod öncesi sıklıkla tercih edilen idame sıvısı hipotonik konsantrasyonda olup, hiponatremi şiddeti artmadığı sürece idame sıvı içeriğiyle ilgili belirgin değişikliklerin oluşturulmadığı gösterilmektedir. Bu durum özellikle hafif epizodlarda sıklıkla saptanmış olup sebepleri arasında hastaların semptom göstermemesi veya semptomların çok hafif olması sayılabilir. Keza Salvador ve ark. çalışmasında da kimi asemptomatik hiponatremi vakalarında sıvı değişikliği yapılmadan da sodyum düzelmesi gözlenebildiğini raporlamıştır (41). Eğer hastanın durumu stabilse ve sodyum düşüşü ciddi değilse, hipotonik sıvı tedavisine devam edilmesi tercih edilebilir. Bununla birlikte hipotonik sıvılar hiponatremi riskine rağmen, hastanın volüm ihtiyacını karşılamak için kullanılabilir. Seetheram ve ark. tümör lizis sendromu riski nedeniyle yüksek miktarda hipotonik sıvı alan hastalarda hiponatremi geliştiğini ancak hidrasyon tedavisi klinik olarak gerekli görüldüğü için devam ettirildiği bildirilmiştir (42).

Çalışmamızda yer alan bulgular onkoloji hastalarında izotonik sıvıların, özellikle orta ve şiddetli hiponatremi vakalarında, sodyum seviyelerini düzeltmede etkin bir seçenek olduğunu göstermektedir. Hipotonik veya yarı izotonik sıvılarla tedavi edilen hastalarda

sodyum düzeylerinde istenen düzelme oranları daha düşük kalmış olup, özellikle semptomatik ve şiddetli hiponatremi vakalarında izotonik sıvılara geçişin gerekliliği vurgulanmaktadır. Sonuç olarak izotonik sıvılara geçiş yapılan vakalarda sodyum seviyelerinin hızla düzelmesi, hiponatremi tedavisinde izotonik sıvıların hipotonik sıvılara kıyasla daha güvenli ve etkili olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın sınırlamaları hasta sayısının kısıtlılığı, retrospektif olması, tek merkezli olması ve hastaların etiyolojilerine yönelik detay bilgi vermemesidir.

Sonuç olarak çalışmamızda hiponatremi sıklığı %75,5 saptanmış olup çoğu hafif hiponatremi vakalarıdır. Hasta başına medyan epizod sayısı 2, epizodların medyan süresi 3.5 gündür. Hastaların %4.5'i semptomatik olarak izlenmiştir. Hiponatremi lösemi grubunda lösemi dışı gruba göre daha sık görülmüştür. Serum ozmolarite düşüklüğü ve enfeksiyon/sepsis varlığı hiponatremiye en sık eşlik eden faktörler olmuştur. Hastalarda sık kullanılan idame sıvıları hipotonik sıvılar olurken izotonik sıvılara geçişle hastalarda hiponatreminin düzeldiği gözlenmiştir. Ancak çocuk onkoloji hastaları için idame sıvı tedavisinde izotonik sıvıların kullanımı ile ilişkili literatürde yeterli veri yoktur. Çok merkezli daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu prospektif ve randomize kontrollü çalışmalar pediatrik onkolojik hastalarda hiponatreminin önlenmesi, yönetilmesi ve tanınması üzerine daha çok bilgi verecektir.

6. SONUÇ

- 1) Pediatrik onkoloji hastaları, altta yatan maligniteleri ve aldıkları kemoterapilerin direkt veya indirekt etkileri nedeniyle hiponatremiye daha yatkın hale gelmektedir.
- 2) Onkolojik hastalarda hiponatremi sıklığı %75,5 oranında saptanmıştır.
- 3) Onkolojik hastalarda hiponatremi, sıklıkla hafif şiddette (%77,8) gözlenmiştir.
- 4) Hastaların medyan epizod sayısı 2 olup, ağır hiponatremi geçiren veya orta-yüksek risk grubunda bulunan bir hastanın geçirilmiş hiponatremi sonrası bir sonraki hiponatremi epizodu için artmış riski bulunmaktadır.
- 5) Hiponatremi medyan süresi 3,5 gün olup erkek cinsiyette, lösemi varlığında, hastalığın artmış risk düzeylerinde ve orta-ağır hiponatremide süre uzamaktadır.
- 6) Hiponatremi esnasında sık saptanan anormal laboratuvar bulguları, serum ozmolarite düşüklüğü, transaminaz yüksekliği, CRP yüksekliği, amilaz-lipaz yüksekliği ve albümin düşüklüğüdür.
- 7) Hiponatremi esnasında sık rastlanan tedavi uygulamaları kortikosteroid kullanımı, tuzsuz diyet uygulaması, diüretik kullanımı ve antifungal kullanımı olup kemoterapötikler arasında kümülatif olarak sıklıkla vinkristin, metotreksat, daunorubisin, l-asparaginaz ve siklofosfamid kullanılmıştır.
- 8) İzotonik sıvılar, orta ve şiddetli hiponatremi vakalarında hipotonik sıvılara göre sodyum seviyelerini düzeltmede etkin bir seçenektir.
- 9) Onkoloji hastalarında, tedavileri süresince hiponatremi ilişkili komplikasyonlar açısından serum sodyum düzeyleri rutin olarak sıklıkla değerlendirilmeli, semptomlar açısından yakın takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Saba L, Hanna C, Creo AL. Updates in hyponatremia and hypernatremia. *Curr Opin Pediatr.* 2024;36(2):219-27. doi:10.1097/MOP.0000000000001324.
2. Millman GC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine diseases of the fetus and infant, 8th edn, Vols I and II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(6)
3. Fanestil DD. Compartmentation of body water. In: Narins RG, editor. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism.* New York: McGraw-Hill; 1994. p. 3–20.
4. Dorwart W, Chalmers L. Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations. *Clin Chem.* 1975;21(2):190-4. doi:10.1093/clinchem/21.2.190.
5. Bie P. Mechanisms of sodium balance: total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(5). doi:10.1152/ajpregu.00363.2017.
6. Hoorn E, Zietse R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(5):1340-9. doi:10.1681/asn.2016101139.
7. Park SW, Shin SM, Jeong M, Cho DH, Lee KH, Eisenhut M, et al. Hyponatremia in children with respiratory infections: a cross-sectional analysis of a cohort of 3938 patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):16494. doi:10.1038/s41598-018-34703-1.
8. Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y, Uchiyama K, Hirokawa T, Hirano H, et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):507-11. doi:10.1007/s00467-008-1053-1.
9. Berhanu Y, Yusuf T, Mohammed A, Meseret F, Demeke Habteyohans B, Alemu A, et al. Hyponatremia and its associated factors in children admitted to the pediatric intensive care unit in eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):310. doi:10.1186/s12887-023-04118-7.
- 10.. Don M, Valerio G, Korppi M, Canciani M. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(12):2247-53. doi:10.1007/s00467-008-0910-2.
11. Zheng F, et al. Hyponatremia in children with bacterial meningitis. *Front Neurol.* 2019;10:421. doi:10.3389/fneur.2019.00421.
12. Choong K, Arora S, Cheng J, Farrokhyar F, Reddy D, Thabane L, et al. Hypotonic versus isotonic maintenance fluids after surgery for children: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2011;128(5):857-66. doi:10.1542/peds.2011-0415.
13. Velasco P, Alcaraz AJ, Oikonomopoulou N, Benito M, Moya R, Sánchez Á. Hospital-acquired hyponatremia: Does the type of fluid therapy affect children admitted to intensive care? *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(1):42-50. doi:10.4067/S0370-41062018000100042.
14. Hoorn EJ, Geary D, Robb M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics.* 2004;113(5):1279-84. doi:10.1542/peds.113.5.1279.
15. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, Ludlam WH, Fuller CJ, Mayberg MR. Delayed postoperative hyponatremia after transsphenoidal surgery: prevalence and associated factors. *J Neurosurg.* 2013;119(6):1453-60. doi:10.3171/2013.8.JNS13411.
16. Williams CN, Belzer JS, Riva-Cambrian J, Presson AP, Bratton SL. The incidence of postoperative hyponatremia and associated neurological sequelae in children with intracranial neoplasms. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(3):283-90. doi:10.3171/2013.12.PEDS13364.

17. Al-Sofyani K. Prevalence and clinical significance of hyponatremia in pediatric intensive care. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(3):130-7. doi:10.1055/s-0038-1676635.
18. Ryoo J, Choi A, Cho H, Bae W. Relationship of severity of hyponatremia and adverse outcomes in children visiting the emergency department. *Front Pediatr*. 2024;12:1379727. doi:10.3389/fped.2024.1379727.
19. Basalely AM, Griffin R, Gist KM, Guillet R, Askenazi DJ, Charlton JR, et al. Association of early dysnatremia with mortality in the neonatal intensive care unit: results from the AWAKEN study. *J Perinatol*. 2022;42(10):1353-60. doi:10.1038/s41372-021-01260-x.
20. Mehta A, Fatima M, Yadav AK. Prevalence and risk factors of hyponatremia in hospitalized critically ill children: an observational study. *Sudan J Paediatr*. 2024;24(1):49-55. doi:10.24911/SJP.106-1672832695.
21. Al-Lamki Z, Farooqui MA, Ahmed S. Incidence and outcome of severe hyponatremia in children and young adults: a single institution experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2006;6(1):13-6.
22. Oto A, Erdoğan S, Boşnak M. The severity of hyponatremia worsens the outcome in pediatric intensive care patients. *Eur Res J*. 2023;9(5):1224-31. doi:10.18621/eurj.1342084.
23. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr*. 1982;35(5 Suppl):1169-75. doi:10.1093/ajcn/35.5.1169.
24. Rodieux F, Wilbaux M, van den Anker JN, Pfister M. Effect of kidney function on drug kinetics and dosing in neonates, infants, and children. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(12):1183-204. doi:10.1007/s40262-015-0298-7.
25. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol*. 2011;118(2):45-51. doi:10.1159/000322238.
26. Park SJ, Shin JI. Inflammation and hyponatremia: an underrecognized condition?. *Korean J Pediatr*. 2013;56(12):519-22. doi:10.3345/kjp.2013.56.12.519.
27. Tazi I, Nafl H, Elhoudzi J, Mahmal L, Harif M. Management of pediatric tumor lysis syndrome. *Arab J Nephrol Transplant*. 2011;4(3). doi:10.4314/ajnt.v4i3.71027.
28. Esteves GP, Mazzolani BC, Smaira FI, Mendes ES, de Oliveira GG, Roschel H, et al. Nutritional recommendations for patients undergoing prolonged glucocorticoid therapy. *Rheumatol Adv Pract*. 2022;6(2). doi:10.1093/rap/rkac029.
29. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, Grohè C, Santoni M, Morgese F, et al. Hyponatremia in cancer patients: time for a new approach. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;102:15-25. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.03.010.
30. Carandang F, Anglemyer A, Longhurst CA, Krishnan G, Alexander SR, Kahana M, et al. Association between maintenance fluid tonicity and hospital-acquired hyponatremia. *J Pediatr*. 2013;163(6):1646-51. doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.020.
31. Feld LG, Neuspiel DR, Foster BA, Leu MG, Garber MD, Austin K, et al. Clinical practice guideline: maintenance intravenous fluids in children. *Pediatrics*. 2018;142(6). doi:10.1542/peds.2018-3083.
32. Foster BA, Tom D, Hill V. Hypotonic versus isotonic fluids in hospitalized children: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2014;165(1):163-9.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.040.
33. McNab S, Ware RS, Neville KA, Choong K, Coulthard MG, Duke T, et al. Isotonic versus hypotonic solutions for maintenance intravenous fluid administration in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12). doi:10.1002/14651858.CD009457.pub2.
34. Duke T, Kinney S, Waters K. Hyponatraemia and seizures in oncology patients associated with hypotonic intravenous fluids. *J Paediatr Child Health*. 2005;41:685-6.
35. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(12):2605-14. doi:10.1111/bcp.13388.
36. Seetharam S, Thankamony P, Gopakumar KG, Krishna KMJ. Higher incidence of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion during induction chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia in Indian children. *Indian J Cancer*. 2019;56(4):320-4. doi:10.4103/ijc.IJC_737_18.

- 37- Lim YJ, Park EK, Koh HC, Lee YH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone as a leading cause of hyponatremia in children who underwent chemotherapy or stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):734-7. doi:10.1002/pbc.22442.
- 38- Janczar S, Zalewska-Szewczyk B, Mlynarski W. Severe hyponatremia in a single-center series of 84 homogeneously treated children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(2) . doi:10.1097/MPH.0000000000000758.
- 39- Bhattacharya S, Lathia T, Kantroo V, Kalra S, Dutta D. Anticancer medications and sodium dysmetabolism. *Eur Endocrinol*. 2020;16(2):122. doi:10.17925/ee.2020.16.2.122.
- 40- Kishimoto K, Kobayashi R, Sano H, Suzuki D, Yasuda K, Kobayashi K. Analysis of risk factors for hyponatremia during or following chemotherapy in children with cancer: a hospital-based, retrospective cohort study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38:443-8.
- 41- Salvador C, Salvador R, Willeit P, Kuntner C, Haid A, Müller T, et al. Hyponatremia during induction therapy in distinct pediatric oncological cohorts: a retrospective study. *Front Oncol*. 2021;11:708875. doi:10.3389/fonc.2021.708875.
- 42- Karapınar DY, Şahin A, Özen S. Hyponatremia in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Res*. 2020;7(2):139-45. doi:10.4274/jpr.galenos.2019.46547.
- 43- Sterns R. Formulas for fixing serum sodium: curb your enthusiasm. *Clin Kidney J*. 2016;9(4):527-9. doi:10.1093/ckj/sfw050.
- 44- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1). doi:10.1016/j.amjmed.2013.07.006.
- 45- Brown DH, Paloian NJ. Hypokalemia/Hyperkalemia and Hyponatremia/Hypernatremia. *Pediatr Rev*. 2023;44(7):349-62. doi:10.1542/pir.2021-005119.
- 46- Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med*. 2008;18(2):111-21. doi:10.1097/JSM.0b013e318168ff31.
- 47- DI Sant'agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*. 1953;12(5):549-63.
- 48- Sirota J, Berl T. Physiology of water balance and pathophysiology of hyponatremia. In: Berl T, editor. *Physiology and Pathophysiology of Water Balance*. New York: Springer; 2013. p. 23-49. doi:10.1007/978-1-4614-6645-1_2.
- 49- Bettinelli A, Longoni L, Tammara F, et al. Renal salt-wasting syndrome in children with intracranial disorders. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:733-9.
- 50- Yee AH, Burns JD, Wijedicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):339-52. doi:10.1016/j.nec.2009.10.011.
- 51- Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1967;42(5):790-806. doi:10.1016/0002-9343(67)90096-4.
- 52- Adrogué HJ, Madias NE. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2023;389(16):1499-509. doi:10.1056/NEJMc2210411.
- 53- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;352:1884-90.
- 54- Kopač M. Evaluation of hypervolemia in children. *J Pediatr Intensive Care*. 2021;10(1):4-13. doi:10.1055/s-0040-1714703.
- 55- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3). doi:10.1530/EJE-13-1020.
- 56- Halawa I, Andersson T, Tomson T. Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsia*. 2011;52(2):410-3. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02939.x.

- 57- Moritz ML, Ayus JC. Disorders of water metabolism in children: hyponatremia and hypernatremia. *Pediatr Rev.* 2002;23(11):371-80.
- 58- Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(4):641-9. doi:10.2215/CJN.10440917.
- 59- Moritz ML, Ayus JC. Preventing neurological complications from dysnatremias in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(12):1687-700. doi:10.1007/s00467-005-1933-6.
- 60- Johnson LK, Thompson C. Cerebral edema in pediatric hyponatremia: etiology and management. *Pediatr Nephrol.* 2023;38(2):311-9.
- 61- Sterns R. Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):55-65. doi:10.1056/nejmra1404489.
- 62- Pasantes-Morales H, Lezama RA, Ramos-Mandujano G, Tuz KL. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1). doi:10.1016/j.amjmed.2006.05.002.
- 63- Verbalis JG. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience.* 2010;168:862-70.
- 64- Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008;70(13):1023-9. doi:10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60.
- 65- Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:477-84.
- 66- Lee Y, Yoo K, Baek S, Kim Y, Kim H, Ryu J, et al. Korean Society of Nephrology 2022 recommendations on controversial issues in diagnosis and management of hyponatremia. *Korean J Intern Med.* 2022;37(6):1120-37. doi:10.3904/kjim.2022.174.
- 67- Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19(5):823-32.
- 68- Darrow DC, Pratt EL. Fluid therapy: relation to tissue composition and the expenditure of water and electrolyte. *J Am Med Assoc.* 1950;143:365–71.
- 69- Meyers RS. Pediatric fluid and electrolyte therapy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2009;14(4):204-11. doi:10.5863/1551-6776-14.4.204.
- 70- Nazarian LF, Berman JH. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics.* 1996;97(3):424-35.
- 71- Nazarian, LF. & Berman, JH. (1996). Practice parameter: The management of acute gastroenteritis n young children. *Pediatrics*, 97(3), 424-435.
- 72- Darrow DC. The retention of electrolyte during recovery from severe dehydration due to diarrhea. *J Pediatr.* 1946;28:515-40.
- 73- Santillanes G, Rose E. Evaluation and management of dehydration in children. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36(2):259-73. doi:10.1016/j.emc.2017.12.004.
- 74- Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AK. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context.* 2020;9:2019-8-275. doi:10.7573/dic.2019-8-275.
- 75- Li KD, Jones CP, Hakam N, et al. Haemorrhagic cystitis: a review of management strategies and emerging treatments. *BJU Int.* 2023;132(6):631-7. doi:10.1111/bju.16140.
- 76- Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-82. doi:10.1634/theoncologist.2015-0164.
- 77- Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4(6):889-901. doi:10.1517/14656566.4.6.889.
- 78- Heinz A, Eichholz T, Queudeville M, Hartmann U, Ott A, Heinzel O, et al. Introducing isotonic fluids into pediatric oncology. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021;39(4):357-64. doi:10.1080/08880018.2021.1996494.
- 79- Keane S, Butler E. A study of the effect of hypotonic hyper-hydration fluids on sodium balance in paediatric haematology/oncology patients receiving chemotherapy. *Arch Dis Child.* 2016;101(9) . doi:10.1136/archdischild-2016-311535.37.

- 80- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-31. doi:10.2337/dc09-9029.
- 81- Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, Gallieni M, Harris DC, Lok CE, et al. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2019;96(1):37-47. doi:10.1016/j.kint.2019.01.017.
- 82- Squires JE, Alonso EM, Ibrahim SH, Kasper V, Kehar M, Martinez M, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(1):138-58. doi:10.1097/MPG.0000000000003268.
- 83- Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV. Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis: a pictorial essay. *Radiographics*. 2016;36(3):675-87. doi:10.1148/rg.2016150097.
- 84- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2) . doi:10.1097/PCC.0000000000002198.
- 85- Cupit-Link M, Federico SM. Treatment of high-risk neuroblastoma with dinutuximab and chemotherapy administered in all cycles of induction. *Cancers*. 2023;15(18):4609. doi:10.3390/cancers15184609.
- 86- Borgia P, Piccolo G, Santangelo A, Chelleri C, Viglizzo G, Occella C, et al. Dermatologic effects of selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1: clinical challenges and therapeutic management. *J Clin Med*. 2024;13(6):1792. doi:10.3390/jcm13061792.
- 87- Tringale KR, Modlin LA, Sine K, Forlenza CJ, Cahlon O, Wolden SL. Vital organ sparing with proton therapy for pediatric Hodgkin lymphoma: toxicity and outcomes in 50 patients. *Radiother Oncol*. 2022;168:46-52. doi:10.1016/j.radonc.2022.01.016.
- 88- Moshayedi M, Salehifar E, Karami H, Hendouei N, Mousazadeh M, Alizadeh Haji S. Efficacy and safety of adding olanzapine to the standard preventive regimen for chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomized double-blind controlled trial. *Iran J Pharm Res*. 2021;20(1):318-26. doi:10.22037/ijpr.2019.112514.13803.
- 89- Cairo M, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127(1):3-11. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.
- 90- Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J*. 1973;4(5893):643-6. doi:10.1136/bmj.4.5893.643.
- 91- M. Schrappe, M. Campbell, L. Castillo, C. Riccheri, D. Janic, G. Kovacs, et al. ALL IC-BFM 2009: A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Final Version of Therapy Protocol, Germany (2009) Unpublished [protocol]
- 92- Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP, et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*. 2012;26(4):654-661. doi:10.1038/leu.2011.267
- 93- Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S., Lena M., & Uslenghi C.. combination chemotherapy of hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus mopp. *cancer* 1975;36(1):252-259. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197507\)36:13.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197507)36:13.0.co;2-7)
- 94- Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, et al. Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(10):2126-2131. doi:10.1200/JCO.1994.12.10.2126
- 95- Burkhardt B., Oschlies I., Klapper W., Zimmermann M., Woessmann W., Meinhardt A.et al.. non-hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent nhl patients treated according to pediatric nhl-bfm protocols. *Leukemia* 2010;25(1):153-160. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.245>
- 96- Turkish Pediatric Oncology Group. TPOG LHH Treatment Protocol 2022 [Unpublished protocol, Study in progress].
- 97- Turkish Pediatric Oncology Group. TPOG Neuroblastoma Treatment Protocol 2020 [Unpublished protocol, Study in progress].

- 98- Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, de Álava E, DuBois SG, Hards J, Hartmann W, Kovar H, Metzler M, et al. Ewing Sarcoma—Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(8):1685. <https://doi.org/10.3390/jcm10081685>
- 99- Pintaldi S, Zago A, Pizzolon C, Magni E, Cozzi G, Andrade S, et al. Children with mild hyponatremia at the emergency department are at higher risk of more severe infections and hospitalization. 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-2183856/v1.
- 100- Kaspas C, Govindu A. Clinico-etiological profile of hyponatremia among elderly patients admitted to a tertiary care hospital, Guntur. *Int J Contemp Med Res [IJCMR]*. 2020;7(2). doi:10.21276/ijcmr.2020.7.2.40.
- 101- Uduagbamen P, Sanusi M, Udom O, Salami O, Adebajo A, Alao O, et al. Pre-operative hyponatremia in a high dependency cardiovascular surgical center of a tertiary health facility in Nigeria: risk factors, prevalence, clinical correlates and treatment outcome. A retrospective cohort study. *Open J Intern Med*. 2020;10(03):288-301. doi:10.4236/ojim.2020.103030.
- 102- Jain A, Nandy P. Clinico-etiological profile of hyponatremia among elderly age group patients in a tertiary care hospital in Sikkim. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(3):988. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_32_19.
- 103- Başer S, Çakmak N, Gemcioğlu E. Do the etiology of hyponatremia and serum sodium levels affect the length of hospital stay in geriatric patients with hyponatremia?. *J Med Biochem*. 2022;41(1):40-6. doi:10.5937/jomb0-29914.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : E-10840098-202.3.02-3316
Konu : Etik Kurulu Kararı

03/06/2024

Sayın Emir Çağrı Kırız

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz 'Pediatrik Onkolojik Hastalarda Tedavi Sırasında Hiponatremi Sıklığı ve Etyolojik Faktörlere Göre Sınıflandırılması' isimli başvurunuz Etik Kurulumuzca değerlendirilerek uygun görülmüş olup Etik Kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 431F9F19X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Onkolojik Hastalarda Tedavi Sırasında Hiponatremi Sıklığı ve Etiyolojik Faktörlere Göre Sınıflandırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Emir Çağrı Kiraz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
Karar Bilgileri	Karar No: 551	Tarih: 22.05.2024		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 431F9F19X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyostatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 431F9F19X5 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

EK-2: Tez Çalışması Orijinallik Formu

PEDİATRİK ONKOLOJİK HASTALARDA TEDAVİ SIRASINDA HİPONATREMİ SIKLIĞI VE ETİYOLOJİK FAKTÖRLERE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

ORIGINALITY REPORT			
9%	8%	6%	0%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	2%	
2	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet Source	1%	
3	docplayer.biz.tr Internet Source	<1%	
4	turkpediatri.org.tr Internet Source	<1%	
5	www.solunum.org.tr Internet Source	<1%	
6	openaccess.inonu.edu.tr:8080 Internet Source	<1%	
7	pediatrigunleri2022.org Internet Source	<1%	
8	dergipark.org.tr Internet Source	<1%	
9	acikerisim.uludag.edu.tr Internet Source	<1%	