



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

**ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA ERKEN DÖNEM AKUT ORGAN
TOKSİSİTELERİ, BİYOKİMYASAL VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan TÜRKMEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



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

ÇOCUK ONKOLOJİ HASTALARINDA ERKEN DÖNEM AKUT ORGAN
TOKSİSİTELERİ, BİYOKİMYASAL VE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hasan TÜRKMEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Metin DEMİRKAYA

BURSA – 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
SUMMARY	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	42
BULGULAR	44
TARTIŞMA	88
SONUÇ	105
KAYNAKLAR	109
EKLER	134
TEŞEKKÜR	141
ÖZGEÇMİŞ	142

ÖZET

Kanser tüm dünyada yaygın bir sağlık problemidir ve her yıl 160,000'den fazla çocuk kanser tanısı almaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ajanlarının kullanımı sonrası prognoz dramatik olarak artış göstermiştir. Prognozdaki iyileşme, kemoterapi ile ilişkili mortalite ve morbiditeye neden olan akut toksisiteyi de beraberinde getirmiştir. Bu çalışmanın amacı, tedavinin akut evresinde, tümör ya da kemoterapi ile ilişkili organ toksisiteyi, biyokimyasal ve metabolik değişikliklerin değerlendirilmesidir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalında 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında, ayaktan ya da yatarak kemoterapi alan lenfoma ve solid tümörlü hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Başvurudaki ve kemoterapi başladıktan sonraki 1 aylık dönem de serum karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, glukoz, ürik asit, total bilirubin, albumin, GGT, ALP, elektrolitler, kan gazı sonuçları ve idrar analizi sonuçlarına hastaların tıbbi kayıtlarından ulaşıldı. Bu veriler yaş, cinsiyet, tanı, kanser evresi, organ tutulumu, kemoterapi rejimi ve ilaçları, radyoterapi ve cerrahiye göre karşılaştırıldı.

Toplam 305 hasta analiz edildi, ortalama başvuru yaşı 97 ay (8 yaş), erkek/kız oranı 1.5'ti. En sık görülen tanılar sırasıyla lenfomalar %27.6 (n=84) [Hodgkin lenfoma %14.1 (n=43), NHL %13.5 (n=41)], SSS ve spinal kanal tümörleri %12.5 (n=38), nöroblastom %11.8 (n=36) ve germ hücreli tümörler %10.8 (n=33) idi. Hastaların %14.1'inde (n=43) sadece böbrek tutulumu, %6.9'unda (n=21) sadece karaciğer tutulumu, %0.7'sinde (n=2) karaciğer ve böbreğin birlikte tutulumu vardı. Hastaların tümüne kemoterapi, %61.3'üne (n=187) cerrahi, %13.1'ine (n=40) radyoterapi uygulandı. En sık kullanılan antineoplastik ilaçlar bitki kökenli ajanlar (%91.1), antitümör antibiyotikler (%67.9) ve alkilleyici ajanlardı (%67.2).

Hastaların %59'unda (n=180) organ toksisitesi saptandı. Alkilleyici ajan, antimetabolit ve bitki kökenli ilaç kullanımı ve cerrahi uygulanmaması

hepatotoksisite için risk faktörleriydi. Nefrotoksisite için tek risk faktörü antimetabolit ilaç kullanımıydı.

Hipoglisemi %18.2 (n=35), hiperglisemi %24 (n=46), hiperürisemi %20.1 (n=59), hipoalbuminemi %39.5 (n=111), hiperbilirubinemi %26.6 (n=71), ALP düzeyinde artış %21.5 (n=23) ve GGT düzeyinde artış %38.5 (n=10) oranında saptandı.

Hastaların %87'sinde (n=267) en az bir elektrolit bozukluğu görüldü. En sık görülen elektrolit bozukluğu %56.7 (n=173) hastada görülen hiponatremiydi. En sık görülen asit-baz dengesi bozukluğu ise %31.6 (n=25) ile respiratuar alkalozdu. Çalışma döneminde 2 hasta kaybedildi.

Çocukluk çağı lenfoma ve solid tümörlerinde tedavinin ilk bir aylık döneminin değerlendirildiği bu çalışmada organ toksisitesi, biyokimyasal, elektrolit ve metabolik anormalliklerin oranının oldukça yüksek olduğu saptandı. Bu oranların yüksekliğinin tümör yükünün ve organ tutulumunun fazlalığı ve uygulanan kombine kemoterapilerin yoğunluğu ile ilişkili olduğu düşünüldü. Bu oranların yüksek olmasına rağmen, ilişkili mortalite gözlenmedi. Bu patolojilerin erken saptanması, yakın takibi ve buna yönelik tedavilerin multidisipliner yaklaşımla hemen uygulanması mortalite gözlenmeme nedeni olarak açıklandı.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, kemoterapi, akut toksisite

SUMMARY

Evaluation of Early Acute Organ Toxicity, Biochemical and Metabolic Changes in Pediatric Oncology Patients

Cancer is a major health problem worldwide and more than 160,000 children are diagnosed with cancer every year. The prognosis of childhood cancer has improved dramatically with the introduction of chemotherapy for the treatment of childhood cancer. The improvement in prognosis also brought with acute toxicities causing morbidity and mortality associated with chemotherapy. The aim of this study was to evaluate organ toxicity, biochemical and metabolic changes associated with tumor or chemotherapy in the acute phase of treatment.

The data of patients who received chemotherapy either at rest or on admission at Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology in 01.01.2010-31.12.2015 were evaluated retrospectively. Serum liver and kidney function tests, glucose, uric acid, total bilirubin, GGT, ALP, electrolytes, blood gas results and urinalysis results at admission and within the first month after starting chemotherapy obtained from medical records. The data are compared with, age, sex, diagnose, cancer stage, organ involvement of malignancy, chemotherapy regimen and drugs, radiotherapy and surgery.

A total of 305 patients were analyzed, the mean age was 97 months (8 years), the male/female ratio was 1.5. The most common diagnoses was lymphomas 27.6% (n=84) [Hodgkin lymphoma 14.1% (n=43), NHL 13.5% (n=41)], CNS and intraspinal neoplasms 12.5% (n=38), neuroblastoma 11.8% (n=36) and germ cell tumors 10.8% (n=33), respectively. There were only kidney involvement in 14.1% of patients (n = 43), only hepatic involvement in 6.9% (n = 21) and liver and kidney involvement in 0.7% (n = 2). Chemotherapy was applied to all of the patients, 61.3% (n = 187) surgery and 13.1% (n = 40) of radiotherapy. The most frequently used antineoplastic drugs were plant products (91.1%), antitumor antibiotics (67.9%) and alkylating agents (67.2%).

Organ toxicity was seen in 59% of (n=180) patients. Use of alkylating agents, antimetabolites and other group chemotherapy and not to have surgery were risk factors for hepatotoxicity. Use of antimetabolites was the only risk factor for nephrotoxicity.

Hypoglycemia was seen 18.2% (n=35), hyperglycemia was 24% (n=46), hyperuricemia was 20.1% (n=59), hypoalbuminemia was 39.5% (n=111), hyperbilirubinemia was 26.6% (n=71), elevation of ALP was 21.5% (n=23) and elevation of GGT was seen 38.5% (n=10) .

Two hundred and sixty seven patients (87% of all) had at least one electrolyte disturbance. Hyponatremia was the most frequent electrolyte abnormality observed in 173 patients (56.7%). Respiratory alkalosis was the most frequent acid-base disorder seen in 25 patients (31.6%). Two patients died during study period.

In this study, which assessed the first month of treatment for childhood lymphoma and solid tumors, the rate of organ toxicity, biochemical, electrolyte and metabolic abnormalities was found to be quite high. It was thought that the high rates were associated with an increase in tumor burden and organ involvement and the intensity of combined chemotherapy administered. Although these rates were high, no associated mortality was observed. Early detection of these pathologies, close follow-up and immediate treatment with the multidisciplinary approach to treatment were described as the reason for the absence of mortality.

Key words: Childhood cancer, chemotherapy, acute toxicity

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, değişik organlarda hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından oluşan, klinik görünümü, tedavisi ve yaklaşımı birbirinden farklı olan bir hastalıklar grubudur. Kanser, dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Dünyada her yıl 160,000'den fazla çocuk kanser tanısı almaktadır (1). Amerika kanser istatistikleri 2017 verilerine göre 14 yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sırada olup, 10,270 çocuğun kanser tanısı alması ve 1,190 çocuğun kanser nedeniyle ölmesi beklenmektedir (2). Türkiye İstatistik Kurumu 2002 verilerine göre, 1-14 yaş grubundaki çocukların en sık ölüm nedeni enfeksiyon hastalıkları olup %25 oranında birinci sırada yer alırken, kardiyak nedenler %20.8 ile ikinci, kazalar ise %13.9 ile üçüncü sıklıkta gözlenen ölüm nedenleridir. Kanser ölüm nedenleri arasında %7.1 sıklıkla dördüncü sırada yer almaktadır (3). TÜİK 2016 yılında güncellenen verilerde de benzer ölüm oranları devam etmektedir (4). ABD 2015 verilerine göre ise 1-4 yaş arasında kanserler 4. sıradayken, 5-9 yaş arasında 2. sırada, 10-14 yaşta 2. sırada ve 15-24 yaş arasında 4. sıradadır (5). Çocukluk çağı kanserleri, erişkin çağı kanserlere oranla daha nadir görülmekle birlikte; tedavi başarısının artmasıyla çocuklardaki sağ kalım ve beklenen yaşam süreleri uzamaktadır. Başarılı kemoterapi uygulamaları sayesinde sağ kalım oranlarında dramatik artış elde edilmiştir. 1960'lı yıllarda %28 olan 5 yıllık sağ kalım oranı, 2000'li yılların başına doğru %80'e ulaşmıştır (6).

Tablo-1: Türkiye’de 2016’da Yaş Grubuna Göre Seçilmiş Ölüm Nedenleri (4)

Ölüm nedeni	Ölüm sayısı	2016	
		Yaş grubu	
		0 - 14	15 - 24
Toplam	408 782	19 684	5 180
Dolaşım sistemi hastalıkları	162 876	525	383
İyi huylu ve kötü huylu tümörler	80 577	696	627
Solunum sistemi hastalıkları	48 532	740	274
Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	20 330	446	77
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	19 923	1 109	450
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	18 136	1 469	2 614
Diğer	58 408	14 699	755

Tablo-2: 2015’te ABD’de Yaşa Göre En Sık Ölüm Nedenleri (5)

1-4 yaş	5-9 yaş
1- Kazalar	1- Kazalar
2- Konjenital anomaliler	2- Kanser
3- Cinayet	3- Konjenital anomaliler
4- Kanser	4- Cinayet
10-14 yaş	15-24 yaş
1- Kazalar	1- Kazalar
2- Kanser	2- İntihar
3- İntihar	3- Cinayet
4- Cinayet	4- Kanser

Farklı etki mekanizmalarına sahip olan antineoplastik ilaçlar, kanser tedavisinde tek ilaç ya da kombine olarak kullanılıp hücrelerin biyokimyasal sürecini değiştirerek doğrudan ya da dolaylı olarak hücrelerin çoğalmasını engeller. Bu ilaçlar aynı zamanda bir taraftan kemik iliği, mukoza, saç gibi hızlı çoğalan hücreleri de etkileyerek kanama, yorgunluk, enfeksiyon, mukozit, saç dökülmesi gibi yan etkilere sebep olurken diğer taraftan karaciğer, böbrek, kalp, solunum sistemi, sinir sistemi hücrelerini etkileyerek organ toksisitesine neden olabilirler. Kemoterapi yan etki ve toksisitelerinin sıklığı bireyden bireye

farklılık göstermekle birlikte bu etkilerin kontrol altına alınamaması hastaların tedaviyi terk etmesine, tedavi dozunun azaltılmasına ya da tedavinin sonlandırılmasına neden olabilir. Ayrıca tümörün direk etkisi, metastazlar, paraneoplastik sendromlar ve tümör lizis sendromu gibi mekanizmalarla da organ toksisitesi oluşabilir. Etiyolojideki nedenlerin bilinmesi, tedaviyi yönlendirmede önemlidir. Örneğin karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk bir hastada neden tümör infiltrasyonu ise kemoterapinin hemen uygulanması ve tümör invazyonunun azaltılması hedefdir. Eğer kemoterapi sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozulduysa buna neden olan ilaçlarda doz azaltımı veya değişimi düşünülmelidir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji polikliniği ve kliniğine başvuran, 2010-2015 yılları arasındaki altı yıllık dönemde merkezimizde ayaktan ya da yatırılarak kemoterapi alan lenfoma ve solid tümörlü çocukların, tedavinin akut döneminde tümörle ve kemoterapi ile ilişkili olarak görülen organ toksisiteleri, biyokimyasal ve metabolik anormallikleri değerlendirilecektir.

GENEL BİLGİLER

1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Dünyada her yıl 10 milyon yeni kanser vakası görülmekte, bunların %2'sini çocukluk çağı kanserleri oluşturmaktadır. Tüm kanser ölümlerinin %5.5'ini çocukluk çağı kanserleri oluşturur (7). Amerika'da 2017 yılında 14 yaş altındaki 10.270 çocuğun kanser tanısı alması ve 1.190 çocuğun kanser nedeniyle ölmesi beklenmektedir (2). 2017 yılı kanser istatistiklerine göre, ABD'de 14 yaş altında lösemiler çocukluk çağı kanserlerinde %29 oranında ilk sırada görülürken, SSS tümörleri %26 oranında görülüp 2. sırada, lenfomalar ve retiküloendotelyal sinir tümörleri ise %11 oranında görülüp 3. Sırada yer almaktadır (2). 15-19 yaş grubunda ise lenfomalar %21 oranında olup 1. sırada görülürken, SSS ve diğer sinir tümörleri %17, lösemiler %14, germ hücreli ve gonadal tümörler %12, tiroid karsinomları %11, malign melanomlar ise %5 oranında görülmektedir (2). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2014 verilerine göre lösemiler %29.5 oranında tüm çocukluk çağı kanserlerinin en sık nedeni iken, lenfomalar %18.1 ile 2. sırada, SSS tümörleri ise %12.4 oranı ile 3. sırada görülmektedir (8).

Uluslararası Çocuk Kanserleri Sınıflamasına (ICCC) göre çocukluk çağı kanserleri 12 ana gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama ilk kez 1996'da yapılmış olup, 2005'te üçüncü kez revize edilmiştir (9).

Uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflaması (ICCC-3, 2005).

1-Lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar

a) Lenfoid lösemiler

b) Akut myeloid lösemiler

c) Kronik myeloproliferatif hastalıklar

d) Myelodisplastik sendrom ve diğer myeloproliferatif hastalıklar

e) Sınıflandırılmamış ve diğer lösemiler

2- Lenfomalar ve retiküloendotelyal neoplaziler

a) Hodgkin lenfomalar

- b) Non Hodgkin lenfomalar (burkit lenfoma hariç)
- c) Burkit lenfoma
- d) Çeşitli lenforetiküler neoplazmlar
- e) Diğer lenfomalar
- 3- SSS ve diğer beyin ve spinal kanal tümörleri
 - a) Ependimomalar ve koroid pleksus tümörleri
 - b) Astrositomalar
 - c) Kafa içi ve spinal kanal yerleşimli embriyonel tümörler
 - d) Diğer gliomlar
- 4- Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
 - a) Nöroblastom ve ganglionöroblastomlar
 - b) Diğer periferik sinir hücreli tümörleri
- 5- Retinoblastoma
- 6- Böbrek tümörleri
 - a) Nefroblastom ve diğer non-epitelyal böbrek tümörleri
 - b) Renal karsinomlar
 - c) Sınıflandırılmamış malign böbrek tümörleri
- 7- Karaciğer tümörleri
 - a) Hepatoblastom
 - b) Hepatik karsinomlar
 - c) Sınıflandırılmamış malign karaciğer tümörleri
- 8- Malign kemik tümörleri
 - a) Osteosarkomlar
 - b) Kondrosarkomlar
 - c) Ewing ve diğer kemik ilişkili sarkomlar
 - e) Kemiğin diğer çeşitli malign tümörleri
 - f) Sınıflandırılmamış malign kemik tümörleri
- 9- Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları
 - a) Rabdomyosarkomlar
 - b) Fibrosarkomlar, periferik sinir kılıfı tümörleri, ve diğer fibröz neoplazmlar
 - c) Kaposi sarkomu

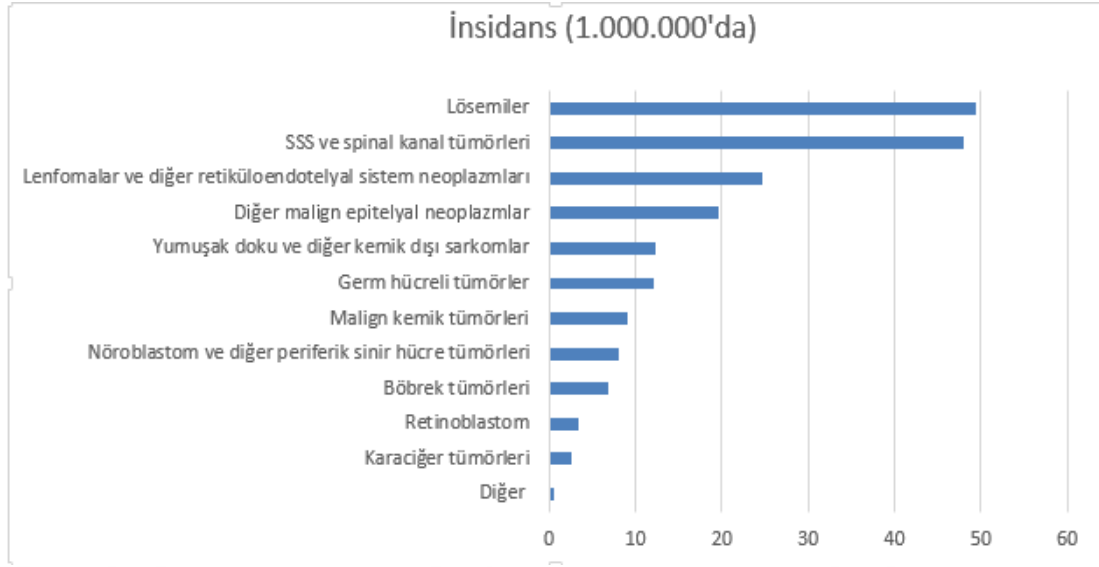
- d) Çeşitli yumuşak doku tümörleri
 - e) Sınıflandırılmamış yumuşak doku tümörleri
- 10- Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplazileri
- a) Kafa içi ve spinal yerleşimli germ hücreli tümörler
 - b) Malign kafa dışı ve gonad dışı germ hücreli tümörler
 - c) Malign gonadal germ hücreli tümörler
 - d) Gonadal karsinomlar
 - e) Diğer gonadal tümörler ve sınıflandırılmamış gonadal tümörler
- 11- Diğer malign epitelyal neoplazmlar ve malign melanom
- a) Adenokortikal karsinomlar
 - b) Tiroid karsinomlar
 - c) Nazofarenks karsinomları
 - d) Malign melanomlar
 - e) Deri karsinomları
 - f) Diğer karsinomlar ve sınıflandırılmamış karsinomlar
- 12- Diğer sınıflanmamış malign neoplaziler
- a) Diğer malign karsinomlar
 - b) Diğer sınıflandırılmamış karsinomlar

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) kanser kayıtlarına göre ülkemizde çocukluk çağında en sık sırasıyla lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörleri görülmektedir (8). Tablo 3'te 2009-2014 yılına ait çocukluk çağı kanserlerinin yıllara göre ortalama yaş ve cinsiyete göre dağılımı görülmekte olup, bu süre zarfında tanı alan 10,023 vakanın tanıda ortalama yaşı 6.33 olarak bulunmuştur (8). Kanser vakalarının yaş grubuna göre dağılımı, 0-4 yaş %41.76; 5-9 yaş %24.7 ;10-14 yaş %23.23 ; 15-19 yaş %10.26; >19 yaş %0.05 olarak bulunmuştur (8).

Tablo-3: 2009-2014 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağındaki kanserlerin yıllara göre ortalanca yaş ve cinsiyete göre dağılımı (8)

Tümör Tipi	Vaka sayısı	Ortanca yaş	Erkek/Kız	%
1- Lösemi	2966	5,5	1690/1276 = 1,32	29,5
2- Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplaziler	1817	9,3	1240/572 = 2,16	18,1
3- SSS ve spinal tümörler	1248	7	673/574 = 1,17	12,4
4- Sempatik sinir sistemi tümörleri	805	2,4	431/374 = 1,15	8
5- Yumuşak doku sarkomları	673	6,9	411/262 = 1,56	6,7
6- Malign kemik tümörleri	628	12,3	347/281 = 1,23	6,2
7- Böbrek tümörleri	507	3,4	236/270 = 0,87	5,4
8- Germ hücreli tümörler, trofoblastik ve diğer gonadal neoplaziler	594	6,7	208/381 = 0,54	4,7
9- Karsinomlar ve diğer malign epitelyal neoplaziler	284	13,2	134/150 = 0,89	2,7
10- Retinoblastom	305	1,3	172/134 = 1,28	3,0
11- Karaciğer tümörleri	158	1,7	92/66 = 1,39	1,5
12- Diğer sınıflandırılmamış malign neoplaziler	37	5,8	14/23 = 0,6	0,3
13- Toplam	10023	6,3	5648/4363 = 1,32	100

ABD The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) National Cancer Institute ICC 2010-2014 verilerine göre çocukluk çağı kanserlerinde lösemiler milyonda 49.5 oranında en sık görülen neden iken, SSS tümörleri milyonda 48 ile ikinci ve lenfomalar milyonda 24.7 oranında 3. en sık nedendir (Şekil-1). Yaş grubuna göre değerlendirildiğinde ise 0-14 yaş grubunda en sık görülen kanser grubu lösemilerken, 15-19 yaş grubunda SSS ve spinal kanal tümörleri 1. sırada, diğer malign epitelyal tümörler 2. sırada ve lenfomalar 3. sırada yer almaktadır (Tablo-4)(10).



Şekil-1: SEER-ICCC sınıflamasına göre 2010-2014 kanser insidansları (10)

Tablo-4: SEER 2010-2014 verilerine göre yaş grubuna göre çocukluk çağı kanser insidansı (milyonda) (10)

ICCC grubu	0-14 yaş	0-19 yaş	<1 yaş	1-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15-19 yaş
1-Lösemiler (MDS dahil)	54,2	49,5	51,3	93,4	44,3	34,8	35,6
2-Lenfomalar ve retiküloendotelial neoplaziler	16,4	24,7	-	8,4	15,9	25,6	49,4
3-SSS ve spinal kord tümörleri	45,5	48,0	41,9	50,0	45,0	43,1	55,5
4-Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler	10,6	8,1	50,9	21,4	3,8	1,4	0,9
5-Retinoblastom	4,4	3,3	29,9	8,8	-	-	-
6-Böbrek tümörleri	8,3	6,8	13,8	19,7	5,7	1,3	2,2
7-Karaciğer tümörleri	3,2	2,6	13,1	6,7	0,8	1,0	0,9
8-Malign kemik tümörleri	7,5	9,0	-	2,0	6,2	14,3	13,6
9-Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları	11,1	12,3	16,1	11,4	8,7	12,4	15,9
10-Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplazileri	5,8	12,2	20,5	3,5	3,2	7,3	31,5
11-Diğer malign epitelyal neoplazmlar ve malign melanom	8,0	19,7	-	1,8	4,7	17,1	54,4
12-Diğer sınıflanmamış malign neoplaziler	0,5	0,6	-	-	-	-	0,7
13-ICCC tarafından sınıflanılmayanlar	0,3	0,4	-	-	-	-	-

Siegel ve ark'nın (2) yaptığı çalışmaya göre, ABD'de 1975'ten beri toplam kanser insidansı yılda %0.6 oranında azalmakla birlikte bu oran son birkaç yılda sabitlenmiştir. Buna karşın, 0-19 yaş grubu bireylerde 1970'te 100,000'de 6.5 olan ölüm oranı, 2014 yılında 100,000'de 2.2'ye kadar gerilemiştir (2). Yine tüm kanserler baz alındığında çocuklarda 1970'lerin ortalarında %58 olan 5 yıllık yaşam oranı, 2006-2012 yılları arasında %83'e çıkmış, adölesanlarda ise bu oran %68'den %84'e çıkmıştır (2). Tablo-5'te ABD'de 2006-2012 yılları arasındaki beklenen 5 yıllık yaşam oranları görülmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) kayıtlarına göre ise tüm kanserler baz alındığında 2002-2008 yılları arasında %65 olan 5 yıllık yaşam oranı, 2009-2014 yılları arasında %68'e yükselmiştir (8).

Tablo-5: ABD' de 2006-2012 yılları arasında kanser türüne göre 5 yıllık yaşam oranları (%) (2)

ICCC grupları	0-14 yaş	15-19 yaş
Tüm gruplar	83,0	83,9
Lenfoblastik lösemi	90,2	74,7
Akut miyelositer lösemi	64,2	59,7
Hodgkin lenfoma	97,7	96,4
Hodgkin dışı lenfoma	90,7	86,0
SSS neoplazmları	72,6	79,1
Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler	79,7	74,2 *
Retinoblastoma	95,3	**
Böbrek tümörleri	90,6	68,1 *
Karaciğer tümörleri	77,1	47,4 *
Osteosarkom	69,5	63,4
Ewing sarkomu ve ilişkili kemik sarkomları	78,7	59,2
Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomlar	74,0	69,1
Rabdomiyosarkom	69,6	48,9
Germ hücreli ve gonadal tümörler	93,3	91,9
Tiroid karsinomu	99,7	99,7
Malign melanom	93,7	94,0

* Standart sapma %5-10 ** Retinoblastom tanılı olgu sayısı 15-19 yaş arasında 25 vakadan az olduğundan oran hesaplanamadı

Avrupa'da 35 ülke ve 142 merkezin katıldığı ACCIS (European Automated Childhood Cancer Information System) 2003 verilerine göre 0-19 yaş grubunda lösemiler milyonda 37.3 oranında ilk sırada, SSS tümörleri milyonda 29.5 ile ikinci ve lenfomalar 21 oranında üçüncü sıklıkla görülmüştür (11). Tüm Avrupa'da 5 yıllık yaşam oranı %63 olup ülke bazında ele alındığında Almanya'da %74, İsviçre'de %71, Fransa, İzlanda ve İrlanda'da %70 olarak izlenmiştir (11).

Avusturalya'da Youlden ve ark'nın (12) 13.537 hasta ile yaptıkları çalışmada lösemiler %32, SSS tümörleri %21, lenfomalar ise %10.5 sıklıkta görülmüş olup 5 yıllık sağ kalım oranı %82 olarak bulunmuştur.

2. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Belirti ve Bulguları

Çocukluk çağı kanserlerinde belirti ve bulguların çoğu kez non-spesifik olması ve daha sık görülen diğer hastalıkları taklit etmesi nedeniyle erken tanı olanağı oldukça kısıtlanmaktadır (Tablo-6)(13). Kanserin türüne, yerleştiği doku ve organlara göre çok özgül belirtiler ile ortaya çıkabildiği gibi, genel pediatri pratiğinde yaygın görülen semptom ve bulgulara da rastlanılabilir. Yakınma ve fizik muayene bulgularının ısrar eder nitelikte ve uzun süreli olması, neoplastik hastaları akla getirmelidir.

2.1. Ateş

Çocukluk çağı kanserlerinin pek çok türünde kanserin kendisine ya da eşlik eden enfeksiyona bağlı ateş görülmekle birlikte, tek başına görülmesi nadir olup genelde beraberinde ağrı, kitle, kilo kaybı, solukluk gibi belirtiler eşlik eder. Nedeni bilinmeyen ateşin etiyolojisinde %10 oranında maligniteler yer almaktadır (13,14). Pizzo ve ark.'nın (15) uzamış ateşli 100 çocukla yaptıkları çalışmada 6 çocuk malignite tanısı almıştır. Nedeni bilinmeyen ateşi olan hastada malignite araştırılması için başlangıç tetkikleri olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, laktat dehidrogenaz ve ürik asit çalışılması, ileri tetkik olarak göğüs röntgenogramı, karın ultrasonografisi ve kemik iliği incelemesi gerekebilir (13).

Tablo-6: Olağan çocukluk çağı hastalıklarını taklit eden kanser belirti ve bulguları (13)

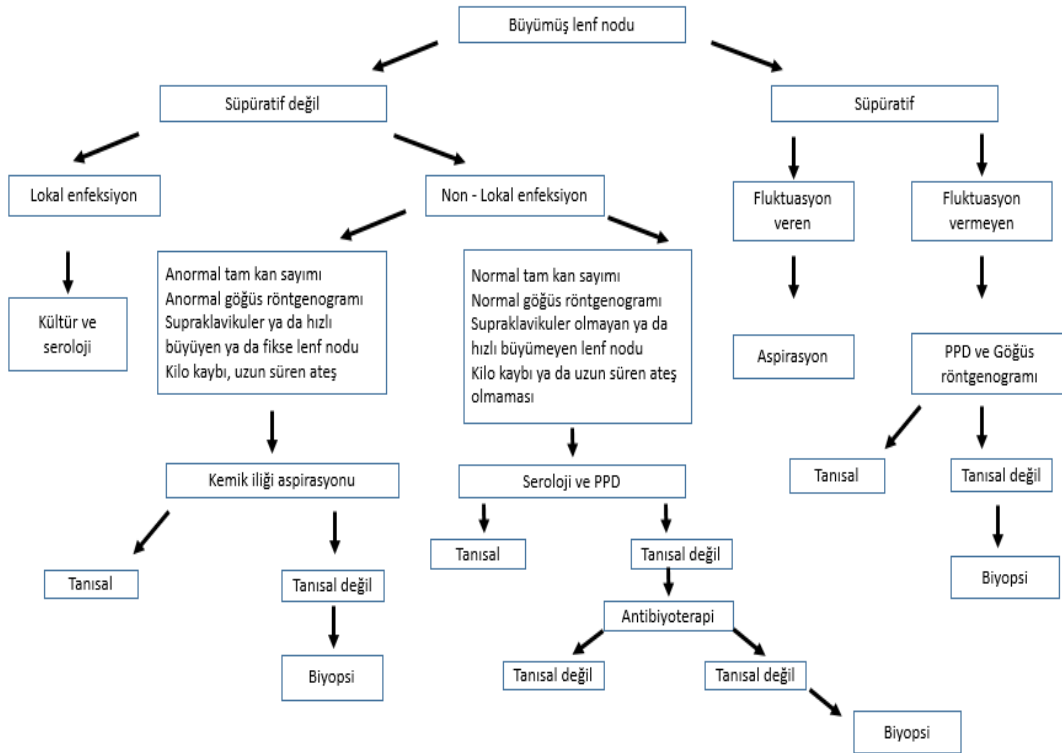
Semptom/Bulgu	Olası Malignite
Yaygın halsizlik, ateş, lenfadenopati	Lenfoma, lösemi, EWS, NBL
Baş ve boyun	
Başağrısı, bulantı, kusma	Beyin tümörü, lösemi
Febril nöbet	Beyin tümörü
Kulak ağrısı	YDS
Rinit	YDS
Epistaksis	Lösemi
Farenjit	YDS
Lenfadenopati	NBL, YDS, tiroid, lenfoma, lösemi
Toraks	
Ekstratorasik	
Yumuşak doku kitlesi	YDS, PNET
Kemik kitlesi	EWS, NBL
İntratorasik	
Lenfadenopati	Lenfoma, lösemi
Abdomen	
Eksternal: yumuşak doku	YDS, PNET
İnternal: diyare, bulantı, kusma, hepatomegali ve/veya splenomegali	NBL, lenfoma, karaciğer tümörü, lösemi
Genitoüriner	
Hematüri	Wilms' tümör, YDS
İşemede zorluk	Prostat ya da mesane YDS
Vajinit	YDS
Peritestiküler kitle	YDS
Kas-iskelet	
Yumuşak doku kitlesi	RMS, diğer YDS, PNET
Kemik kitlesi/ağrısı	Osteosarkom, EWS, NHL, NBL, lösemi

EWS, Ewing sarkomu; NBL, nöroblastom; YDS, yumuşak doku sarkomu (rabdomiyosarkom dahil); PNET, primitif nöroektodermal tümör; RMS, rabdomiyosarkom; NHL, non-Hodgkin lenfoma

2.2. Lenfadenopati

Lenfadenopati, lenf bezlerinin boyut ve yapısının bozulmasına verilen addır ve çocuklarda hastaneye başvurunun en sık sebeplerindendir. Lenfadenopati etiyojisinde kanser dışı nedenler daha sık görülmesine karşın, büyümüş periferik lenf nodu olan bir çocuğu değerlendirirken özellikle lenfoma ve diğer maligniteler akılda bulundurulmalıdır. Hastaneye başvuran 5 yaş üstü sağlıklı veya hasta görünümlü çocukların %50'sinde lenfadenopati saptanmıştır (16). Sağlıklı çocuklarda servikal, aksiller ve inguinal bölgede lenf bezleri palpe edilebilir. Genel olarak lenf bezi boyutlarının servikal ve aksiller bölgede 1 cm üzerinde, inguinal bölgede 1.5 cm üzerinde ve epitroklea bölgede 0.5 cm üzerinde olması büyümüş olarak kabul edilir (17). Supraklavikuler lenf bezinin palpe edilmesi ise daima patolojik olarak kabul edilmelidir. Anamnezde hastanın yaşı, lenfadenopatinin süresi, eşlik eden

ateş, eklem veya kemik ağrısı, kilo kaybı, gece terlemesi, kaşıntı, nefes darlığı gibi sistemik belirtiler, son bir ay içinde geçirilen enfeksiyonlar, yolculuk, aşı, hayvan temas öyküsü, ailede kalıtsal hastalık, tüberküloz varlığı sorgulanmalıdır. Etiyolojiye yönelik birinci basamak tetkikleri arasında tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, PPD, laktat dehidrogenaz, ürik asit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, göğüs röntgenogramı, kültür ve viral seroloji yer almalıdır (Şekil-2). Tanı ve izlemede lenf noduna yönelik ultrasonografik inceleme gerekli değildir. Enfeksiyon düşündürmeyen sert, hareketsiz, ağrısız, 2.5 cm'den büyük veya supraklaviküler yerleşimli lenf nodu olan; kilo kaybı, yüksek inatçı ateş, gece terlemesi, inatçı öksürük, ortopne, kemik ağrısı, kanama, organomegali gibi sistemik bulguların eşlik ettiği; kan sayımı, periferik yayma, akciğer grafisinin normal olmadığı hastalar kemik iliği incelemesi ve lenf nodu biyopsisi açısından onkoloji ile birlikte değerlendirilmelidir (18,19).



Şekil-2: Büyümüş lenf nodu ile gelen hastaya yaklaşım (13)

2.3. Torakal Kitleler

Intratorasik kitlelerin neredeyse tamamı mediasten kaynaklı olup, bunun istisnaları akciğer ve interlober fissürlerden köken alan plöropulmoner blastomlar, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler ve rabdomiyosarkomlardır (20). Mediasten ön, orta ve arka olmak üzere üç bölüme ayrılır. Kitlenin yeri, tümör tanısı ile ilgili bize ipucu verir. Ön mediastende timüs, kalp, perikardın ön yaprağı ve lenf nodları; orta mediastende lenf nodları, büyük damarlar ve trake; arka mediastende ise inen aorta, özefagus ve sempatik zincir yer alır. Mediastinal kitleler sıklıkla malign özellikte olup bir çalışmada bu oran %72 olarak bulunmuştur (21). Mediastinal kitleler solunum sistemi, damarsal yapılar ya da diğer toraks içi yapılara bası semptomları ile kendini gösterebileceği gibi, asemptomatik olup göğüs röntgenogramında tesadüfen de saptanabilirler. Lenfomalar, timus orijinli kitleler, teratomlar, anjiyomlar, lipomlar ve tiroid tümörleri ön mediastende yerleşirler. Bu bölgenin kanserlerinden T-hücreli lenfomalar ve T-hücreli lösemiler, toraks içindeki yapılara basıya ya da plevral effüzyona bağlı semptomlarla kendini gösterebilirler. Vena cava süperior sendromu ve venöz oklüzyona bağlı olarak yüz ve boyunda ödem ve pleatöre, hava yolu basısına bağlı wheezing ve dispne, özefagus basısına bağlı disfaji ve serebral venöz dönüşün azalmasına bağlı intrakranial basınç artışı bulguları görülebilir. Hem tamponada yol açan perikardiyal effüzyonun varlığı, hem de kitlenin bası etkisine bağlı kardiyak çıkım yolu obstrüksiyonu sonucu kalp yetersizliği bulguları görülebilir. Bunlar acil müdahale edilmesi gereken semptomlardır. Orta mediasten kitleleri genellikle malign olup nodal başlangıçlıdır ancak tüberküloz, histoplazmoz gibi enfeksiyonlar, perikardiyal kistler, bronkojenik kistler, karın içi büyük kitleler de bu lokalizasyona yerleşebilir. Hodgkin lenfoma sıklıkla orta mediastende görülür. Diyaframın altından köken alan; nöroblastom, rabdomiyosarkom ve germ hücreli tümörler gibi malign tümörlerin metastazları da bu bölgede görülebilir.

Arka mediasten kitleleri genellikle nörojenik kaynaklı olup nöroblastom ya da benign tümörler olan ganglionörom ve nörofibromlar buraya yerleşirler (13). Mediasten kitlelerinin yerleşimi Tablo-7'de verilmiştir (22).

Tablo-7: Mediasten kitlelerinin lokalizasyona göre dağılımı (22)

<u>Ön Mediasten</u>	<u>Orta Mediasten</u>	<u>Arka Mediasten</u>
<u>Solid Lezyon</u> Normal timüs Timüs hiperplazisi Timoma Timüs karsinomu Lenfoma Teratom	<u>Vasküler Lezyon</u> 1) Çift aortik ark 2) Sağ arkus aorta (aberran sol subklavian arterle birlikte) 3) Sol arkus aorta (aberran sağ subklavian arterle birlikte) 4) Pulmoner arteriyel sling 5) Vena kava superior duplikasyonu	<u>Sempatik Gangliyon Tümörleri</u> Nöroblastom Ganglionöroblastom Ganglionöroma
<u>Kistik Lezyon</u> Timik kist Lenfatik malformasyon	<u>Non Vasküler Lezyon</u> 1) Konjenital barsak duplikasyon kistleri 2) Lenfadenopatiler a) Neoplazm Primer (lenfoma vb.) Metastaz b) Enfeksiyonlar	<u>Sinir Kılıfı Tümörleri</u> Schwannoma Nörofibroma Malign periferik sinir kılıfı tümörü
<u>Yağ Lezyonu</u> Lipoma Timolipoma		

2.4. Ağrı

Çocukluk çağı kanserlerinin ortak bulgusu olan ağrı, kanser hücrelerinin sinir, kemik periostu, parietal periton veya plevra gibi yapıları infiltrate etmesi sonucu oluşur ve genelde uzun sürelidir (23). Miser ve ark.'nın (24) yaptığı bir çalışmada hastaların yarısından çoğunda ağrı başlangıç semptomu olup, hastaların üçte birinde ise tek semptom olduğu görülmüştür. Hastaların çoğu ağrısı, gece uykudan uyandıracak kadar şiddetli olarak tariflemişlerdir.

2.4.1. Kemik ve Eklem Ağrısı

Kemik ağrısı sıklıkla kemiğin primer neoplazmları (osteosarkom, Ewing sarkoma, langerhans hücreli histiositoz) ve lösemilere bağlıdır (23). Osteosarkom sıklıkla diz bölgesi ve omuz eklemine yakın tübüler kemiklerin metafizinden köken alır. Ewing tümörleri ise tübüler kemiklerin diafizini tutar, ancak yassı kemikler de (vertebra, kosta, skapula, kalvarium ve pelvis kemikleri) tutulabilir. Kafatası kemiklerinde şişlik ve ağrı birlikteliği, çocuklarda Non-Hodgkin Lenfoma, nöroblastom, sarkomlar, retinoblastom ve histiositozu düşündürmelidir. Başlangıç döneminde ağrı, travma ya da büyüme ağrısı

olarak değerlendirilebilir ve tanı alması gecikebilir (25). Bazı yumuşak doku tümörlerinde çevredeki periost infiltrasyonuna bağlı kemik ağrısı görülebilir ve dikkatli klinik muayene gerekmektedir (13). Yaygın kemik ağrısı, özellikle akut lösemiler ve kemiğe metastaz yapan nöroblastom ve Ewing sarkom gibi malignitelerde görülebilir. Jonnson ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada, ALL hastalarında tanı anında kas ve iskelet sistemi semptomları %40 oranında bulunmuştur. Kas ve iskelet sistemi ağrıları ile çocuklar genelde romatolog ve ortopedistlere refere edilerek artrit ya da septik artrit, osteomyelit tanısı almaktadır ve tanı gecikmesine yol açabilmektedir. Kanser ağrısında, romatolojik hastalıklara göre ağrı şiddeti inflamasyon bulguları ile uyumsuz, sabah katılığı enderdir. Ağrı gece artar, uykudan uyandırır ve sistemik bulgular fazladır. Ağrıya gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomların eşlik etmesi maligniteyi akla getirmelidir (27).

2.5. Kafa İçi Kitleler

Kafatasının rijit yapısından kaynaklanan anatomik kısıtlılık nedeniyle kafa içi kitlelerin erken bulgu vermeleri ve erken tanı almaları beklenir ancak yapılan çalışmalar beyin tümörü olan hastaların oldukça geç tanı aldıklarını göstermiştir (28,29). Flores ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada, semptomların başlangıcından itibaren ilk 1 ayda tanı konulma oranı, Wilms tümürlü hastalarda %84, ALL tanılı hastalarda %80 iken SSS tümörlerinde sadece %38 olarak bulunmuştur. Tanıda gecikme süresi supratentoryal tümörlerde, infratentoryal tümörlere göre daha uzundur.

Çocukluklarda beyin tümörleri genellikle özgül olmayan semptom ve bulgularla seyredir. Kitlenin direkt beyin ve spinal korda basısına bağlı seviye veren bulgulardan, beyin omurilik sıvısının dolaşımının bozulmasına bağlı hidrosefaliye kadar değişkenlik gösterebilir. Kronik ya da tekrarlayan başağrıları, kusma, görme problemleri, okul performansında bozulma ve davranış değişiklikleri, süt çocuğunda baş çevresinde büyüme gibi genel semptomların yanında hemiparezi, kraniyal sinir felci, nöbetler, ataksi ve görme alanı bozuklukları gibi spesifik semptomlar da görülebilir (13).

Baş ağrısı çocuk ve adölesanlarda yaygın görülen bir semptomdur. Beyin tümörlerinde tek başına baş ağrısı nadir olup, Rossi ve Vassela'nın (31)

yaptığı çalışmada, beyin tümörü olan hastaların %94'ünde başağrısına nörolojik bulguların da eşlik ettiği saptanmıştır. Ayrıca ağrının gece uykudan uyandıracak şiddette ve sabah uyanınca daha fazla olması, kusmanın eşlik etmesi, başağrısı sıklığının giderek artması gibi eşlik eden semptomların da beyin tümörü tanısını desteklediği görülmüştür.

2.6. Karın İçi Kitleler

Karında palpe edilebilen kitle, çocuklarda malign solid tümörlerin en sık bulgularındandır. Bir çok iyi huylu oluşum da karında kitle bulgusuyla kendini gösterse de, bütün kitlelerin erken tanısının konulması açısından dikkatli değerlendirilmesi gereklidir. Tanıda hastanın yaşı, öyküsü, eşlik eden semptomları ve fiziksel bulgular önemlidir. Yenidoğan döneminde saptanan bir kitle, daha çok genitoüriner ya da gastrointestinal sistemin konjenital anomalilerinden kaynaklanır ve genelde iyi prognozludur. 1 ile 5 yaş arasında ise Wilms tümörü ve nöroblastom gibi malign tümörlerin pik yaptığı görülmüştür. Daha büyük çocuklar ve adölesanlarda Non-Hodgkin Lenfoma ön plandadır. Burkitt lenfoma hızlı büyüyen ve karın ağrısına neden olan gastrointestinal ve genitoüriner sistemde bası semptomları veya tümör lizele yol açan büyük abdominal kitle şeklinde görülebildiği gibi, ileoçekal bölgeye yerleşip invajinasyona yol açan daha küçük kitle ile şeklinde de kendini gösterebilir (32,33). Ateş, kilo kaybı, ağrı, gece terlemesi gibi semptomların eşlik etmesi daha çok maligniteyi düşündürse de, batın içi kitleler genelde asemptomatik olup aileler tarafından farkedilen karında ele gelen kitle yakınması ile hastaneye başvururlar.

Fizik muayene ile kitlenin yerleşim yerini saptamak ayırıcı tanı açısından önemlidir. Tablo-8'de karın içi yerleşimine göre sık görülen kitleler verilmiştir (13).

Tablo-8: Anatomik bölgeye göre sık görülen benign ve malign kitleler (13)

Bölge	Malign	Benign
Üst abdomen	Wilms tümörü	Hidronefroz
	Nöroblastom	Multikistik/polikistik böbrek
	Lösemi/Lenfoma	Renal ven trombozu
	Hepatoblastom/HCC	Mezoblastik nefroma
	Germ hücreli tümörler	Adrenal hemoraji
	Sarkomlar	Pilor stenozu
		Splenomegali
Orta abdomen		Koledok kisti
		Depo hastalıkları
	Hodgkin dışı lenfoma	İntestinal duplikasyon
	Nöroblastom/PNET	Mezenterik kist
	Germ hücreli tümörler	Lenfoid hiperplazi
	Sarkomlar	Apendiks absesi
Alt abdomen ve pelvis		Fekal materyal/mekonyum
		<i>Ascaris</i>
	Over tümörleri	Mesane obstrüksiyonu
	Germ hücreli tümörler	Over kisti
	Sarkomlar	Hidrometrokolpos
		Anterior meningomiyelozel
	Gebelik	
	Pelvik inflamatuvar hastalık	

HCC, hepatosellüler karsinom; PNET, primitif nöroektodermal tümör

2.7. Diğer Bulgular

2.7.1. Tam Kan Sayımı Anormallikleri

2.7.1.1. Sitopeni

Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı sitopeni, akut lösemilerin ana bulgusudur. Çok az hastada tanı anında tam kan sayımı normaldir. Akut lösemi tanısı alan hastalarda %90'a varan oranda anemi, trombositopeni ya da her ikisi birden görülür (13). Lökosit sayısı ise değişkenlik gösterir. Yapılan bir çalışmada prekürsör B hücreli ALL tanısı alan hastaların dörtte birinde lökosit sayısı $5000/\text{mm}^3$ değerinin altında saptanmıştır (34). AML tanısı alan hastaların üçte biri ise tanıda lökopeniktir (35). Pansitopenisi olan veya üç hücre serisinden ikisinde azalma olan hastalara kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılması gerekmektedir. Ayrıca altta bir böbrek hastalığı, hemolitik anemi tanısı, geçici eritroblastopeni tanısı, persistan normokrom normositer

anemi yoksa, tek hücre serisinde azalma olan hastalardan da kemik iliği örneği alınması düşünülmelidir.

İzole trombositopeni ile gelen hastalar genelde idiyopatik trombositopenik pupura (İTP) tanısı almaktadır. Öykü uygunsa, organomegali eşlik etmiyorsa, periferik yaymada tek anormallik trombositopeni ise, kemik iliği aspirasyonu yapılmadan intravenöz immunglobulin, steroid ya da anti-RhD başlanabilir (36).

Tek başına lökopeni, birçok viral enfeksiyon ve konjenital nötropenilerde görüldüğü gibi, kemik ağrısı ve organomegali eşlik ediyorsa lösemi de düşünülmelidir (37). Nöroblastom, Ewing sarkomu, Hodgkin lenfoma, Hodgkin-dışı lenfoma ve rabdomyosarkom gibi kemik iliği metastazı yapabilen tümörlerde de lökopeni ve trombositopeni görülebilir (38).

2.7.1.2. Lökositoz ve Trombositoz

Akut lösemi tanısı alan hastaların yarısında lökosit sayısı 20.000/mm³ değerinin üzerindedir (13). Bu hastalarda kan sayımında çeşitli oranlarda blastlar görülmesi, enfeksiyona bağlı lökomoid reaksiyondan ayırımında önemlidir. Trombositozun ayırıcı tanısına ise sıklıkla enfeksiyonlar, daha az oranda inflamatuvar ve neoplastik hastalıklar girer. Özellikle kronik miyelositer lösemi, hepatoblastom ve nöroblastomda oldukça sık görülür (39,40).

Sitopeni ve/veya trombositozu olan bir hastada sitopeniyi açıklayacak bariz bir sebep yoksa, periferik yaymada blast ya da lökoeritroblastik değişiklikler varsa, hepatosplenomegali, açıklanamayan lenfadenopati ya da ön mediasten kitlesi eşlik ediyorsa kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi endikedir (13).

2.7.2. Göz Bulguları

Orbital/oküler, santral sinir sistemi kaynaklı veya metastatik tümörlerde göz bulguları saptanabilir. Yeni başlayan nistagmus, çift görme, kırma kusuruna bağlanamayan bulanık görme, görme alanında daralma, lökokori, proptozis, yeni başlayan şaşılık, periorbital kitle veya ekimoz, opsoklonus, Horner sendromu, aniridi, papilödem, optik atrofi saptanan çocuklar tümör açısından değerlendirilmelidir (13,41).

2.7.3. Endokrin Bulgular

Diabetes insipidus, büyümede duraklama, erken/geç puberte gibi endokrin sistemi ilgilendiren belirti ve bulguların etyolojisinde merkezi sinir sistemi, adrenal bez ya da gonadların primer ya da metastatik tümörleri yer alabilir. Bu bulguları olan hastalar, endokrinoloji ve onkoloji ile birlikte değerlendirilmelidir (41-43).

2.7.4. Kanama

Kanama çoğunlukla trombositopeniye bağlı olup en sık akut lösemilerde, daha az sıklıkla kemik iliği infiltrasyonu yapan diğer malignitelerde görülür. Burun ve diğer mukozalardan kanama, deride peteşi, purpura, ekimoz görülebilir. Çocukluk çağında gastrointestinal sistem ve akciğer kanserleri nispeten nadir görüldüğünden hematemez, hematokezya, hemoptizi ve melena gibi durumlarda ön planda malignite dışı hastalıklar düşünülmelidir (23). Ancak bu semptomların aksine hematüri, Wilms tümörü ya da mesane rabdomiyosarkomunun habercisi olabilir. Trombositopeninin derecesine göre kıyasla aşırı kanayan hastalar yaygın damar içi pıhtılaşma açısından değerlendirilmeli, bu hastaların intrakraniyal kanamaya oldukça yatkın oldukları unutulmamalıdır (44). Nöroblastom gibi solid tümörler de eğer büyük ve nekrotik özellikte ya da enfekte ise yaygın damar içi pıhtılaşmaya yol açabilirler. Ayrıca Wilms tümörü, Ewing sarkom ve lenfomaların da edinilmiş von Willebrand hastalığı ile birlikte seyredildiği bilinmektedir (45,46).

2.7.5. Deri Bulguları

Deride neoplastik hastalıkların belirti ve bulgularını görmek mümkündür. Uzun süre iyileşmeyen pişikler, egzemalar, makülopapüler döküntüler, nodüller Langerhans hücreli histiositozun bulgusu olabilir (23). Koyu renkli deri lezyonlarında melanom düşünülmelidir. Ayrıca lösemiler ve bazı Non-Hodgkin lenfomalar da deri tutulumuyla gelebilirler.

2.7.6. Nöroblastom Tanılı Hastalarda Görülebilecek Semptomlar

2.7.6.1. Direkt Tümörle İlişkili Olmayan Semptom ve Bulgular

- Kronik diyare (47)

- Polimiyoklonus-opsoklonus (48)
- Parçalanmış eritrositler (49)
- Büyüme gelişme geriliği (50)
- Cushing sendromu (51)

2.7.6.2. Direk Tümörle İlişkili Semptom ve Bulgular

- Horner sendromu (52)
- Süperior vena cava sendromu (53)
- Hidrosefali (54)
- Meningeal irritasyon (55)
- Kavernöz ya da lateral sinüs trombozu (54)
- Körlük (56)
- Subkutan nodüller (56)
- Lökomoid reaksiyon (57)
- Myastenia gravis (58)
- Heterokromi (59)

2.7.7. Diğer Kanselerde Görülebilecek Semptomlar

2.7.7.1. Akut Lenfoblastik Lösemi

- Hiperkalsemi (60)
- Siklik nötropeni (61)
- Eozinofili (62)
- Pulmoner nodüller (63)
- Lupus eritematozus (64)
- Romatoid artrit (65)
- Virüs ilişkili hemofagositik sendrom (66)
- Kemik iliği nekrozu (67)
- Deri nodülleri (68)
- Perikardiyal effüzyon (69)
- Aplastik anemi (70)
- Hipoglisemi (71)
- Bilateral renal kitle (72)
- Vertebralarda çökme (73)
- Solid tümörler (74)

2.7.7.2. Akut Miyeloid Lösemi

- Miyelofibrozis (75)
- Mediastinal kitle (76)
- Klitorizm (77)
- Over kitlesi (78)
- Perikardit (79)
- Kloroma (80)
- Kemik kırıkları (81)

2.7.7.3. Hodgkin ya da Non-Hodgkin Lenfoma

- Nefrotik sendrom (82)
- Kaşıntı (83)
- Akut disotonomi (84)
- Dermatomiyozit (85)
- Pontin miyelinozis (86)

2.7.7.4. Germ Hücreli Tümör

- Parinaud sendromu (87)

2.7.7.5. Timoma

- Miyastenia gravis (88)

2.7.7.6. Santral Sinir Sistemi Tümörü

- Diensefalik sendrom (89,90)

2.7.7.7. Wilms Tümörü

- Hipoglisemi (91)
- Uterin kitle (92)
- İnférieur vena cava trombozu (93)
- Anemi (94)

2.7.7.8. Hepatom/Hepatosellüler Karsinom

- Eritrositoz (95)
- Trombositoz (96)

2.7.7.9. Ewing Sarkomu

- Süperior vena cava sendromu (97)

- İnflamatuar sendrom (98)
- Septik artrit (99)

2.7.7.10. Rabdoid Tümör

- Perikardiyal effüzyon (100)

2.7.7.11. Rabdomiyosarkom

- Pulmoner bronşial kist (101)
- Kardiyak kitle (102)
- Lösemi (103)

2.7.7.12. Kronik Miyeloid Lösemi

- Priapizm (104)

Özetle çocukluk çağı kanserleri, tüm sistemleri ilgilendiren ve çocukluk çağının sık karşılaşılan hastalıklarında görülebilen belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Dikkatli bir anamnez ve ayrıntılı fizik muayene sonrası kanser şüphesi varsa ileri tetkik için çocuk onkolojisine yönlendirmek, tanının erken konulması için önemlidir.

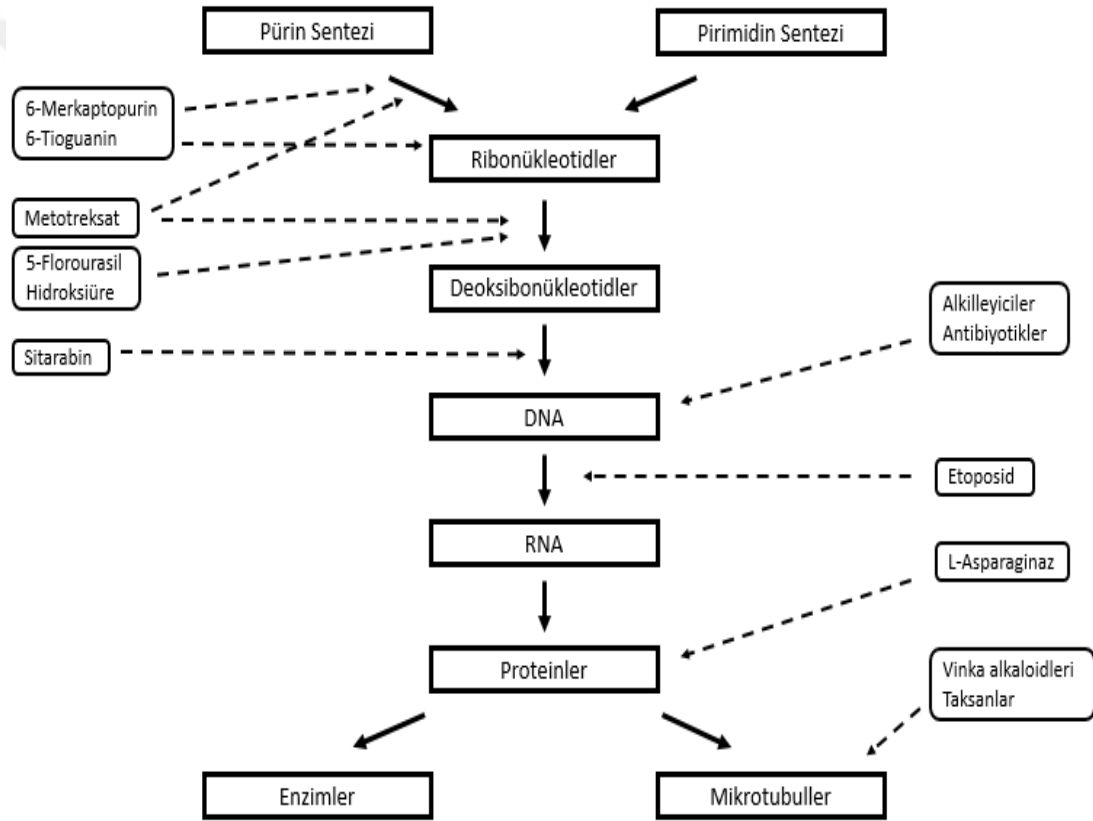
3. Kemoterapötik İlaçlar ve Toksisiteleri

Kemoterapi; özellikle çoğalan hücrelere karşı, tercihen seçici ölüm sağlayan, sentetik, doğal, biyolojik ya da hormonal ajanlarla yapılan tedavi şeklinde tanımlanabilir. Kemoterapinin ilk kez 1950'li yılların başında lösemili çocuklara uygulanması ile çocukluk çağı kanserlerinin prognozunda dramatik iyileşme izlenmiştir (105). Önceden yalnızca cerrahi ya da radyoterapi uygulanırken; kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin birlikte uygulandığı multimodalite yaklaşımı benimsenmiştir.

İlaçların antineoplastik etki gösterebilmeleri için ya hücre bölünmesini durdurmaları ya da apoptozu indükleyerek hücre ölümüne yol açmaları gerekir. Kemoterapötik ilaçlar, hücre siklusunun belli evrelerinde araya girerek sitotoksik etkiyi sağlar (Şekil-3). Hücre siklusu 5 evrede incelenir (106).

1. G 0 Evresi: Hücre bölünmesi sonrası dinlenme evresidir.

2. G 1 Evresi: Mitojenlerin ve büyüme faktörlerinin sonucu hücre, bölünme için gerekli olan RNA ve proteinleri üretmeye başlar. Bu evreden S evresine geçiş kanser hücreleri için kontrol noktası olup buradaki duraklama hücreyi apoptoza götürür.
3. S Evresi: DNA sentezi evresidir. Birçok kemoterapi ilacı bu evrede etkisini gösterir.
4. G 2 Evresi: DNA replikasyonunun kontrol edildiği evredir. Hatalı olan hücreler apoptoza gider.
5. M Evresi: Bölünmenin gerçekleştiği mitoz evresidir.



Şekil-3: Antineoplastik ilaçların etki yolları (106)

Kanser hücreleri ile normal hücrelerin hücre döngüleri benzer olup, aradaki fark neoplastik hücrelerde proliferasyonu engelleyen ve apoptozu indükleyen mekanizmaların çalışmamasıdır. Kanser kemoterapisinin başlıca prensipleri; ilaç direncini azaltmak için çoklu ilaç rejimlerinin kullanımı (kombinasyon kemoterapisi), metastatik hastalık gelişmeden önce kemoterapi

uygulanması (adjuvan kemoterapi) ve tolere edilen maksimum dozda ilaç uygulanmasıdır (yoğun kemoterapi) (107). Kemoterapi dozu planlanırken çocuklar ve erişkinler arasındaki fizyolojik değişikliklerin ilacın vücuttaki dağılımını önemli ölçüde etkileyeceği göz önünde bulundurulur. İlacın emilimi, plazma proteinlerine ya da dokulara bağlanma oranı, karaciğer ve böbrek gibi ekskresyonun yapıldığı organların fonksiyonel maturasyonu, erişkin hastalara göre sistemik etkide değişikliklere yol açabilir (108,109). Özellikle antineoplastik ilacın eliminasyon yolunu bilmek, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu olan hastalarda doz ayarlamak açısından önemlidir (110,111).

Kemoterapinin sitotoksik etkisine duyarlı olan hücreler daha çok kemik iliği elemanları ya da mukoza hücreleri gibi aktif bölünen hücrelerdir. Çoğu konvansiyonel kemoterapi ajanı, tümör hücrelerini non-selektif olarak öldürmekte, diğer ilaçlara göre terapötik indeksleri dar olan bu ajanlar tedavi dozunda bile ciddi toksisitelere yol açabilmektedirler. Crist ve ark.'nın (112) yaptıkları çalışmada rabdomiyosarkom nedeniyle kemoterapi alan hastaların %78'inde ağır veya hayati tehdit edici toksisite izlenmiştir. Çoğu antineoplastik ilaç miyelosupresyon, bulantı ve kusma, alopesi, oral ve intestinal mukozit, karaciğer fonksiyon bozuklukları, allerjik deri reaksiyonları, ilacın ekstrevasiyonuna bağlı lokalize cilt altı ülserleri gibi akut toksisitelere yol açar. Bu etkiler ilaç uygulandıktan saatler hatta haftalar sonra başlayabilir ve genelde geri dönüşümlüdür. Ayrıca birçok ilacın da organ ya da doku spesifik toksisite yaptığı bilinmektedir. Antrasiklinlerin kardiyotoksisite, siklofosamid ve ifosfamidin hemorajik sistit, vinkristin, sisplatin ve paklitakselin periferik nöropati, sisplatin ve ifosfamidin nefrotoksisite, sisplatinin ototoksisite ve L-asparaginaz'ın koagülopati yapması bunlara örnektir (107). Bu etkilerin çoğu kümülatif doza bağlı olup geç dönemde ortaya çıkar ve bazıları geri dönüşümsüzdür. İlaçların farmakolojik özelliklerinin yanı sıra uygulama sırasında ilacın hazırlanması, korunması, stabilitesi ve uygulama süresi ve şekli etkisi ve toksisitesi üzerinde rol oynamaktadır. Toksisitenin sıklığı ve ciddiyeti, optimum ilaç kombinasyonunu ve dozunu belirlemede önemli faktörlerdendir. Onkoloğa düşen en önemli görev, akut ya da uzun dönem

toksositeye maruz kalan hastaya gerekli destek tedavisinin verilmesi, böylece kemoterapinin daha tolere edilebilir hale getirilmesidir.

3.1. Pediatrik Malignitelerde Kullanılan Kemoterapötik İlaçlar

Hücre döngüsü ve kanserin biyolojik ve genetik kökeninin daha iyi anlaşılır olması, yeni tedavi rejimlerinin kullanımının önünü açmıştır. Klasik tedavi ajanlarının yanında, farklı etki mekanizmalarına sahip olan yeni ilaçların da sayıca artması, farklı sınıflandırma önerilerini beraberinde getirmiştir (106).

3.1.1. Alkilleyici Ajanlar

Çocukluk kanserlerinde kullanımı yaygın olan bu ilaçlar önemli hücre içi makromoleküllere alkil grubu ekleyerek DNA hasarı oluşturup apoptozu indüklerler (113-115). Doz ve tümör hücre öldürme potansiyeli arasında doğru orantı olması, bu ilaçların yüksek dozda kullanımının önünü açmıştır. Alkilleyici ilaçların en belirgin toksisitesi miyelosupresyon olup, yüksek dozlarda bulantı ve kusma, allerjik ya da kutanöz reaksiyonlar, alopesi, nörolojik ya da gastrointestinal sistem toksisitelerine yol açabilirler (107). Bu grup ilaçlarla ilgili bir diğer endişe de üreme fonksiyonunu kalıcı olarak bozan testis atrofisi gibi uzun dönem toksisitelerdir. Ayrıca azotlu hardallar ve nitrozüre grubu ilaçların pulmoner fibrozis, nefrotoksisite, sisplatin ve ifosfamid gibi ilaçların da kalıcı böbrek hasarı yapabileceği unutulmamalıdır (116,117). Bu ilaçlar aynı zamanda karsinojenik, teratojenik ve mutajeniktir (118,119).

3.1.1.1. Azotlu Hardallar

3.1.1.1.1. Mekloretilamin

Mekloretilamin, çocukluk çağı kanserlerinde etkisi gösterilen ilk ilaçlardan olup, bifonksiyonel alkilleyicilere iyi bir örnektir. Geçmişte vinkristin, prednizon ve prokarbazin ile kombine edilerek (MOPP) Hodgkin hastalığı tedavisinde kullanılmış olsa da günümüzde yerini başka kemoterapi rejimleri almıştır (120). Mekloretilamin esas olarak karaciğerde metabolize olup, klirensinde böbrek ekskresyonunun rolü yoktur (121). Alkilleyicilerin bilinen toksisitelerine ek olarak diyare, diyare ve lakrimasyona yol açan

antikolinergik etkiler, ekstremitelere bağlı sklerozan tromboflebit ve yüksek dozlarda nörotoksisite görülebilir (122).

3.1.1.1.2. Oksazafosforinler

Siklofosfamid ve ifosfamid, ön ilaç yapısında olup karaciğerde mikrozomal oksidasyona uğradıktan sonra aktif metabolitleri alkilleyici özellik gösterirler (123,124). Siklofosfamid en geniş spektrumlu antineoplastik ilaçlardan olup lenfoma, sarkomlar, nöroblastom gibi solid tümörlerde, lösemide ve malign olmayan ancak kemik iliği ya da periferik kök hücre nakli planlanan hastalarda nakil öncesi immünsüpresif olarak kullanılmaktadır (107). İfosfamid tek başına ya da etoposid ile kombine edilerek sarkomlar, lenfoma, Wilms tümörü, germ hücreli tümörler ve nöroblastomun tedavisinde kullanılmaktadır (125-127). Karaciğerde metabolize olan bu ilaçların atılımı böbrek yoluyla olur. Renal fonksiyon bozukluğunda nörotoksisiteye yol açabilen ifosfamid için doz ayarlaması gerekirken, siklofosfamid için bu konuda yeterli kanıt yoktur (110,128). Her iki ilaç da diyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir (128,129). Miyelosüpresyon, alopesi, bulantı ve kusma gibi etkilerinin yanı sıra oksazafosforinlerin spesifik toksisitesi, hemorajik sistittir. Mesane epitelisi hasarının derecesine göre semptomlar, sık idrara çıkma ve hafif dizüriden makroskopik hematüriye kadar değişebilir (107). Agressif hidrasyon, mesanenin sık boşaltılması, mesane irrigasyonu ve mesane uygulanması ile sistitin derecesi hafifletilebilir. Bu ilaçlar aynı zamanda nefrotoksiktirler. Siklofosfamid direkt renal tübülleri etkileyip su retansiyonuna neden olurken, ifosfamid ise proksimal tübül hasarı yaparak glukozüri, fosfatüri ve aminoasidüri ile seyreden Fanconi sendromuna neden olur (107,130). Bu grup ilaçların diğer toksisiteleri arasında nörotoksisite, geçici karaciğer disfonksiyonu, kardiyomyopati, aritmiler ve interstisyel pnömonitis sayılabilir (131-134).

3.1.1.1.3. Melfalan

Erişkin kanserlerinde yaygın kullanılan bu ajanın çocuklarda kullanımı kısıtlıdır. Standart dozlarda rabdomiyosarkomlara etkili olduğu bilinmektedir (135). Başlıca yan etkileri miyelosüpresyon, pulmoner fibrozis, sekonder

lösemi olup yüksek doz melfalan uygulanan hastalarda gastrointestinal toksisite bulguları (mukozit, özefajit, diyare) izlenmiştir (113,136,137).

3.1.1.2. Nitrozüreler

Çocukluk çağı kanserlerinde en sık kullanılanları lomustin ve karmustindir. Yağda çözünen alkilleyici olmaları ve santral sinir sistemine geçişlerinin iyi olması nedeniyle özellikle beyin tümörlerde ve lenfomalarda kullanılırlar. Karaciğerde metabolize olurlar (138). Bulantı, kusma gibi etkilerinin yanında, geç dönemde ve kümülatif etkiye bağlı olan kemik iliği hipoplazisi, renal atrofi ve pulmoner toksisite başlıca toksik etkileridir (139-141). Ayrıca yüksek doz karmustin kullanımı sonrası hipotansiyon, yüzde kızarıklık, taşikardi ve konfüzyon bildirilmiştir (142).

3.1.1.3. Busülfan

Kronik miyeloid lösemi tedavisinde ve siklofosfamidle beraber kemik iliği nakli öncesi hazırlık aşamasında kullanılmaktadır (143). Ana yan etkisi miyelosupresyon iken gastrointestinal sistem toksisitesi, diffüz interstisyel akciğer fibrozisi, bronkopulmoner displazi, hepatik veno-oklüzif hastalık, konvülsiyon ve kızlarda over yetmezliğine yol açabilir (144-147).

3.1.1.4. Klasik Olmayan Alkilleyici Ajanlar

3.1.1.4.1. Platin Bileşenleri

Sisplatin, oksaliplatin ve karboplatin gibi ağır metal bileşenleri, DNA'nın yapısına platin ekleyerek tıpkı alkilleyiciler gibi sitotoksisite oluştururlar (107). Sisplatin özellikle testis tümörlerinin tedavisinde kullanılırken nöroblastom, Wilms tümörü, osteosarkom, beyin tümörleri ve diğer germ hücreli tümörlere de etkilidir (148-151). Karboplatin beyin tümörleri, nöroblastom, sarkomlar ve germ hücreli tümörlere etkilidir (152). Oksaliplatin gerek tek başına, gerekse etoposid ile kombine edilerek kullanıldığında, çocuklarda bazı santral sinir sistemi tümörlerinde olumlu sonuçlar alınmıştır (153). Platin grubu ilaçların atılımı böbrek yoluyla olduğundan renal disfonksiyon durumunda doz ayarlanması gerekir. Sisplatin hafif miyelosupresyon, ağır ve kalıcı nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite;

karboplatin hematolojik (trombositopeni) ve yüksek dozlarda sisplatindekine benzeyen yan etkiler; oksaliplatin ise nörotoksisite, trombositopeni ve nötropeni ile kendini gösterir (107). Daha çok azotemi ve elektrolit anormallikleri (özellikle hipomagnezemi) şeklinde kendini gösteren nefrotoksisitenin, glomerüler filtrasyonda azalmanın yanı sıra proksimal, distal ve toplayıcı tübül hasarına bağlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (154). Sisplatinin ayrıca bulantı ve kusma, Raynaud fenomeni ve hipersensitivite gibi etkilerin yanında kümülatif doza bağlı periferik sensöriyel nöropati, Lhermitte bulgusu, nöbet, ensefalopati ve geri dönüşümsüz işitme kaybı gibi etkileri görülebilir (155-158).

3.1.1.4.2. Dakarbazin

Bir pürin biyosentez inhibitörü olarak geliştirilen ancak etkisini antimetabolitler gibi göstermeyen dakarbazin bir ön ilaçtır (159). Karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından aktif metaboliti olan metiltriazenil imidazol karboksimid'e (MTIC) dönüştürülür ve DNA'nın belli bölgelerine metil grubu bağlayarak etki eder (160). Bulantı, kusma, hafif miyelosupresyon, flu benzeri sendrom, halsizlik, ateş, kas ağrıları, hafif karaciğer disfonksiyonu, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve nadiren veno-oklüzif hastalık, hepatik ven trombozu gibi istenmeyen etkiler bildirilmiştir (161).

3.1.1.4.3. Temozolamid

Dakarbazin gibi temozolamid de bir ön ilaçtır ve metilleyici olarak etki eder ancak aktif metabolite dönüşmesi için karaciğerde metabolize olmasına gerek yoktur (107). Sadece oral yolla kullanılır. Kan-beyin bariyerini iyi geçer ve çocuklarda primer olarak beyin tümörlerinde kullanılmaktadır (162). Miyelosüpresyon, bulantı, kusma, baş ağrısı, yorgunluk, kabızlık ve serum transaminaz yüksekliği başlıca toksisiteleridir (163).

3.1.1.4.4. Prokarbazin

Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) olan ancak antitümör etkisi keşfedilen prokarbazin, diğer metilleyici ajanlar gibi ön ilaçtır ve karaciğerde aktif formuna dönüştüğü düşünülmektedir (164). Atılımı böbrek yoluyla olur.

Güncel kullanım alanları Hodgkin hastalığı ve beyin tümörleridir (165,166). MAO inhibitörü etkisi sebebiyle tiramin içeren gıdalar aşırı yendiğinde (muz, peynir, şarap gibi) hipertansif krizler görülebilir (107). Başlıca toksisiteyi bulantı, kusma, miyelosüpresyon ve yüksek doza bağlı nörotoksisite bulgularıdır (167). Uzun dönemde ise azospermi, ovaryen yetmezlik, teratojenik ve karsinojenik yan etkiler görülebilir (159).

3.1.2. Antimetabolitler

DNA ve RNA sentezindeki ara maddelerin ya da kofaktörlerin analogu olan bu ilaçlar, nükleik asit sentezini bloke eder ya da bozuk ürün oluşumuna neden olurlar (107). DNA sentezine etki ettiklerinden hücre döngüsünün S fazına özgüdürler ve sonuç olarak DNA sentezleyen hücrelerde sitotoksik etki en fazla olur. Böylece bu ilaçlar devamlı infüzyon ya da kronik günlük uygulama şeklinde verilerek daha çok tümör hücresinin ilaca maruz kalması sağlanır.

3.1.2.1. Metotreksat

Çocukluk çağında en yaygın kullanılan antimetabolit olup ALL, Non-Hodgkin lenfoma, osteosarkom ve histiyositozların tedavisinde etkilidir (107). Folik asit analogu olup dihidrofolat redüktaz (DHPR) enzimini inhibe eder, böylece folat aktif formuna dönüşemediğinden pürin yapımı ve DNA sentezi inhibe olur (168). 300 mg/m² dozunun üzerinde uygulandığında ciddi toksisiteyi engellemek için tedaviye lökovorin eklenmeli, uygun hidrasyon sağlanmalı, asidik idrarda metotreksatın çökmesini engellemek için idrar alkalizasyonu yapılmalı ayrıca idrar çıkışı, serum kreatinin düzeyi ve metotreksat konsantrasyonu yakın takip edilmelidir (107). Metotreksat glomerüler filtrasyon, tubuler reabsorbsiyon ve sekresyona uğrayarak böbrekler yoluyla vücuttan atılır (169). Renal fonksiyon bozukluğu durumunda metotreksat maruziyeti ve toksisitesi uzayacağından, kreatinin klirensi normalin %50-75'inin altında olan hastalara yüksek doz metotreksat tedavisi uygulanmamalıdır (107). Karaciğer disfonksiyonu metotreksatın klirensini anlamlı derecede etkilemez ancak karaciğer fonksiyon testleri bozulmuş bir hastada ek hasara yol açmamak için doz ayarlanmasında yarar vardır.

Metotreksatın başlıca toksisiteleri, ilacı uyguladıktan 5-14 gün sonra ortaya çıkan miyelosüpresyon ve orointestinal mukozit olup plazma ilaç konsantrasyonu ve maruz kalma süresi ile ilişkilidir (170). Bir diğer yan etki olan nefrotoksisite, metotreksatın klirensini azaltarak ilacın diğer toksisitelerinin de ortaya çıkmasına neden olabilir (171). Renal hasar, gerek metotreksat ve metabolitlerinin asidik idrarda presipite olmasıyla gerekse ilacın tubullere direk toksik etkisiyle meydana gelebilir ve bir medikal acil olduğu unutulmamalıdır (107,172). İlaç uygulanmasının ilk 24 saatinde kreatinin seviyesinin bazale göre 1.5 kat artış göstermesi, gecikmiş metotreksat atılımı açısından uyarıcı olmalıdır (173). Lökovorin dozu artırılmalıdır. Hemodiyaliz ve aktif kömür hemoperfüzyonu, metotreksatın vücuttan uzaklaştırılmasında pek etkili değildir (174). Bir rekombinan bakteriyel enzim olan karboksipeptidaz-G2, metotreksatı inaktif formuna dönüştürerek farklı bir eliminasyon yolağına yönlendirir, böylece nefrotoksisiteyi önler (175). Hepatotoksisite kendini; serum transaminaz düzeylerinde geçici yükselme, hiperbilirubinemi, kronik metotreksat kullananlarda ise hepatik fibrozis olarak gösterebilir (107,176). Diğer toksisiteler arasında dermatit, allerjik reaksiyonlar, akut pnömonit, osteopati ve nörotoksisite sayılabilir (176-179).

3.1.2.2. Tiopürinler

Ön ilaç yapısındaki merkaptopürin ve tioguanin, hücre içinde aktif metabolitlerine dönüştükten sonra pürin sentezini inhibe ederek sitotoksik etki gösterirler (180). Merkaptopürin uzun yıllardır ALL'nin remisyon idamesi tedavisinde kullanılmakta olup, diğer kullanım alanları KML, histiyositozlar ve inflamatuvar barsak hastalığıdır. Tioguanin ise akut non-lenfositik lösemilerde kullanılır. Her iki ilacın da metabolizması ve toksisitesi tiopürin metiltransferaz (TPMT) enzim aktivitesine bağlıdır (181). Merkaptopürinin ana toksisiteleri miyelosüpresyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminaz artışı ve kolestatik sarılık) ve mukozit iken, tioguanin ise miyelosüpresyona ve veno-oklüzif hastalığa yol açabilir (182,183). Ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol, merkaptopürinin biyoyararlanımını artırarak toksisitesini ağırlaştırabileceğinden, bu hastalarda merkaptopürin dozu azaltılmalıdır (184).

3.1.2.3. Deoksiadenozin Analogları

Fludarabin, kladrabin ve klofarabin, deoksiadenozinin lenfositler üzerine sitotoksik etkisinin keşfedilmesiyle antineoplastik olarak kullanılmaya başlanılmıştır (107). DNA ile birleşerek DNA polimeraz ve ribonükleotid redüktaz enziminin inhibisyonu ile yeni DNA sentezini inhibe ederler. Erişkin hastalarda kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktayken çocuklardaki birincil kullanım alanı akut lösemilerdir. Fludarabin ayrıca ağır immünsüpresyon yaptığından transplantasyon hazırlık rejimlerinde de kullanılmaktadır (185). Normal dozlarda mielosüpresyon ve immünsüpresyon yaparken, yüksek dozlarda kortikal körlük, optik nörit, ensefalopati ve nöbet gibi nörotoksisite bulgularına yol açabilir (186). Kladrabin çocuklarda AML tedavisinde kullanılıyor olup mielosüpresyon, immünsüpresyon ve fırsatçı enfeksiyonlar bilinen yan etkileridir (187,188). Yeni geliştirilen bir ilaç olan klofarabin, refrakter ALL tedavisinde kullanılmış, en belirgin toksisitelerinin hipokalemi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve enfeksiyonlar olduğu görülmüştür (189).

3.1.2.4. Nelarabin

Suda çözünebilen bir ön ilaç olan nelarabin, hücre içinde aktif metabolit haline gelerek sitotoksik etki gösterir. Çocukluk çağı kanserlerinde özellikle refrakter ve relaps T-hücreli lösemilerin tedavisinde etkilidir (190). Yapılan bir çalışmada somnolans ve periferik nöropati gibi nörotoksisite bulguları gözlenmiş olup, Guillain-Barre sendromu benzeri paralizi ile seyreden SSS toksisitesine de yol açabilir (191).

3.1.2.5. Pirimidin Analogları

3.1.2.5.1. Sitarabin

Sitarabin (sitozin arabinozid, ara-C), DNA polimerazı inhibe ederek DNA replikasyonunu bozar, hücre döngüsünün S fazına spesifiktir (192). Akut lösemiler ve lenfomaların tedavisinde oldukça etkindir (107). Sitarabinin aktif metabolitine dönüşmesini sağlayan sitidin deaminaz enzimi, büyük oranda gastrointestinal sistem epiteli ve karaciğerde bulunur, ilacın klirensinde

böbreklerin rolü çok azdır (193). Başlıca toksisiteyi miyelosüpresyon, bulantı, kusma ve barsak nekrozuna kadar ilerleyebilen gastrointestinal mukoza hasarı olup ayrıca yüksek ateş, halsizlik, miyalji, kemik ve eklem ağrısı, deri döküntüsü, konjonktivit ve göğüs ağrısıyla seyreden bir sendrom da tariflenmiştir (194-196). Yüksek doz sitarabin tedavisi sonrası hem ensefalopati ve nöbet şeklinde hem de serebellumda gliosis ve Purkinje hücre hasarına bağlı olarak akut serebellar sendrom şeklinde nörotoksosite görülebilir (155,197). Doz haricinde nörotoksositeyi belirleyen diğer faktörler karaciğer ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu ve ileri yaştır (198).

3.1.2.5.2. Gemsitabin

Sitarabin gibi bir deoksitidin analogu olan gemsitabin, erişkin kanserlerinde yaygın kullanılmakla beraber çocuklarda etki alanı nüks Hodgkin lenfoma ve kemik sarkomları ile kısıtlıdır (199,200). Toksikiteyi başında miyelosüpresyon, bulantı, kusma, serum transaminaz artışı, yorgunluk, ateş, diyare, mukozit, flu benzeri semptomlar, döküntü, şişlik, alopesi nadiren de somnolans, hipotansiyon, pulmoner toksisite ve trombotik mikroangiopati sayılabilir (201,202).

3.1.2.5.3. Fluorourasil

Fluorourasil hücre içinde aktif metabolitine dönüşerek timidilat sentetaz enzimini inhibe edip böylece DNA öncülerinin üretilmesini bloke eder (203). Çocuklarda germ hücreli tümörler ve karaciğer tümörlerinin tedavisinde kullanılır (107). Primer olarak karaciğerde metabolize edilip, idrarla atılımı çok azdır. Toksikitesi doza bağlı etki gösterir. İntravenöz olarak bolus verildiğinde miyelosüpresyon etkisi görülürken, yavaş infüzyon şeklinde verildiğinde ise stomatit ve diyare etkisi ön plana çıkar (204). Diğer toksisite bulguları içinde palmo-plantar dizestezi (el-ayak sendromu), serebellar ataksi, somnolans, baş ağrısı, konjonktivit, ektropion, göğüs ağrısı, aritmiler ve EKG'de iskemi bulguları yer alır (205).

3.1.3. Antitümör Antibiyotikler

Bu grup ilaçların çoğu, *Streptomyces*'ten elde edilen doğal ürünlerdir. DNA çift sarmal yapısının arasına girerek (interkalasyon) yapısını bozarlar. Antrasiklinler, mitoksantron ve daktinomisin, DNA'nın üç boyutlu yapısında önemli rol oynayan topoizomeraz enzimini inhibe ederek etki gösterirler (205).

3.1.3.1. Antrasiklinler

Daunomisin (daunorubisin) ve idarubisinin kullanım alanı akut lösemiler ile sınırlı iken doksorubisin; akut lösemiler, lenfomalar, kemik ve yumuşak doku sarkomları, Wilms tümörü, nöroblastom ve hepatoblastomun tedavisinde kullanılır (107). Topoizomeraz üzerinden etki etmelerinin yanında, helikaz ile DNA'nın çift sarmal yapısını parçalayarak, serbest oksijen radikali oluşturarak ya da hücre membranını direk etkileyerek de sitotoksosite oluşturabilirler (205). Antrasiklinler karaciğer yoluyla metabolize edilir ve safra yoluyla atılır, klirensinde böbreklerin rolü çok azdır (206). Bu yüzden renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daunorubisin ve doksorubisin için doz ayarlamasına gerek yoktur ancak idarubisinin klirensinin, kreatinin klirensi ile doğru orantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (207,208). Radyasyonun cilt, karaciğer, özefagus ve akciğer gibi organlar üzerindeki etkisini artırdıklarından, radyoterapi ile eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (209). Akut dönem toksisiteleri içinde miyelosüpresyon, mukozit, bulantı, kusma, alopesi ve ilacın ekstrevasiyonuna bağlı lokalize ülserler görülebilir (209).

Antrasiklinler akut ya da kronik kardiyotoksosite yapabilirler. Akut toksisiteler içinde aritmiler, ileti bozuklukları, ani sol ventrikül fonksiyon düşüklüğü ve nadiren perikardit sonrası hızlı başlangıçlı konjestif kalp yetmezliği ile seyreden miyokardit-perikardit sendromu sayılabilir (210,211). Genelde akut toksisiteler geçicidir. Kronik kardiyomiyopati erken ve geç dönem olarak ikiye ayrılır. Antrasiklin tedavisinin bitiminden sonraki 1 yıl içindeki toksisiteler erken dönem olarak değerlendirilir ve genelde kümülatif doza bağlıdır (212). Yüksek doz kemoterapi, toraksa radyoterapi uygulanması, daha önceden kalp hastalığının olması, 5 yaş altında olmak ve kız cinsiyete sahip

olmak riski artırır (209,213). Geç dönem toksisiteler arasında zamanla sol ventrikül kılalma fraksiyonunda azalma, sol ventrikül duvar kalınlığı ve kütlesinde artış ve sol ventrikül ard yükünde artış yer alır (214). Antrasiklinlerin kardiyotoksisitelerini önlemek amacıyla ilaç uygulama şemasında değişiklik yapılabilir, miyokardı serbest oksijen radikallerinden koruyan deksrazoksan gibi ajanlar kullanılabilir ya da doksorubisinin lipozomal formu olan ve daha az kardiyotoksik olan epirubisin ve idarubisin kullanılabilir (215,216). Tedaviden yıllar sonra da toksisite gelişebileceğinden, daha önceden antrasiklin alma öyküsü olan hastalar kardiyak disfonksiyon açısından uzun dönem takip edilmelidirler.

3.1.3.2. Mitoksantron

Etki mekanizması antrasiklinlere benzer ancak serbest radikal hasarı oluşturmaması ile onlardan ayrılır. Akut lösemi ve lenfomaların kurtarma rejimlerinde kullanılır (217). Karaciğerde metabolize olup safra yoluyla atılır (218). Eliminasyonunda böbreğin rolü azdır. Akut dönemde miyelosüpresyon, mukozit, bulantı, kusma, diyare, alopesi; el tırnakları, sklera ve idrarda mavi renk değişikliği görülebilir (107). Uzun dönem etkileri tam olarak bilinmese se antrasiklinlere göre daha hafif ölçüde kardiyotksisite yaptığına dair çalışmalar mevcuttur (219).

3.1.3.3. Bleomisin

Metal iyonları ile bağlandıktan sonra serbest radikal hasarı yoluyla DNA kırıkları oluşturarak etki gösterir (220). Özellikle Hodgkin hastalığı, lenfomalar, testis ve diğer germ hücreli tümörlerin tedavisinde etkili olup ayrıca malign plevral effüzyonlarda plevra içi, mesane tümörlerinde ise intravezikal kullanımı da vardır (221,222). Çoğu antineoplastik ajanın aksine bleomisin miyelosüpresyon yapmaz. En önemli yan etkisi, pulmoner fibrozise kadar ilerleyebilen intersitisyel pnömonit olup; kuru öksürük, efor dispnesi, takipne, hipoksi hatta ölüme yol açabilir (223,224). Akciğer röntrenogramında retikülonodüler görünüm izlenirken patolojik incelemede ise perivasküler intersitisyel boşlukta hücre infiltrasyonu ve ödem, alveoler hasar, hyalen membran oluşumu ve fibrozis gözlenir (225). Bleomisin alan hastada akciğer

fonksiyonları yakın takip edilmeli, ilk pulmoner hasar bulgusunda ilaç kesilmelidir ancak ilaç kesilmesine rağmen yine de toksisite gelişebilir (107). Diğer toksik etkileri ciltte lineer hiperpigmentasyon başta olmak üzere eritem, sertlik, deskuamasyon, skleroz, alopesi, tırnak hiperpigmentasyonu, mukozit, bulantı, kusma, ateş, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve Raynaud fenomenidir (226). Böbrekler yoluyla vücuttan atıldığından böbrek yetersizliği durumunda dozu modifiye edilmelidir (227).

3.1.3.4. Daktinomisin

Daktinomisin (aktinomisin D) en eski antineoplastik ilaçlardan olup artık çoğu tedavi rejiminde yerini antrasiklinler almış olsa da hala Wilms tümörü ve rabdomiyosarkomun tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır (107). DNA sarmalında kırıklar oluşturarak etki gösterir (228). Çok az bir kısmı karaciğerde metabolize olup safra yolları ve idrarla atılır (229). Başlıca toksisiteleri miyelosüpresyon, orointestinal mukozit, bulantı ve kusma ve ekstremitelere bağlı lokalize ülserlerdir (107). Wilms tümörü olan hastalarda ateş, hepatomegali, asit, kilo alımı, sarılık, artmış serum transaminaz düzeyi ve trombositopeni ile seyreden ve fatal olabilen veno-oklüzif hastalık görülebilir (230). Aynı zamanda radyasyona duyarlılığı artırıp, radyasyon pnömonitine sebep olabilir (231).

3.1.4. Bitki Kökenli Ürünler

3.1.4.1. Vinka Alkaloidleri

Vinkristin, vinblastin ve vinorelbin; mikrotübülleri oluşturan tubulin adlı proteine bağlanarak sitotoksik etki gösterirler, böylece mikrotübül yapısının bozulması, mitozu metafaz evresinde durdurur (232). Oldukça geniş spektrumlu bir ajan olan vinkristin; ALL, lenfomalar, yumuşak doku sarkomları, Ewing sarkom, Wilms tümörü ve nöroblastomun tedavisinde kullanılırken vinblastin; histiyositoz, testis kanseri, Hodgkin hastalığında, vinorelbin ise relaps/refrakter Hodgkin hastalığında kullanılmaktadır (107,233). Vinka alkaloidleri karaciğerde metabolize olur ve safra yoluyla atılır, süt çocuklarında ve direk bilirubin yüksekliği olan çocuklarda doz ayarlaması önerilir (107).

Vinkristin kümülatif doza bağlı nörotoksisiteye neden olup klinik olarak derin tendon reflekslerinin kaybı, kas krampları, çene ağrısı, parestezi, düşük el ve ayak gibi duysal ve motor nöropati bulguları ile; ayrıca kabızlık, paralitik ileus, idrar retansiyonu gibi otonom sinir sistemi bulguları, kraniyal sinir tutulumu bulguları ile karşımıza gelebilir (107). Diğer toksisiteyi arasında alopesi, uygunsuz ADH sendromu, nöbetler, ortostatik hipotansiyon, bulantı, kusma, trombositoz, miyelosüpresyon sayılabilir. Vinblastin ve vinorelbinin en önemli toksisitesi miyelosüpresyon olup, vinkristine göre daha az nörotoksiktirler (234). Vinblastin sıklıkla mukozite, vinorelbin ise kabızlığa neden olur (107). Damar dışına kaçış durumunda vinka alkaloidleri, lokalize ülserlere sebep olabilirler.

3.1.4.2. Epipodofilotoksinler

Podofilotoksinin sentetik analogları olan etoposid ve teniposid, mikrotübül inhibisyonundan çok, topoizomeraz II enzimi üzerinden DNA kırıkları oluşturarak sitotoksik etki gösterirler (235). Her iki ilaç da lenfomalar, akut lösemiler, nöroblastom, rabdomiyosarkom, yumuşak doku sarkomları, Ewing sarkom, germ hücreli tümörler ve beyin tümörlerinin tedavisinde etkilidir (236,237). Etoposid miyelosüpresyon, alopesi, bulantı, kusma, filebit, hafif periferik nöropati, karaciğer enzimlerinde yükseklik, mukozit, aritmi, diyare, ürtiker, deri döküntüsü, anjiödem gibi bulgulara yol açabilir (238,239). Döküntü ve hipersensitivite reaksiyonları (anafilaksi vb.), teniposid tedavisinde daha siktir (240). Epipodofilotoksin tedavisi alan hastalarda sekonder lösemi gelişebilir (241) Düşük renal fonksiyon ve hipoalbuminemi olan hastalarda, toksisite bulguları daha sık görülmüştür (242).

3.1.4.3. Kamptotesinler

Bu gruptan topotekan ve irinotekan, DNA ve topoizomeraz I enzimi arasında kompleksler oluşturarak DNA kırıklarına yol açarlar (243). Topotekan nöroblastom, rabdomiyosarkom, medulloblastom ve Wilms tümörü tedavisinde etkilidir (244-247). Başlıca toksisiteyi arasında miyelosüpresyon, diyare, bulantı, kusma, alopesi, mukozit, karaciğer transaminaz yüksekliği, mikroskopik hematüri, deri döküntüsü ve tiflit sayılabilir (248,249). Böbrek

fonksiyon bozukluğu durumunda dozu azaltılmalıdır (250). İrinotekan bir ön ilaç olup, karaciğerde metabolize olduktan sonra aktif ürüne dönüşür, safra yollarından atılır (251). Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları; nöroblastom, hepatoblastom, bazı SSS tümörleri, rabdomyosarkom ve medulloblastom tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir (252-255). Diyare başta olmak üzere diyaferez, abdominal kramp, bulantı, kusma, geçici karaciğer transaminaz yükseklikleri, alopesi, asteni, halsizlik ve elektrolit patolojileri gibi etkileri görülebilir. (256-258).

3.1.4.4. Taksanlar

Paklitaksel ve dositaksel, mikrotübüllerin depolimerizasyonunu engeller, böylece hücre iskeletindeki değişiklikler sonucu hücre siklusu G2 ve M fazında durur ve apoptoza uğrar (259). Bu özellikleri ile aynı zamanda radyasyon duyarlaştırıcı etkileri de vardır. Ewing sarkomu dışında çocukluk çağı kanserlerinde tek başlarına belirgin etkinlikleri gösterilememiştir (260). Bu ilaçlar karaciğerde metabolize olduklarından, karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda doz azaltılması önerilmektedir (261). Paklitaksel tedavisi alan hastalarda miyelosüpresyon, periferik nöropati, nöbeti ensefalopati, koma, hipotansiyon, ürtiker, bronkospazm, aritmi, alopesi, mukozit, dermatit, pnömonit ve flebit bildirilmiştir (262-266). Dositakselin bilinen toksisiteleri nötropeni, halsizlik, miyalji, deri döküntüsü, bulantı, kusma, mukozit, diyare, alopesi, intersitisyel pnömonitis ve serum transaminazlarında geçici yükselme olup, uzun dönemde ise kümülatif doza bağlı sıvı retansiyonu, ödem, kilo alımı ve skleroderma benzeri cilt değişiklikleri görülebilir (267,268).

3.1.5. Kinaz İnhibitörleri

Protein kinazlar, fosforilasyon yoluyla hücrenin büyümesi, metabolizması ve farklılaşması gibi kritik süreçleri düzenleyen sinyal yollarını aktive eden enzimlerdir (107). Protein kinaz enziminin ATP bağlayıcı bölgesini hedefleyen moleküler inhibitörler ya da ilgili reseptörü bloke eden monoklonal antikorlar, sinyal yolağını inhibe ederek antineoplastik etki gösterirler. Çocukluk çağı kanserleri ile ilgili önemli kinazlar; Ph kromozomu pozitif olan lösemilerde BCR-ABL, akut miyelositer lösemide FLT3,

nöroblastomda ALK, sarkomlarda tip 1 insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü ve bazı solid tümörlerde VEGFR'dir (269-273).

3.1.5.1. BCR-ABL İnhibitörleri

3.1.5.1.1. İmatinib Mesilat

İlk kez Philedelphia kromozomu pozitif KML tedavisinde kullanılan imatinib, BCR-ABL'nin yanı sıra c-Kit ve PDGFR üzerine de etkilidir (274). Erişkin hastalarda gastrointestinal stromal tümör tedavisinde de kullanılırken, çocuklarda KML haricinde etkinliği gösterilememiştir (275). Karaciğerde metabolize olur ancak erişkinlerde yapılan çalışmalar, hafif-orta karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda ilacın etkisinin değişmediğini, böbrek yetersizliğinde ise etkisinin arttığını göstermiştir (276,277). Çocuklarda görülen yan etkileri bulantı, kusma, yorgunluk, diyare, transaminit ve hemorajik plevral effüzyon olarak bildirilmiştir (275,278).

3.1.5.1.2. Dasatinib

İkinci kuşak kinaz inhibitörü olup ABL kinazın hem aktif hem de inaktif formuna bağlanır, böylece imatinibe dirençli BCR-ABL izoformlarına da etkilidir (279). Philedelphia kromozomu pozitif ve imatinibe dirençli KML ve ALL hastalarında kullanılmıştır (280). Başlıca toksisiteleri trombositopeni, plevral ve perikardiyal effüzyon, pulmoner ya da jeneralize ödem, baş ağrısı, yorgunluk, diyare, hipokalemi, proteinüri, hipoalbuminemi ve gastrointestinal hemoraji olarak sayılabilir (280,281).

3.1.5.2. VEGF İnhibitörleri

Kanser patogeneğinde yeni damar oluşumunun rolünün anlaşılması ile birlikte, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve PDGFR gibi angiogenez ile ilişkili kinazları inhibe eden ajanlar önem kazanmıştır. VEGF, endotel hücrelerinin proliferasyonu, yaşamı, göç ve invazyonunu kontrol ederken; PDGFR sinyali, büyüyen tümörü destekleyen fibroblast ve perivasküler hücrelerin uyarılmasında önemli rol oynar (282,283).

3.1.5.2.1. Bevacizumab

VEGF'nin bütün formlarını inhibe eden bir monoklonal antikor olan bevacizumabın, çocuk hastalarda deri döküntüsü, mukozit, proteinüri, lenfopeni, sistolik ve diyastolik hipertansiyon gibi yan etkileri görülmüştür (284,285).

3.1.5.2.2. Sorafenib, Sunitinib

İkinci jenerasyon tirozin kinaz inhibitörleri olup, hem PDGF hem de VEGF'yi inhibe ederler (107). Çocuklarda henüz yeterli çalışma olmamakla birlikte hipotiroidi, kardiyak disfonksiyon, el-ayak sendromu ve hiponatremi bildirilen bulgular arasındadır (286,287).

3.1.5.3. EGFR İnhibitörleri

Epidermal büyüme faktörü (EGF) ile ilişkili sinyal yolağı anjiogenez, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve metastazında rol oynar.

3.1.5.3.1. Setuksimab

EGF reseptörünün hücre dışı parçasına bağlanıp EGF ve TGF-a (tümör büyüme faktörü alfa) ile yarışarak etki gösteren bu kimerik yapıdaki antikor, kolorektal kanser ve bağı ve boynun skuamöz hücreli kanserinin tedavisi için onay almıştır (288,289). Çocuklarda hafif ya da orta dereceli deri döküntüsü gibi yan etkileri izlenmiştir (290).

3.1.5.3.2. Erlotinib, Gefitinib

EGF reseptörünün tirozin kinaz bölgesine bağlanmak için ATP ile yarışır. Çocuklarda bazı solid tümörlerde kullanılmış olup döküntü, karaciğer transaminaz yüksekliği, anemi, diyare, bulantı, kusma gibi yan etkiler bildirilmiştir (291).

3.1.6. Diğer Ajanlar

3.1.6.1. Kortikosteroidler

Prednizon, prednizolon ve deksametazon, hücre içi glukokortikoid reseptörüne bağlanarak apoptozu tetiklerler (292). Çocuklarda başta ALL, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma, histiyositoz ve beyin tümörlerinin tedavi

rejiminde yer aldıkları gibi ayrıca hiperkalsemi, kafa içi basınç artışı, anoreksi, kemoterapi ilişkili bulantı ve kusma gibi kanser komplikasyonlarının tedavisinde de kullanılırlar (107). Kortikosteroidlerin karaciğerde metabolize olup, vücuttan uzaklaştırılmasında böbreklerin katkısı çok azdır ancak hem karaciğer disfonksiyonu hem de böbrek yetersizliği olan hastaların prednizolon düzeylerinde normale göre artış dikkati çekmiştir (293). Steroidler neredeyse vücuttaki bütün organ ve dokuları etkiler ve bu etkileri çok geniş spektrumludur. En bilinen toksisiteleri arasında iştah artışı, obezite, immünsüpresyon, miyopati, osteronekroz, osteroporoz, peptik ülser, pankreatit, psikiyatrik bozukluklar, katarakt, hipertansiyon, diyabete yatkınlık, büyüme geriliği, amenore, yara iyileşmesinde bozulma ve cilt altı doku atrofisi yer almaktadır (294,295).

3.1.6.2. Asparaginaz

Bakteriyel bir enzim olup asparagini, aspartat ve amonyağa dönüştürerek hücrenin yaşaması için gerekli olan ortamdaki serbest arginini tüketir. Lenfoblastik lenfoma ve ALL'de, hücrelerde asparagin sentezi yetersiz olduğundan, asparaginaz bu kanserlerde sitoselektif bir tedavi sağlar (296). Bilinen en önemli yan etkisi allerjik reaksiyonlar olup; lokal eritem enjeksiyon bölgesinde şişlik, ürtiker, larinks ödemi, bronkospazm ve anafilaksi şeklinde görülebilir (297). Ayrıca koagülasyon faktörlerindeki eksikliklere bağlı kanama ya da hiperkoagülasyon bulguları görülebilir. Diğer toksisiteleri arasında hipoalbuminemi, insülin ve lipoprotein düzeyinde düşüklük, hiperamonemi, ensefalopati, akut pankreatit, hiperbilirubinemi ve karaciğer transaminaz düzeylerinde artış sayılabilir (297).

3.1.6.3. Retinoidler

Retinoide cevaplı genlere bağlanıp ilgili genin transkripsiyonunu değiştirerek etki gösterirler. All-trans-retinoik asit (ATRA) akut piyelomonositer lösemi (AML-M3) tedavisinde kullanılırken, cis-retinoik asit, nöroblastomun tedavisinde etkindir (298,299). Teratojenik etkilerinin yanı sıra çeyilt, konjonktivit, ağız kuruluğu, kseroz, kaşıntı, baş ağrısı, kemik ve eklem ağrısı, epistaksis, yorgunluk, psödötümör serebri, eritrosit sedimentasyon hızında

artış, trigliseridlerde yükselme ve karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselme gibi toksisite bulguları görülebilir (300-302). Ayrıca kilo alımı, solunum sıkıntısı, seröz effüzyon, kardiyak ve renal yetersizlik ile kendini gösteren retinoik asit sendromu da tanımlanmıştır (303).

3.1.6.4. Arsenik

En eski ilaçlardan biri olup, akut promiyelositer lösemi tedavisi için FDA onayı almıştır. Yeni antineoplastik tedavi rejimlerinin keşfi ile kullanımı giderek kısıtlanmış olup, çocuklarda bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, kabızlık, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperglisemi, serum transaminaz düzeylerinde artış, enfeksiyon, dermatit gibi toksisitelerinin yanında ateş, dispne, plevral effüzyon, pulmoner infiltrasyon, kilo alımı ile karakterize APL farklılaşma sendromu da bildirilmiştir (304).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji klinik veya polikliniğinde yatarak veya ayaktan kemoterapi alan 0-18 yaş arasındaki hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak taranması ile gerçekleştirildi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09/08/2016 tarih ve 2016-15/17 numaralı kararı ile onam alındı.

Bu çalışmaya lenfoma ve solid tümörlü çocuklar alındı. Benign tümörler, sadece radyoterapi ve/veya cerrahi uygulanıp kemoterapi almayanlar, daha önceden organ toksisitesi öyküsü olanlar, kemoterapisi başka bir hastanede başlananlar, kronik böbrek ya da karaciğer hastalığı öyküsü olanlar ve ek kronik hastalık öyküsü (diyabetes insipidus vs.) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların kimlik bilgileri ve demografik verileri (doğum tarihi, cinsiyet ve başvuru yaşı), tanıları, tümör yerleşimi ve organ tutulumları, tümör evresi, uygulanan kemoterapi protokolü ve ilaçları, kemoterapi başlangıç tarihleri, cerrahi veya radyoterapi alıp almadığı, hastane kayıtlarından taranarak kaydedildi.

Yaş grubu; 1 yaş altı, 1-5 yaş arası ve 5 yaş üstü olarak gruplandırıldı. Tanılar, ICCC-3 sınıflamasına göre gruplandırıldı. Malign epitelyal neoplaziler, melanomlar, retinoblastom, karsinomlar ve histiyositozlar diğer grubuna dahil edildi. Evreleme, erken (evre 1-2, non-metastatik) ve ileri (evre 3-4, metastatik) olarak gruplandı. Cerrahi metod, karaciğerde kitle eksizyonu, nefrektomi ve diğer bölgelerde kitle eksizyonu olarak 3 gruba ayrıldı. Kemoterapi ilaçları alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antitümör antibiyotikler, bitki kökenli ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri ve diğer olmak üzere 6 grupta incelendi. Hastalarda görüntüleme yöntemlerine göre karaciğer ve böbrek tutulumu değerlendirildi.

Hastaların başvurudaki ve kemoterapinin başlangıcından itibaren ilk 1 ay içindeki kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, AST, ALT, total bilirubin,

albumin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, fosfor, GGT, ALP), tam idrar tetkiki ve kan gazı sonuçları kaydedilerek yaşa göre normal referans aralıklarına göre değerlendirildi (305).

Tokluk glukozu için alt sınır değeri 70 mg/dL olarak kabul edildi (306). Albumin değeri olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum değeri baz alındı. Ürik asit için <1 mg/dL değerleri 0.99 mg/dL olarak kabul edildi. Tam idrar tetkikinde proteinüri ve hematüri değerlendirildi. İdrar mikroskopisinde 5 ve üzerinde eritrosit olması hematüri olarak kabul edildi. Karaciğer ve böbrek toksisitesi, CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) kriterlerine göre belirlendi ve evrelendi (307). Buna göre karaciğer transaminazlarında yaşa göre üst sınırın 3 katına kadar olan artışlar evre 1, 3-5 kat arasındaki artışlar evre 2, 5-20 kat arasındaki artışlar evre 3 ve 20 katın üzerindeki artışlar evre 4 hepatotoksisite olarak kabul edildi. Akut böbrek hasarı ise serum kreatinin artışına göre değerlendirildi. Bazal değere göre serum kreatinininde 1,5 kat ve üzerindeki artışlar anlamlı kabul edildi. 1,5-2 kat artışlar evre 1, 2-3 kat arası evre 2, 3 katın üzeri evre 3, diyaliz olan hastalar evre 4, böbrek yetersizliği nedeniyle ölüm gelişmişse evre 5 olarak kabul edildi. Kemoterapi alma süreci 1-4. gün, 5-8. gün, 9-12. gün, 13-16. gün, 17-20. gün, 21-24. gün ve 25-30. gün olarak gruplandırıldı.

Yaş ve laboratuvar parametreleri verileri ortalama±standart sapmaları ile belirtildi. Tümör yerleşimi, organ tutulumları, tanı ve tümör evresi, kemoterapi ilaçları, cerrahi ve radyoterapi sayı ve yüzde ile verildi.

Toplanan veriler yaşa, cinsiyete, kanser evresine, tümörün organ tutulumuna, kemoterapi süresine, kemoterapi ilaçlarına, cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanıp uygulanmamasına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

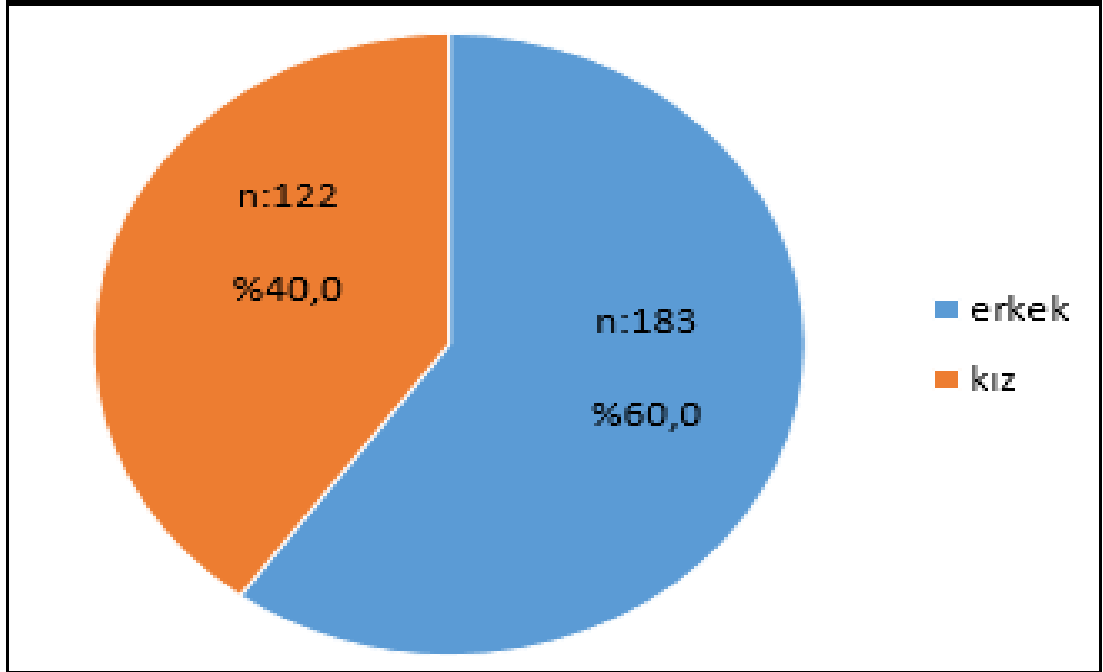
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 23 paket programı kullanıldı. Verilerin sonuçları ortalama±SS, sayı ve yüzde olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, uymayanlar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ile incelendi. P değeri 0.05'in altında anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çocuk onkoloji kliniği ya da polikliniğinde 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında kemoterapi alan 356 hastanın kayıtları incelendi. Dahil etme kriterlerine uymayan 51 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 305 hastanın verileri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 97.51 ± 6.03 ay (sınırlar: 1 gün-214 ay), %60.0'ı (n=183) erkek, %40.0'ı (n=122) kızdı (Tablo-9, Şekil-4). Hastaların %10.5'i (n=32) 1 yaş ve altında, %27.9'u (n=85) 1-5 yaş arasında ve %61.6'sı (n=188) 5 yaşın üzerindedir.



Şekil-4: Cinsiyet dağılımı

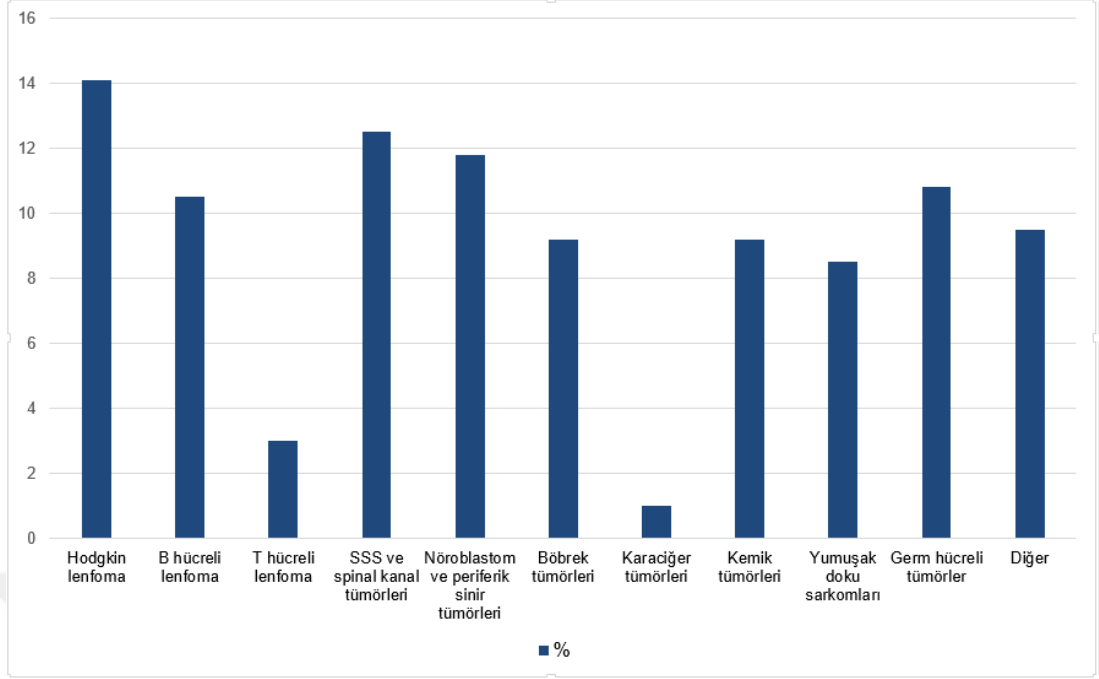
Lenfomalar en sık görülen hastalık grubu olup (Hodgkin lenfoma %14.1 (n=43), Hodgkin dışı lenfomalar %13.5 (n=41) SSS ve spinal kanal tümörleri %12.5 (n=38) ikinci sıklıktaydı. Hastaların tanılarına göre dağılımı Tablo-10 ve şekil-5'te verildi. 176 hastanın kanser evrelemesi yapıldı. 85 hasta (%48.3) ,erken evre, 91 hasta ise (%51.7) ileri evre olarak değerlendirildi.

Tablo-9: Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Başvuru yaşı (ay); <i>Ort±SS (Min-Maks)</i>	97.51±6.03 (0.03-214)
Yaş dağılımı; n (%)	
<1 yaş	32 (10.5)
1-5 yaş	85 (27.9)
>5 yaş	188 (61.6)
Cinsiyet; n (%)	
Kız	122 (40.0)
Erkek	183 (60.0)

Tablo-10: Tanı Gruplarının Dağılımı

Tanı grubu	n	%
Hodgkin lenfoma	43	14.1
Hodgkin dışı lenfomalar	41	13.5
B hücreli lenfomalar	32	10.5
T hücreli lenfomalar	9	3.0
SSS ve spinal kanal tümörleri	38	12.5
Nöroblastom ve diğer periferik sinir tümörleri	36	11.8
Böbrek tümörleri	28	9.2
Karaciğer tümörleri	3	1.0
Kemik tümörleri	28	9.2
Yumuşak doku sarkomları	26	8.5
Germ hücreli tümörler	33	10.8
Diğer	29	9.5
Toplam	305	100.0



Şekil-5: Tanı Gruplarının Dağılımı

Hastaların %14.1'inde (n=43) primer böbrek tümörü veya böbreğe metastaz, %6.9'unda (n=21) karaciğer tümörü veya karaciğere metastaz, %0.7'sinde (n=2) karaciğer ve böbrekte primer veya metastatik tümör birlikteliği saptandı.

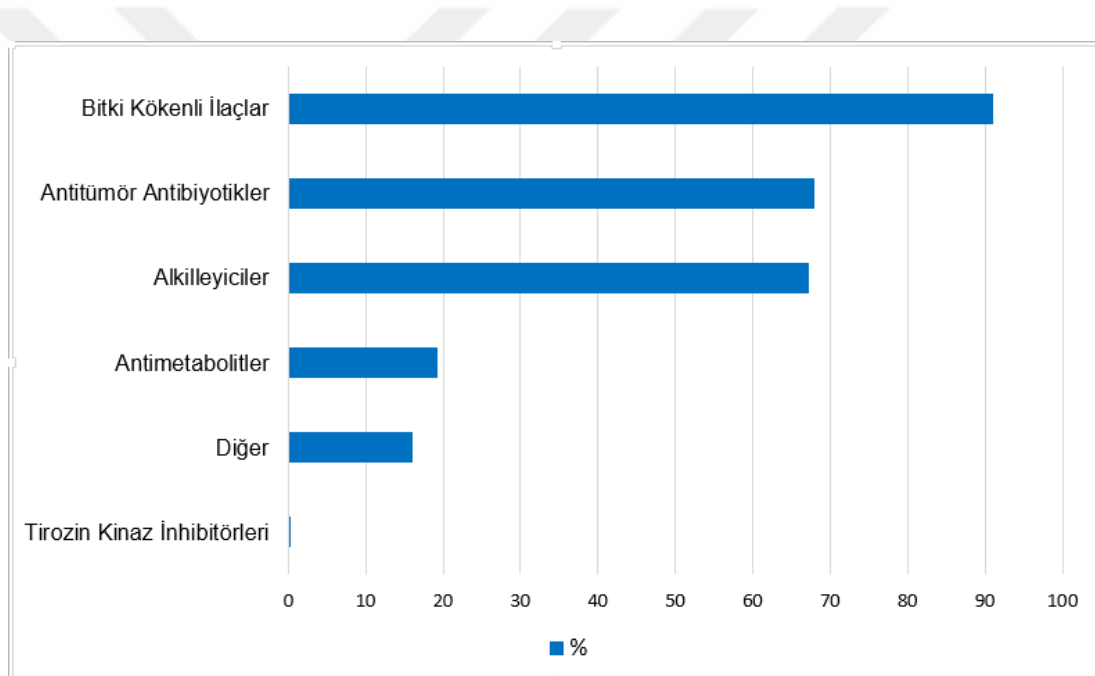
En sık kullanılan antineoplastik ilaçlar %91.1 oranı ile (n=278) bitki kökenli ilaçlar olarak bulunmuş olup bunu %67.9 ile antitümör antibiyotikler (n=207), %67.2 ile alkilleyici ajanlar (n=205), %19.3 ile antimetabolitler (n=59), %16.1 (n=49) ile diğer grubu ilaçlar ve %0.3 ile (n=1) tirozin kinaz inhibitörleri izledi. Kemoterapötik ilaçların kullanım oranları şekil-6 ve tablo-11'de verildi.

Başvuruda veya ilk 1 aylık dönemde hastaların %61.3'üne (n=187) cerrahi uygulandı. Organ hasarsız kitle eksizyonu %51.5 (n=157), nefrektomi %9.2 (n=28), karaciğerden kitle eksizyonu %0.3 (n=1), birlikte primer kitle ve karaciğerde kitle eksizyonu %0.3 (n=1) oranında uygulandı.

Kemoterapi öncesi ve/veya kemoterapinin ilk 1 aylık döneminde hastaların %13.1'ine (n=40) radyoterapi uygulandı.

Tablo-11: Kemoterapi İlaçlarının Kullanım Oranları

Kemoterapi İlaç grubu	n	%
Alkilleyiciler	205	67.2
Antimetabolitler	59	19.3
Antitümör antibiyotikler	207	67.9
Bitki kökenli ilaçlar	278	91.1
Tirozin kinaz inhibitörleri	1	0.3
Diğer	49	16.1



Şekil-6: Kemoterapi İlaçlarının Kullanım Oranları

Hastaların %59'unda (n=180) organ toksisitesi izlendi. %2.6'sında (n=8) yalnızca nefrotoksisite, %47.9'unda (n=146) yalnızca hepatotoksisite, %7.9'unda (n=24) ise hepatotoksisite ve nefrotoksisite birlikte izlendi.

Hastaların 2'si (%0.7) ilk 1 ayda kaybedildi. Hastalardan biri progresif hastalık nedeniyle diğeri ise septisemi nedeniyle yaşamını yitirdi. Ölen hastalardan birinde evre 1 hepatotoksisite mevcuttu.

En sık evre 1 hepatotoksisite (%32.1, n=98), en az evre 4 hepatotoksisite (%4.3, n=13) izlendi. Tablo-12'de evrelere göre hepatotoksisite oranları verildi.

Tablo-12: Hepatotoksisitenin evrelere göre dağılımı

Hepatotoksisite	n	%
Yok	133	43.6
Evre 1	98	32.1
Evre 2	24	7.9
Evre 3	37	12.1
Evre 4	13	4.3
Toplam	305	100.0

Nefrototoksisite, hastaların %10.5'inde (n=32) saptandı. En sık evre 1 nefrototoksisite (%8.5; n=26), İki hastada ise (%0.7) diyaliz gerektiren evre 4 nefrotoksisite görüldü. Tablo 13'te evrelerine göre nefrototoksisite oranları verildi.

Tablo-13: Nefrotoksisitenin evrelere göre dağılımı

Nefrotoksisite	n	%
Yok	273	89.5
Evre 1	26	8.5
Evre 2	0	0
Evre 3	4	1.3
Evre 4	2	0.7
Toplam	305	100.0

Tablo-14: Başvuru ve kemoterapi sürecinde biyokimyasal sonuçlar

Laboratuvar		Başvuru	1-4. gün	5-8. gün	9-12. gün
Glukoz (mg/dL)	Min-Mak	32,00-234,00	58,00-205,00	59,00-201,00	37,00-178,00
	Ort±SS	93,71±28,68	114,78±36,56	102,34±33,34	106,63±29,00
	N	123	47	44	38
Ure (mg/dL)	Min-Mak	5,00-49,00	3,90-289,00	5,00-266,00	4,00-209,00
	Ort±SS	21,80±7,56	25,87±30,7	25,67±24,60	26,78±25,18
	N	297	147	243	187
Kreatinin (mg/dL)	Min-Mak	0,30-1,30	0,20-3,50	0,19-5,01	0,21-11,20
	Ort±SS	0,54±0,14	0,58±0,36	0,58±0,38	0,62±0,91
	N	298	147	244	182
Ürik asit (mg/dL)	Min-Mak	0,7-12,00	0,70-19,40	0,50-10,50	0,30-13,60
	Ort±SS	3,99±1,72	3,79±2,5	3,20±1,75	2,85±1,88
	N	230	140	215	172
AST (U/L)	Min-Mak	8,00-697,00	8,00-2150,00	2,70-841,00	7,00-1653,00
	Ort±SS	35,70±51,76	104,89±263,44	70,80±105,70	66,06±134,46
	N	294	143	242	181
ALT (U/L)	Min-Mak	5,90-877,00	5,90-3088,00	5,90-1707,00	5,90-820,00
	Ort±SS	22,76±58,97	103,71±348,07	74,79±175,62	81,27±130,28
	N	298	147	244	181
Albumin (g/dL)	Min-Mak	1,50-5,20	1,30-5,00	1,00-4,90	1,50-4,80
	Ort±SS	3,96±0,50	3,50±0,63	3,67±0,66	3,65±0,63
	N	204	139	183	150
Total bilirubin (mg/dL)	Min-Mak	0,10-11,23	0,13-13,45	0,12-11,95	0,02-4,09
	Ort±SS	0,55±1,12	0,77±1,33	0,66±1,09	0,76±0,68
	N	196	140	175	141
Alkalen Fosfataz (U/L)	Min-Mak	67,00-4427,00	88,00-839,00	66,00-516,00	68,00-336,00
	Ort±SS	229,76±488,86	182,54±157,52	194,5±163,46	166,33±86,80
	N	78	11	8	12
GGT (U/L)	Min-Mak	9,00-100,00	32,00-32,00	199,0-199,0	18,00-1535,0
	Ort±SS	30,82±24,20	32,00±0	199±0	507,75±695,48
	N	17	1	1	4

Tablo-14'te, biyokimya tetkiklerinin başvuru ve kemoterapi sürecindeki seyri verildi. Başvuru ve kemoterapi süresince en düşük glukoz düzeyi, 9-12. günler arasında (37 mg/dL), en yüksek glukoz düzeyi ise 21-24. günler arasında saptandı (800 mg/dL). En düşük üre değeri, 21-30. günleri arasında (2 mg/dL) en yüksek değer ilk 4 gün içinde görüldü (289 mg/dL). Kreatininin en düşük düzeyi, 5-8. günde izlenirken (0.19 mg/dL), en yüksek değerler 25-30. günde görüldü (12.1 mg/dL). Ürik asitin en yüksek olduğu günler ilk 4

gündü (19.4 mg/dL). AST ve ALT'nin en yüksek değerleri (2150 U/L, 3088 U/L) ilk 4 günde, en düşük albumin düzeyi (1.0 g/dL) 5-8. günde, en yüksek total bilirubin düzeyi (13.45 mg/dL) 5-8. günde, en yüksek ALP düzeyi (4427 U/L) başvuruda, en yüksek GGT (1535 U/L) ise 9-12. günlerde görüldü.

Tablo-14: Başvuru ve kemoterapi sürecinde biyokimyasal sonuçlar (devam)

Laboratuvar		13-16. gün	17-20. gün	21-24. gün	25-30. gün
Glukoz (mg/dL)	Min-Mak	57,00-411,00	72,00-123,00	50,00-800,00	51,00-180,00
	Ort±SS	111,00±58,79	94,14±13,31	121,33±130,00	94,17±22,40
	N	31	34	30	47
Ure (mg/dL)	Min-Mak	3,00-215,00	3,90-200,00	2,00-288,00	2,00-288,00
	Ort±SS	23,26±21,95	24,38±21,44	25,45±25,31	26,34±27,09
	N	220	180	201	220
Kreatinin (mg/dL)	Min-Mak	0,30-11,00	0,30-2,59	0,28-11,60	0,20-12,10
	Ort±SS	0,58±0,79	0,52±0,24	0,57±0,83	0,58±0,81
	N	219	159	199	220
Urik asit (mg/dL)	Min-Mak	0,30-9,90	0,70-8,90	0,50-8,70	0,60-14,40
	Ort±SS	2,78±1,50	2,61±1,46	2,88±1,33	3,21±1,82
	N	188	142	174	188
AST (U/L)	Min-Mak	5,00-1247,00	4,00-685,00	6,00-327,00	7,00-1043,00
	Ort±SS	55,90±108,48	48,98±74,55	37,34±39,52	48,19±85,50
	N	218	157	199	218
ALT (U/L)	Min-Mak	5,90-1824,00	6,00-1511,00	6,00-775,00	6,00-1300,00
	Ort±SS	89,09±217,84	91,96±192,32	51,58±92,66	54,56±111,12
	N	219	159	200	219
Albumin (g/dL)	Min-Mak	1,20-4,90	1,20-4,70	1,20-5,00	1,20-4,80
	Ort±SS	3,55±0,65	3,49±0,64	3,62±0,64	3,66±0,69
	N	150	127	142	149
Total bilirubin (mg/dL)	Min-Mak	0,12-3,92	0,12-3,92	0,10-5,41	0,10-12,00
	Ort±SS	0,72±0,67	0,72±0,67	0,58±0,64	0,65±1,06
	N	140	120	128	143
Alkalen Fosfataz (U/L)	Min-Mak	57,00-273,00	71,00-257,00	64,00-245,00	59,00-282,00
	Ort±SS	136,20±74,64	139,16±75,31	131,90±61,45	133,64±57,9
	N	10	6	11	14
GGT (U/L)	Min-Mak	159,00-812,00	-	30,00-734,00	20,00-486,00
	Ort±SS	485,50±461,74	-	265,66±405,59	253,00±329,51
	N	2	0	3	2

Tablo-15: Başvuru ve kemoterapi sürecinde serum elektrolitleri

Elektrolitler		Başvuru	1-4. gün	5-8. gün	9-12. gün
Sodyum (mmol/L)	<i>Min-Mak</i>	119,00-150,00	124,00-145,00	115,00-141,00	121,00-146,00
	<i>Ort±SS</i>	137,07±3,06	134,51±3,95	134,67±3,89	134,91±3,57
	<i>N</i>	298	147	239	180
Potasyum (mmol/L)	<i>Min-Mak</i>	2,70-5,90	2,30-6,40	2,10-6,60	2,15-6,10
	<i>Ort±SS</i>	4,37±0,45	4,09±0,72	4,09±0,69	3,98±0,73
	<i>N</i>	294	147	239	180
Klor (mmol/L)	<i>Min-Mak</i>	84,00-114,00	80,00-111,00	76,00-111,00	76,00-121,00
	<i>Ort±SS</i>	103,29±3,75	101,59±5,93	101,45±5,48	101,50±5,78
	<i>N</i>	289	145	232	177
Kalsiyum (mg/dL)	<i>Min-Mak</i>	8,20-12,70	5,90-11,70	5,60-11,30	5,60-11,00
	<i>Ort±SS</i>	9,63±0,58	9,30±0,84	9,26±0,78	9,23±0,68
	<i>N</i>	276	146	218	168
Magnezyum (mg/dL)	<i>Min-Mak</i>	1,70-3,50	1,10-8,90	0,90-6,80	0,80-3,60
	<i>Ort±SS</i>	2,13±0,25	2,15±0,94	2,12±0,68	2,04±0,43
	<i>N</i>	114	115	142	107
Fosfor (mg/dL)	<i>Min-Mak</i>	2,40-21,70	0,18-17,5	1,00-23,70	1,00-9,60
	<i>Ort±SS</i>	4,62±1,54	4,40±1,83	4,06±2,08	3,57±1,36
	<i>N</i>	162	115	156	117

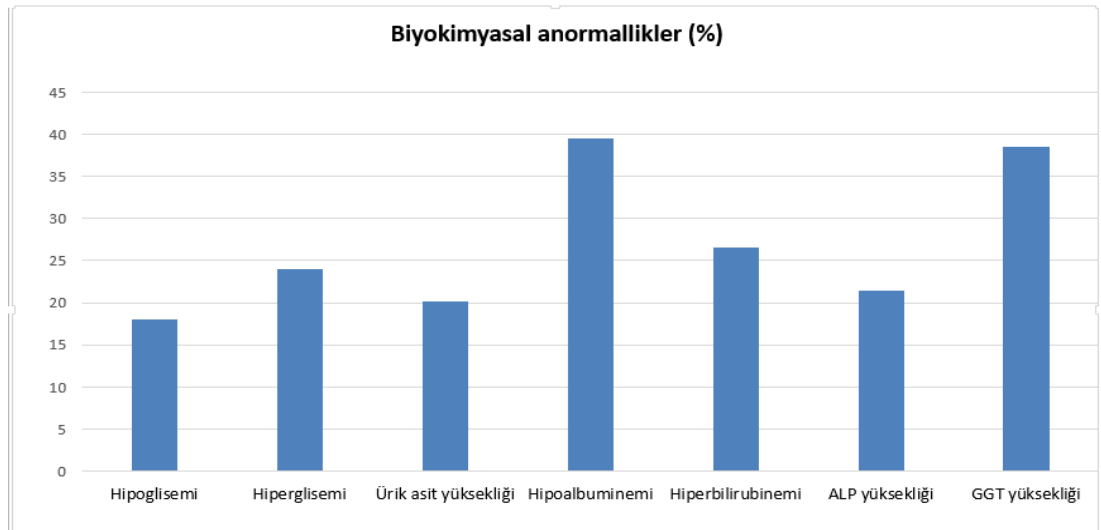
Tablo-15: Başvuru ve kemoterapi sürecinde serum elektrolitleri (devam)

Elektrolitler		13-16. gün	17-20. gün	21-24. gün	25-30. gün
Sodyum (mmol/L)	<i>Min-Mak</i>	114,00-146,00	114,00-151,00	120,00-149,00	119,00-156,00
	<i>Ort±SS</i>	135,94±4,00	136,18±4,46	136,66±3,73	136,16±4,34
	<i>N</i>	212	156	199	218
Potasyum (mmol/L)	<i>Min-Mak</i>	2,10-5,81	2,20-5,90	1,70-6,20	2,21-7,90
	<i>Ort±SS</i>	4,10±0,69	4,04±0,75	4,18±0,71	4,19±0,77
	<i>N</i>	212	155	197	216
Klor (mmol/L)	<i>Min-Mak</i>	84,00-119,00	80,00-116,00	59,00-122,00	81,00-118,00
	<i>Ort±SS</i>	102,37±4,94	102,76±5,11	103,30±5,82	103,21±4,94
	<i>N</i>	204	154	196	216
Kalsiyum (mg/dL)	<i>Min-Mak</i>	7,10-11,40	7,70-11,60	7,30-11,50	6,90-11,10
	<i>Ort±SS</i>	9,29±0,69	9,31±0,71	9,40±0,74	9,35±0,67
	<i>N</i>	190	146	174	199
Magnezyum (mg/dL)	<i>Min-Mak</i>	0,60-2,80	0,70-4,90	0,60-10,00	0,70-4,10
	<i>Ort±SS</i>	1,94±0,42	2,01±0,56	2,11±0,91	1,90±0,50
	<i>N</i>	112	101	99	111
Fosfor (mg/dL)	<i>Min-Mak</i>	0,60-7,50	0,70-6,50	1,00-6,30	0,69-6,40
	<i>Ort±SS</i>	3,75±1,28	3,52±1,26	3,89±1,28	3,81±1,18
	<i>N</i>	123	94	108	133

Tablo-15'te, serum elektrolitlerinin başvuru ve kemoterapi süresinceki seyri verildi. En düşük sodyum düzeyleri 13-20. günlerde (114 mmol/L) , en yüksek değerler ise 25-30. Günlerde (156 mmol/L) görüldü. Potasyumun en

düşük olduğu günler, 21-24. günler arasında olup (1.7 mmol/L), en yüksek potasyum düzeyi 25-30. günde izlendi (7.9 mmol/L). En düşük ve en yüksek klor düzeyi 21-24. günler arasında izlendi (59 mmol/L, 122 mmol/L). Kalsiyumun en düşük düzeyleri 5-12. günler arasında görülürken (5.6 mg/dL), en yüksek kalsiyum düzeyi başvuruda izlendi (12.7 mg/dL). En düşük magnezyum düzeyleri, 13-16. ve 21-24. günler arasında izlenirken (0.6 mg/dL), en yüksek magnezyum düzeyleri 21-24. günler arasında izlendi (10.0 mg/dL). Fosforun en düşük düzeyi ilk 4 günde görülürken (0.18 mg/dL), en yüksek düzeyi 5-8. gün arasında görüldü (23.7 mg/dL).

Hastaların biyokimya ve elektrolit değerleri, yaşa göre normal referans aralıkları ile karşılaştırılıp normal, düşük ya da yüksek olarak sınıflandırıldı. (Tablo-16, Tablo-17). 192 hastanın kan glukoz düzeyi çalışılmış olup bu hastaların %18.2'sinde (n=35) hipoglisemi, %24'ünde (n=46) hiperglisemi saptandı. 293 hastanın ürik asit düzeyi çalışılmış olup, %20.1'inde (n=59) ürik asit yüksekliği saptandı. Albumin düzeyi 281 hastada çalışılmış olup 111 hastada (%39.5) hipoalbuminemi görüldü. Total bilirubin düzeyi 267 hastada çalışılmış olup, hiperbilirubinemi %26.6 oranında (n=71) saptandı. 107 hastada ALP düzeyi çalışılmış olup, 23 hastada (%21.5) bu değerler yaşa göre normal sınırların üzerindeydi. GGT düzeyi 26 hastada çalışılmış olup, 10 hastada (%38.5) yüksek olarak saptandı. Şekil-7'de biyokimyasal patolojilerin oranları görülmektedir.



Şekil-7: Biyokimyasal anormallikler

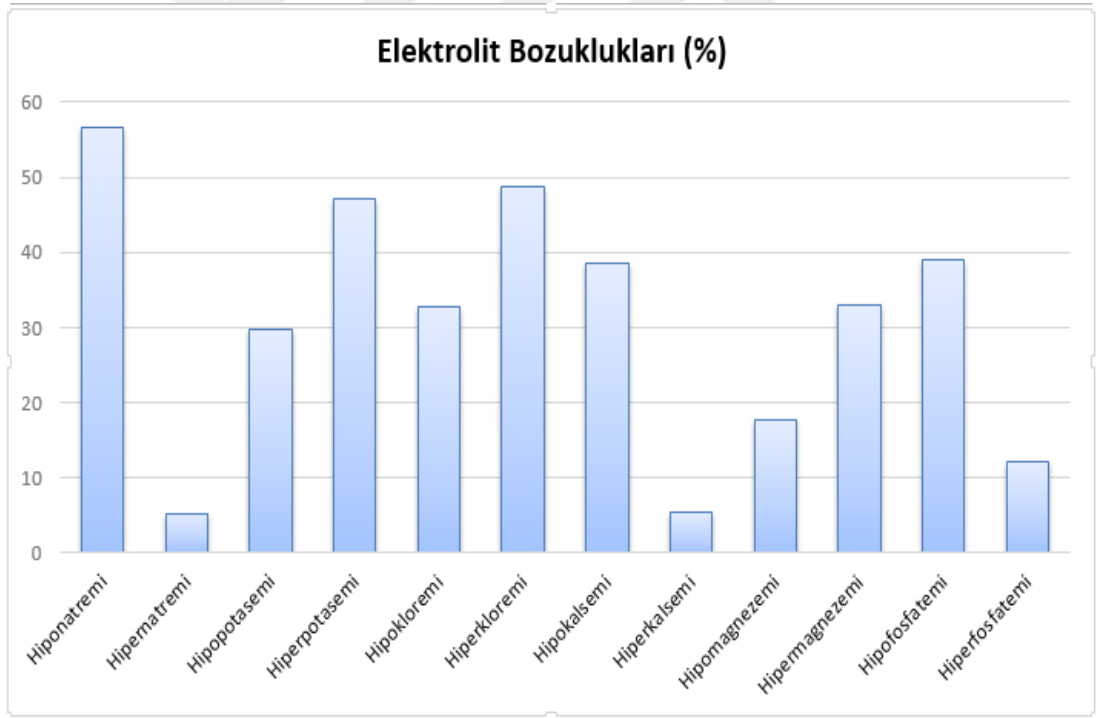
Tablo-16: Referans aralıklarına göre biyokimya parametreleri

Laboratuvar			Başvuru	1-4. gün	5-8. gün	9-12. gün
Glukoz	n (%)	Normal	92 (%74,80)	31 (%66,00)	32 (%72,70)	23 (%63,90)
		Düşük	18 (%14,60)	2 (%4,30)	4 (%9,10)	3 (%8,30)
		Yüksek	13 (%10,60)	14 (%29,80)	8 (%18,20)	10 (%27,80)
Kreatinin	n (%)	Normal	275 (%92,30)	124 (%84,40)	221 (%91,30)	163 (%90,10)
		Düşük	-	1 (%0,70)	-	-
		Yüksek	23 (%7,7)	22 (%15,00)	21 (%8,70)	18 (%9,90)
Ürik asit	n (%)	Normal	183 (%79,60)	81 (%57,90)	134 (%62,60)	84 (%48,80)
		Düşük	23 (%10,00)	39 (%27,90)	66 (%21,60)	78 (%45,30)
		Yüksek	24 (%10,40)	20 (%14,30)	14 (%6,50)	10 (%5,80)
AST	n (%)	Normal	253 (%86,60)	94 (%65,70)	149 (%61,60)	114 (%63,00)
		Düşük	7 (%2,40)	4 (%2,80)	16 (%6,60)	8 (%4,40)
		Yüksek	32 (%11,00)	45 (%31,50)	77 (%25,20)	59 (%32,6)
ALT	n (%)	Normal	284 (%95,30)	112 (%77,20)	172 (%70,80)	110 (%61,10)
		Düşük	1 (%0,30)	1 (%0,70)	1 (%0,40)	-
		Yüksek	13 (%4,40)	32 (%22,10)	70 (%28,80)	70 (%38,90)
Albumin	n (%)	Normal	171 (%83,80)	83 (%59,70)	127 (%69,40)	104 (%69,80)
		Düşük	24 (%11,80)	55 (%39,60)	48 (%26,20)	42 (%28,20)
		Yüksek	9 (%4,40)	1 (%0,7)	8 (%4,40)	3 (%2,00)
Total bilirubin	n (%)	Normal	185 (%94,40)	117 (%84,20)	150 (%86,20)	107 (%75,90)
		Yüksek	11 (%5,60)	22 (%15,80)	24 (%13,80)	34 (%24,10)
		Normal	39 (%50,00)	4 (%36,4,0)	4 (%50,00)	6 (%50,00)
Alkalin fosfataz	n (%)	Düşük	20 (%25,60)	6 (%54,50)	2 (%25,00)	5 (%41,70)
		Yüksek	19 (%24,40)	1 (%9,10)	2 (%25,00)	1 (%8,30)
		Normal	12 (%70,60)	1 (%100,00)	-	1 (%25,00)
GGT	n (%)	Yüksek	5 (%29,40)	-	1 (%100,00)	3 (%75,00)

Tablo-16: Referans aralıklarına göre biyokimya parametreleri (devam)

Laboratuvar			13-16. gün	17-20. gün	21-24. gün	25-30. gün
Glukoz	n (%)	Normal	24 (%77,40)	32 (%94,10)	22 (%73,30)	34 (%72,30)
		Düşük	1 (%3,20)	2 (%5,90)	2 (%6,70)	7 (%14,90)
		Yüksek	6 (%19,4)	-	6 (%20,00)	6 (%12,80)
Kreatinin	n (%)	Normal	202 (%92,70)	144 (%90,60)	181 (%91,00)	201 (%92,20)
		Düşük	-	1 (%0,60)	1 (%0,50)	1 (%0,50)
		Yüksek	16 (%7,30)	14 (%8,80)	17 (%8,50)	16 (%7,30)
Ürik asit	n (%)	Normal	102 (%54,30)	65 (%46,10)	107 (%61,50)	112 (%59,60)
		Düşük	78 (%41,50)	72 (%51,10)	62 (%35,60)	66 (%35,1)
		Yüksek	8 (%4,30)	4 (%2,80)	5 (%2,90)	10 (%5,30)
AST	n (%)	Normal	157 (%72,00)	115 (%73,20)	162 (%81,80)	165 (%75,30)
		Düşük	14 (%6,40)	8 (%5,10)	7 (%3,50)	8 (%3,70)
		Yüksek	47 (%21,60)	34 (%21,70)	29 (%14,60)	46 (%21,00)
ALT	n (%)	Normal	162 (%74,00)	104 (%65,40)	148 (%74,00)	156 (%71,60)
		Düşük	3 (%1,40)	3 (%1,90)	2 (%1,00)	1 (%0,50)
		Yüksek	54 (%24,70)	52 (%32,70)	50 (%25,00)	61 (%28,00)
Albumin	n (%)	Normal	83 (%55,30)	77 (%60,60)	87 (%61,30)	91 (%61,10)
		Düşük	58 (%38,70)	47 (%37,00)	49 (%34,50)	49 (%32,90)
		Yüksek	9 (%6,00)	3 (%2,40)	6 (%4,20)	9 (%6,00)
Total bilirubin	n (%)	Normal	114 (%81,40)	90 (%75,00)	112 (%88,20)	126 (%88,10)
		Yüksek	26 (%18,60)	30 (%25,00)	15 (%11,80)	17 (%11,90)
		Normal	3 (%30,00)	1 (%16,70)	2 (%18,20)	2 (%14,30)
Alkalin fosfataz	n (%)	Düşük	4 (%40,00)	3 (%50,00)	8 (%72,70)	11 (%78,60)
		Yüksek	3 (%30,00)	2 (%33,30)	1 (%9,10)	1 (%7,10)
		Normal	-	-	1 (%33,30)	1 (%50,00)
GGT	n (%)	Yüksek	2 (%100,00)	-	2 (%66,70)	1 (%50,00)

Hastaların %87.5'inde (n=267) en az bir elektrolit bozukluğu saptandı. Serum sodyumu 305 hastanın tamamında çalışılmış olup, hiponatremi %56.7 (n=173) oranıyla en sık görülen elektrolit patolojisi olarak saptandı (Şekil-8). 16 hastada (%5.2) hipernatremi izlendi. Yine tüm hastalardan serum potasyumu çalışılmış olup 91 hastada hipopotasemi (%29.8), 144 hastada hiperpotasemi (%47.2) saptandı. 303 hastanın serum klor düzeyi çalışılmış olup 99 hastada (%32.7) hipokloremi, 148 hastada (%48.8) hiperkloremi izlendi. Kalsiyum düzeyi 299 hastada çalışılmış olup, 115 hastada (%38.5) hipokalsemi, 16 hastada (%5.4) hiperkalsemi saptandı. Magnezyum düzeyi 231 hastada çalışıldı. Bunların %17.7'sinde (n=41) hipomagnezemi, %32.9'unda (n=76) hipermagnezemi tespit edildi. 249 hastanın serum fosfor düzeyi çalışılmış olup, 97 hastada (%39.0) hipofosfatemi, 30 hastada (%12.0) hiperfosfatemi saptandı.



Şekil-8. Serum elektrolit bozuklukları

Tablo-17: Referans aralıklarına göre serum elektrolit düzeyleri

Elektrolitler			Başvuru	1-4. gün	5-8. gün	9-12. gün
Sodyum	n (%)	Normal	265 (%88,90)	93 (%63,30)	163 (%68,20)	122 (%67,80)
		Düşük	28 (%9,40)	53 (%36,10)	76 (%24,90)	57 (%31,70)
		Yüksek	5 (%1,70)	1 (%0,70)	-	1 (%0,60)
Potasyum	n (%)	Normal	233 (%79,30)	103 (%70,10)	174 (%72,80)	123 (%68,30)
		Düşük	2 (%0,70)	18 (%12,20)	30 (%12,60)	35 (%19,40)
		Yüksek	59 (%20,10)	26 (%17,70)	35 (%14,60)	22 (%12,20)
Klor	n (%)	Normal	219 (%75,80)	85 (%58,60)	155 (%67,10)	117 (%66,10)
		Düşük	17 (%5,90)	31 (%21,40)	38 (%16,50)	30 (%16,90)
		Yüksek	53 (%18,30)	29 (%20,00)	38 (%16,50)	30 (%16,90)
Kalsiyum	n (%)	Normal	259 (%93,80)	114 (%78,60)	170 (%78,70)	123 (%73,20)
		Düşük	11 (%4,00)	30 (%20,70)	44 (%20,40)	42 (%25,00)
		Yüksek	6 (%2,20)	1 (%0,70)	2 (%0,9)	3 (%1,80)
Magnezyum	n (%)	Normal	99 (%86,80)	93 (%80,90)	108 (%75,50)	79 (%73,80)
		Düşük	-	4 (%3,50)	11 (%7,70)	9 (%8,40)
		Yüksek	15 (%13,20)	18 (%15,70)	24 (%16,80)	19 (%17,80)
Fosfor	n (%)	Normal	152 (%93,80)	80 (%69,6)	108 (%69,20)	65 (%55,60)
		Düşük	6 (%3,70)	22 (%19,10)	43 (%27,60)	47 (%40,20)
		Yüksek	4 (%2,50)	13 (%11,30)	5 (%3,20)	5 (%4,30)

Tablo-17: Referans aralıklarına göre serum elektrolit düzeyleri (devam)

Elektrolitler			13-16. gün	17-20. gün	21-24. gün	25-30. gün
Sodyum	n (%)	Normal	155 (%73,10)	116 (%74,40)	163 (%81,90)	155 (%71,40)
		Düşük	55 (%25,90)	34 (%21,80)	30 (%15,10)	58 (%26,70)
		Yüksek	2 (%0,90)	6 (%3,80)	6 (%3,00)	4 (%1,80)
Potasyum	n (%)	Normal	155 (%73,10)	103 (%66,50)	133 (%67,50)	137 (%63,40)
		Düşük	25 (%11,80)	28 (%18,10)	22 (%11,20)	32 (%14,80)
		Yüksek	32 (%15,10)	24 (%15,50)	42 (%21,30)	47 (%21,80)
Klor	n (%)	Normal	136 (%66,70)	98 (%63,60)	130 (%66,70)	135 (%62,50)
		Düşük	34 (%16,70)	19 (%12,30)	22 (%11,30)	32 (%14,80)
		Yüksek	34 (%16,70)	37 (%24,00)	43 (%22,10)	49 (%22,70)
Kalsiyum	n (%)	Normal	148 (%77,90)	111 (%76,00)	138 (%78,90)	163 (%82,30)
		Düşük	38 (%20,00)	31 (%21,20)	33 (%18,90)	34 (%17,20)
		Yüksek	4 (%2,10)	4 (%2,70)	4 (%2,30)	1 (%0,50)
Magnezyum	n (%)	Normal	84 (%75,00)	69 (%68,30)	75 (%75,80)	77 (%69,40)
		Düşük	14 (%12,50)	13 (%12,90)	8 (%8,10)	21 (%18,90)
		Yüksek	14 (%12,50)	19 (%18,8)	16 (%16,20)	13 (%11,70)
Fosfor	n (%)	Normal	76 (%62,30)	54 (%58,10)	75 (%69,40)	93 (%69,90)
		Düşük	42 (%34,40)	37 (%39,80)	30 (%27,80)	35 (%26,30)
		Yüksek	4 (%3,30)	2 (%2,20)	3 (%2,80)	5 (%3,80)

Hastalardan 79'unun kan gazı çalışıldı. 21 hastada (%26.6) metabolik asidoz, 9 hastada (%11.4) metabolik alkaloz, 13 hastada (%16.5) respiratuar asidoz ve 25 hastada (%31.6) respiratuar alkaloz saptandı.

Toplamda 213 hastanın tam idrar tetkiki değerlendirildi. 104 hastanın tam idrar tetkiki sonuçları normaldi. 46 hastada (%21.6) sadece hematüri, 31 hastada (%14.6) sadece proteinüri, 32 hastada ise (%15.0) proteinüri ve hematüri birlikte saptandı.

Cinsiyete göre organ toksisitesi, biyokimya ve elektrolitler, kan gazı ve tam idrar tetkiki sonuçları karşılaştırıldı. Organ toksisitesi oranı erkeklerde (n=115, %62.8), kızlara göre (n=62, %50.8) anlamlı derecede yüksekti (p=0.03) (Tablo-18). Ancak hepatotoksosite ve nefrotoksosite ayrı ayrı ele alındığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-19).

Tablo-18: Cinsiyete göre organ toksisiteleri

Cinsiyet		Organ toksisitesi		p	Toplam
		var	yok		
Erkek	n (%)	115 (%62,80)	68 (%37,20)	0,03*	183 (%100,00)
Kız	n (%)	62 (%50,80)	60 (%49,20)		122 (%100,00)

Tablo-19: Cinsiyete göre nefrotoksosite ve hepatotoksosite

Cinsiyet		Hepatotoksosite		p	Nefrotoksosite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	109 (%59,60)	74 (%40,40)	0,17	24 (%13,10)	159 (%86,90)	0,06	183 (%100,00)
Kız	n (%)	63 (%51,60)	59 (%48,40)		8 (%6,60)	114 (%93,40)		122 (%100,00)

Kan glukozu, ürik asit, albumin, total bilirubin, ALP ve GGT anormalliklerinin oranları karşılaştırıldığında, her iki cins arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-20).

Tablo-20: Cinsiyete göre biyokimyasal anormallikler

Cinsiyet		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Erkek	n (%)	18 (%15,10)	101 (%84,90)	0,15	119 (%100,00)
Kız	n (%)	17 (%23,30)	56 (%76,70)		73 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Erkek	n (%)	29 (%24,40)	90 (%75,60)	0,86	119 (%100,00)
Kız	n (%)	17 (%23,30)	56 (%76,70)		73 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Erkek	n (%)	37 (%21,00)	139 (%79,00)	0,61	176 (%100,00)
Kız	n (%)	22 (%18,80)	95 (%81,20)		117 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Erkek	n (%)	68 (%40,00)	102 (%60,00)	0,83	170 (%100,00)
Kız	n (%)	43 (%38,70)	68 (%61,30)		111 (%100,00)

Tablo-20: Cinsiyete göre biyokimyasal anormallikler (devam)

			Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
			var	yok		
Cinsiyet	Erkek	n (%)	40 (%25,00)	120 (%75,00)	0,47	160 (%100,00)
	Kız	n (%)	31 (%29,00)	76 (%71,00)		107 (%100,00)
			ALP yüksekliği		p	Toplam
			var	yok		
Cinsiyet	Erkek	n (%)	14 (%20,30)	55 (%79,70)	0,68	69 (%100,00)
	Kız	n (%)	9 (%23,70)	29 (%76,30)		38 (%100,00)
			GGT yüksekliği		p	Toplam
			var	yok		
Cinsiyet	Erkek	n (%)	8 (%40,00)	12 (%60,00)	0,76	20 (%100,00)
	Kız	n (%)	2 (%33,30)	4 (%66,70)		6 (%100,00)

Serum elektrolit anormallikleri cinsiyetler arasında anlamlı farklı değildi (Tablo-21).

Tablo-21: Cinsiyete göre elektrolit anormallikleri

Cinsiyet		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	107 (%58,50)	76 (%41,50)	0,45	8 (%4,40)	175 (%95,60)	0,40	183 (%100,00)
Kız	n (%)	66 (%54,10)	56 (%45,90)		8 (%6,60)	114 (%93,40)		122 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	49 (%26,80)	134 (%73,20)	0,15	89 (%48,60)	94 (%51,40)	0,54	183 (%100,00)
Kız	n (%)	42 (%34,40)	80 (%35,60)		55 (%45,10)	67 (%54,90)		122 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	62 (%34,10)	120 (%65,90)	0,52	85 (%46,70)	97 (%53,30)	0,36	182 (%100,00)
Kız	n (%)	37 (%30,60)	84 (%69,40)		63 (%52,10)	58 (%47,90)		121 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	70 (%39,10)	109 (%60,90)	0,78	8 (%4,50)	171 (%95,50)	0,40	179 (%100,00)
Kız	n (%)	45 (%37,50)	75 (%62,50)		8 (%6,70)	112 (%93,30)		120 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	21 (%14,60)	123 (%85,40)	0,10	48 (%33,30)	96 (%66,70)	0,85	144 (%100,00)
Kız	n (%)	20 (%23,00)	67 (%77,00)		28 (%32,20)	59 (%67,80)		87 (%100,00)
		Hipofosfatemi		p	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	59 (%39,90)	89 (%60,10)	0,72	22 (%14,90)	126 (%85,10)	0,09	148 (%100,00)
Kız	n (%)	38 (%37,60)	63 (%62,40)		8 (%7,90)	93 (%92,10)		101 (%100,00)

Cinsiyete göre kan gazı sonuçları karşılaştırıldığında, metabolik alkaloz kızlarda (n=8, %27.6) erkeklere göre (n=1, %2.0) anlamlı derecede yüksek orandaydı ($p<0.01$)(Tablo-22). Metabolik asidoz, solunumsal asidoz ve solunumsal alkaloz cinsler arasında anlamlı farklı değildi.

Tablo-22: Cinsiyete göre kan gazı sonuçları

Cinsiyet		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	10 (%20,00)	40 (%80,00)	0,08	1 (%2,00)	49 (%98,00)	0,001*	50 (%100,00)
Kız	n (%)	11 (%37,90)	18 (%62,10)		8 (%27,60)	21 (%72,40)		29 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	9 (%18,0)	41 (%82,00)	0,62	17 (%34,00)	33 (%66,00)	0,55	50 (%100,00)
Kız	n (%)	4 (%13,80)	25 (%86,20)		8 (%27,60)	21 (%72,40)		29 (%100,00)

Cinsiyete göre tam idrar tetkiki sonuçları karşılaştırıldığında, kızlarda hematüri oranı (%48.8), erkeklere göre (%28.70) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.003$). İdrar tetkiki değerlendirilirken menstrüasyon dikkate

alınmadı. Her iki cinsiyet arasında proteinüri oranlarında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-23).

Tablo-23: Cinsiyete göre tam idrar tetkiki sonuçları

Cinsiyet		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erkek	n (%)	37 (%28,70)	92 (%71,30)	0,003*	38 (%29,50)	91 (%70,50)	0,96	129 (%100,00)
Kız	n (%)	41 (%48,80)	43 (%51,20)		25 (%29,80)	59 (%70,20)		84 (%100,00)

Yaş grupları arasında hepatotoksisite ve nefrotoksisite oranlarında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-24).

Tablo-24: Yaş grubuna göre organ toksisitesi sonuçları

Yaş grubu		Hepatotoksisite		p	Nefrotoksisite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
5 ve altı	n (%)	63 (%53,80)	54 (%46,20)	0,47	13 (%11,10)	104 (%88,90)	0,78	117 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	109 (%58,00)	79 (%42,00)		19 (%10,10)	169 (%89,90)		188 (%100,00)

Yaş gruplarına göre biyokimyasal anormallikler tablo-25'te karşılaştırıldı. 5 yaş üzerindeki çocuklarda hiperglisemi (%30.9), 5 yaş ve altındakilere göre (%14.6) anlamlı derecede sık görüldü (p=0.009). Yine 5 yaş üzerinde hipoalbuminemi (%46.2), 5 yaş ve altındaki hastalara göre (%28.7) daha sıklıkla (p=0.03). 5 yaşın üzerindeki çocuklarda hiperbilirubinemi oranı (%31.4), 5 yaş ve altındakilere (%19.4) göre anlamlı derecede yüksekti (p=0.03). Alkalin fosfataz 5 yaş ve altındakilerin %40'ında, 5 yaş üstündekilerin %10.4'ünde yüksekti ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p<0.001).

Tablo-25: Yaş gruplarına göre biyokimyasal anormallikler

Yaş grubu		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	19 (%23,20)	63 (%76,80)	0,12	82 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	16 (%14,50)	94 (%85,50)		110 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	12 (%14,60)	70 (%85,40)	0,009*	82 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	34 (%30,90)	76 (%69,10)		110 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	26 (%23,20)	86 (%76,80)	0,29	112 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	33 (%18,20)	148 (%81,80)		181 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	31 (%28,70)	77 (%71,30)	0,03*	108 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	80 (%46,20)	93 (%53,80)		173 (%100,00)

Tablo-25: Yaş gruplarına göre biyokimyasal anormallikler (devam)

Yaş grubu		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	20 (%19,40)	83 (%80,60)	0,03*	103 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	51 (%31,10)	113 (%68,90)		164 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	16 (%40,00)	24 (%60,00)	<0,001*	40 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	7 (%10,40)	60 (%89,60)		67 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	3 (%33,30)	6 (%66,70)	0,69	9 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	7 (%41,20)	10 (%61,50)		17 (%100,00)

Serum elektrolit dengesizliklerinin oranı yaşa göre karşılaştırıldığında; 5 yaş üstünde hipokloremi oranı (%37.4), 5 yaş ve altına göre (%25.0) anlamlı derecede sıktı (p=0.02). Ayrıca 5 yaş ve altındaki hastalarda hiperkoreminin (%56), 5 yaş üzerine göre (%44.4) daha sık olduğu görüldü (p=0.04). Kalsiyum bozuklukları da gruplar arasında anlamlı derecede farklıydı. 5 yaşın üzerindeki

hastalarda hipokalsemi görülme oranı (%45.1), 5 yaş ve altındakilere göre (%27.8) yüksek bulundu (p=0.003). 5 yaş ve altındaki çocuklarda hiperkalsemi oranı %8.7 iken, 5 yaşın üzerinde bu oran %3.3 olup, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.04). 5 yaşın üzerinde hiperfosfatemi görülme oranı (%15.5), 5 yaş altındakilere göre (%6.4) anlamlı yüksekti. Yaş gruplarına göre elektrolit bozuklukları Tablo-26 'da verildi.

Asit-baz dengesizlikleri yaşa göre kıyaslandığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-27).

Tablo-26: Yaş gruplarına göre elektrolit bozuklukları

Yaş grubu		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	69 (%59,00)	48 (%41,00)	0,53	5 (%4,30)	112 (%95,70)	0,54	117 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	104 (%55,30)	84 (%44,70)		11 (%5,90)	177 (%94,10)		188 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	32 (%27,40)	85 (%72,60)	0,45	61 (%52,10)	56 (%47,90)	0,17	117 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	59 (%31,40)	129 (%68,60)		83 (%44,10)	105 (%55,90)		188 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	29 (%25,00)	87 (%75,00)	0,02*	65 (%56,00)	51 (%44,00)	0,04*	116 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	70 (%37,40)	117 (%62,60)		83 (%44,40)	104 (%55,60)		187 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	32 (%27,80)	83 (%72,20)	0,003*	10 (%8,70)	105 (%91,30)	0,04*	115 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	83 (%45,10)	101 (%54,90)		6 (%3,30)	178 (%96,70)		184 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hiperagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	11 (%11,80)	82 (%88,20)	0,05	29 (%31,20)	64 (%68,80)	0,64	93 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	30 (%21,70)	108 (%78,30)		47 (%34,10)	91 (%65,90)		138 (%100,00)
		Hipofosfatemi		p	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	37 (%39,40)	57 (%60,60)	0,91	6 (%6,40)	88 (%93,60)	0,03*	94 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	60 (%38,70)	95 (%61,30)		24 (%15,50)	131 (%84,50)		155 (%100,00)

Tablo-27: Yaş gruplarına göre asit-baz dengesizlikleri

Yaş grubu		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	13 (%33,30)	26 (%66,70)	0,18	4 (%10,30)	35 (%89,70)	0,75	39 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	8 (%20,00)	32 (%80,00)		5 (%12,50)	35 (%87,50)		40 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	6 (%15,40)	33 (%84,60)	0,80	13 (%33,30)	26 (%66,70)	0,75	39 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	7 (%17,50)	33 (%82,50)		12 (%30,00)	28 (%70,00)		40 (%100,00)

Yaş grubuna göre tam idrar tetkiki bulguları Tablo-28'de karşılaştırıldı. Her grup arasında hematüri ve proteinüri oranları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-28: Yaş gruplarına göre tam idrar tetkiki sonuçları

Yaş grubu		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
≤ 5 yaş	n (%)	39 (%43,30)	51 (%56,70)	0,08	26 (%28,90)	64 (%71,10)	0,85	90 (%100,00)
> 5 yaş	n (%)	39 (%31,70)	84 (%68,30)		37 (%30,10)	86 (%69,90)		123 (%100,00)

Organ toksisiteyi erken ve ileri evre olarak Tablo-29'da karşılaştırıldı. Kanser evresinin, nefrotoksosite ya da hepatotoksosite üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Tablo-29: Kanser evresi ve organ toksisitesi ilişkisi

Evre		Hepatotoksosite		p	Nefrotoksosite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	49 (%57,60)	36 (%42,40)	0,32	8 (%9,40)	77 (%90,60)	0,91	85 (%100,00)
İleri	n (%)	59 (%64,80)	32 (%35,20)		9 (%9,90)	82 (%90,10)		91 (%100,00)

Erken ve ileri evre kanserlerin, biyokimyasal anormalliklere göre karşılaştırılması tablo-30'da verildi. Ürik asit yüksekliği (%27.5) ileri evre kanserlerde, erken evreye (%13.6) göre anlamlı derecede yüksek oranda bulundu (p=0.02). Yine ileri evre kanserlerde %49.4 oranında görülen hipotalbuminemi, erken evre kanserlerde %27.3 oranında idi (p=0.004).

Tablo-30: Kanser evresine göre biyokimyasal anormallikler

Evre		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	9 (%17,30)	43 (%82,70)	0,82	52 (%100,00)
İleri	n (%)	8 (%15,70)	43 (%84,30)		51 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	14 (%26,90)	38 (%73,10)	0,38	52 (%100,00)
İleri	n (%)	10 (%19,60)	41 (%80,40)		51 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	11 (%13,60)	70 (%86,40)	0,02*	81 (%100,00)
İleri	n (%)	25 (%27,50)	66 (%72,50)		91 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	21 (%27,30)	56 (%72,70)	0,004*	77 (%100,00)
İleri	n (%)	42 (%49,40)	43 (%50,60)		85 (%100,00)

Tablo-30: Kanser evresine göre biyokimyasal anormallikler (devam)

Evre		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	23 (%32,40)	48 (%67,60)	0,37	71 (%100,00)
İleri	n (%)	22 (%25,90)	63 (%74,10)		85 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	7 (%22,60)	24 (%77,40)	0,75	31 (%100,00)
İleri	n (%)	6 (%19,40)	25 (%80,60)		31 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Erken	n (%)	0 (%0,00)	2 (%100,00)	0,30	2 (%100,00)
İleri	n (%)	3 (%37,50)	5 (%62,50)		8 (%100,00)

Tablo-31'de elektrolit anormalliklerinin kanser evresiyle ilişkisi incelenmiş olup, erken ve ileri evrede elektrolit dengesizlikleri oranları anlamlı

farklı değildi. Kan gazı anormallikleri açısından da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-32).

Tablo-31: Kansere evresine göre elektrolit anormallikleri

Evre		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	48 (%56,50)	37 (%43,50)	0,70	4 (%4,70)	81 (%95,30)	0,81	85 (%100,00)
İleri	n (%)	54 (%59,30)	37 (%40,70)		5 (%5,50)	86 (%94,50)		91 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	21 (%24,70)	64 (%75,30)	0,05	37 (%43,50)	48 (%56,50)	0,83	85 (%100,00)
İleri	n (%)	35 (%38,50)	56 (%61,50)		41 (%45,10)	50 (%54,90)		91 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	27 (%32,10)	57 (%67,90)	0,78	35 (%41,70)	49 (%58,30)	0,18	84 (%100,00)
İleri	n (%)	31 (%34,10)	60 (%65,90)		47 (%51,60)	44 (%48,40)		91 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	34 (%41,00)	49 (%59,00)	0,96	3 (%3,60)	80 (%96,40)	0,55	83 (%100,00)
İleri	n (%)	37 (%40,70)	54 (%59,30)		5 (%5,50)	86 (%94,50)		91 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermağnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	10 (%17,90)	46 (%82,10)	0,47	21 (%37,50)	35 (%62,50)	0,32	56 (%100,00)
İleri	n (%)	10 (%13,30)	65 (%86,70)		22 (%29,30)	53 (%70,7)		75 (%100,00)
		Hipofosfatemi		p	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	25 (%37,30)	42 (%62,70)	0,62	7 (%10,40)	60 (%89,60)	0,72	67 (%100,00)
İleri	n (%)	33 (%41,30)	47 (%58,80)		7 (%8,80)	73 (%91,30)		80 (%100,00)

Tablo-32: Kansere evresine göre asit-baz bozuklukları

Evre		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	3 (%16,70)	15 (%83,30)	0,32	3 (%16,70)	15 (%83,30)	0,33	18 (%100,00)
İleri	n (%)	8 (%29,60)	19 (%70,40)		2 (%7,40)	25 (%92,60)		27 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	1 (%5,60)	17 (%94,40)	0,27	3 (%16,70)	15 (%83,30)	0,05	18 (%100,00)
İleri	n (%)	6 (%22,20)	21 (%77,80)		12 (%44,40)	15 (%55,60)		27 (%100,00)

Kansere evresine göre hematüri ve proteinüri oranları karşılaştırıldığında, erken ve ileri evre kanserler arasında tam idrar tetkiki bulguları açısından anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo-33).

Tablo-33: Kanser evresine göre tam idrar tetkiki sonuçları

Evre		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Erken	n (%)	23 (%36,50)	40 (%63,50)	0,57	18 (%28,60)	45 (%71,40)	0,55	63 (%100,00)
İleri	n (%)	21 (%31,80)	45 (%68,20)		22 (%33,30)	44 (%66,70)		66 (%100,00)

Radyoterapi alan ve almayan hastaların organ toksisitesi açısından karşılaştırılması Tablo-34'te yapıldı. Radyoterapi alan ve almayan hastaların hepatotoksisite ve nefrotoksisite oranlarında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo-34: Radyoterapi ve organ toksisitesi ilişkisi

Radyoterapi		Hepatotoksisite		p	Nefrotoksisite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	155 (%58,50)	110 (%41,50)	0,05	28 (%10,60)	237 (%89,40)	0,91	265 (%100,00)
Aldı	n (%)	17 (%42,50)	23 (%57,50)		4 (%10,00)	36 (%90,00)		40 (%100,00)

Hastaların biyokimyasal anormallikleri, radyoterapi alıp almamalarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi (Tablo-35).

Tablo-35: Radyoterapi ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Radyoterapi		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	31 (%18,90)	133 (%81,10)	0,55	164 (%100,00)
Aldı	n (%)	4 (%14,30)	24 (%85,70)		28 (%100,00)
Radyoterapi		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	41 (%25,00)	123 (%75,00)	0,41	164 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%17,90)	23 (%82,10)		28 (%100,00)
Radyoterapi		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	54 (%21,10)	202 (%78,90)	0,25	256 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%13,60)	32 (%86,40)		37 (%100,00)
Radyoterapi		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	101 (%41,20)	144 (%58,80)	0,12	245 (%100,00)
Aldı	n (%)	10 (%27,80)	26 (%72,20)		36 (%100,00)

Tablo-35: Radyoterapi ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Radyoterapi		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	66 (%28,20)	168 (%71,80)	0,11	234 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%15,20)	28 (%84,80)		33 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	22 (%22,90)	74 (%77,10)	0,29	96 (%100,00)
Aldı	n (%)	1 (%9,10)	10 (%90,90)		96 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	8 (%38,10)	13 (%61,9)	0,93	21 (%100,00)
Aldı	n (%)	2 (%40,00)	3 (%60,00)		5 (%100,00)

Tablo-36: Radyoterapi ve serum elektrolit anormallikleri ilişkisi

Radyoterapi		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	156 (%58,90)	109 (%41,10)	0,05	13 (%4,90)	252 (%95,10)	0,49	265 (%100,00)
Aldı	n (%)	17 (%42,50)	23 (%57,50)		3 (%7,50)	37 (%92,50)		40 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	82 (%30,90)	183 (%69,10)	0,27	126 (%47,50)	139 (%52,50)	0,76	265 (%100,00)
Aldı	n (%)	9 (%22,50)	31 (%77,50)		18 (%45,00)	22 (%55,00)		40 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	92 (%34,80)	172 (%65,20)	0,03*	132 (%50,00)	132 (%50,00)	0,29	264 (%100,00)
Aldı	n (%)	7 (%17,90)	32 (%82,10)		16 (%40,00)	23 (%59,00)		39 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	102 (%39,40)	157 (%60,60)	0,40	14 (%5,40)	245 (%94,60)	0,91	259 (%100,00)
Aldı	n (%)	13 (%32,50)	27 (%67,50)		2 (%5,00)	38 (%95,0)		40 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	36 (%17,40)	171 (%82,60)	0,67	66 (%31,90)	141 (%68,10)	0,33	207 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%20,80)	19 (%79,20)		10 (%41,70)	14 (%58,30)		24 (%100,00)
		Hipofosfatemi		p	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	91 (%41,20)	130 (%58,80)	0,04*	28 (%12,70)	193 (%87,30)	0,39	221 (%100,00)
Aldı	n (%)	6 (%21,40)	22 (%78,60)		2 (%7,10)	26 (%92,90)		28 (%100,00)

Tablo-36’da radyoterapi ve serum elektrolit bozuklukları arasındaki ilişki verildi. Radyoterapi almayan hastalarda (%34.8), radyoterapi alanlara göre (%17.9) hipokloremi oranı anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.03). Hipofosfatemi oranı, radyoterapi almayan hastalarda (%41.2), radyoterapi alanlara göre (%21.4) daha yüksekti (p=0.04). Diğer elektrolit patolojileri sıklıklarında, radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi. Tablo-37’de radyoterapi ve asit-baz patolojileri arasındaki ilişki gösterildi. Asit baz dengesizlikleri sıklıklarında, radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo-37: Radyoterapi ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Radyoterapi		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	16 (%23,50)	52 (%76,50)	0,12	8 (%11,80)	60 (%88,20)	0,99	68 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%45,50)	6 (%54,50)		1 (%9,10)	10 (%90,90)		11 (%100,00)
Radyoterapi		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	12 (%17,60)	56 (%82,40)	0,68	20 (%29,40)	48 (%70,60)	0,28	68 (%100,00)
Aldı	n (%)	1 (%9,10)	1 (%90,90)		5 (%45,50)	6 (%54,50)		11 (%100,00)

Radyoterapi alan ve almayan hastaların tam idrar tetkiki sonuçları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-38).

Tablo-38: Radyoterapi ve tam idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması

Radyoterapi		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	69 (%36,30)	121 (%63,70)	0,79	56 (%29,50)	134 (%70,50)	0,92	190 (%100,00)
Aldı	n (%)	9 (%39,10)	14 (%60,90)		7 (%30,40)	16 (%69,60)		23 (%100,00)

Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastaların organ toksisitesi Tablo-39’da karşılaştırıldı. Cerrahi uygulanmayan hastalarda hepatotoksisite oranı (%66.9), cerrahi uygulananlara göre (%49.7) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.003). Nefrotoksisite açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0.07).

Tablo-39: Cerrahi ve organ toksisite ilişkisi

Cerrahi		Hepatotoksosite		p	Nefrotoksosite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	79 (%66,90)	39 (%33,10)	0,003*	17 (%14,40)	101 (%85,60)	0,07	118 (%100,00)
Var	n (%)	93 (%49,70)	94 (%50,30)		15 (%8,00)	172 (%92,00)		187 (%100,00)

Cerrahi uygulanmayan hastalarda hipoalbuminemi oranı (%57.1), cerrahi uygulananlara göre (%27.8) anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.001$). Hiperbilirubinemi; cerrahi olmayan hastalarda (%40.9), cerrahi olanlara göre (%16.60) anlamlı derecede sık görüldü (Tablo-40).

Tablo-40: Cerrahi ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Cerrahi		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	14 (%15,90)	74 (%84,10)	0,44	88 (%100,00)
Var	n (%)	21 (%20,20)	83 (%79,80)		104 (%100,00)
Cerrahi		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	20 (%22,70)	68 (%77,30)	0,71	88 (%100,00)
Var	n (%)	26 (%25,00)	78 (%75,00)		104 (%100,00)
Cerrahi		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	27 (%23,30)	89 (%76,70)	0,26	116 (%100,00)
Var	n (%)	32 (%18,00)	146 (%82,00)		177 (%100,00)
Cerrahi		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	64 (%57,10)	48 (%42,90)	<0,001*	112 (%100,00)
Var	n (%)	47 (%27,80)	122 (%72,20)		169 (%100,00)

Tablo-40: Cerrahi ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Cerrahi		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	45 (%40,90)	65 (%59,10)	<0,001*	110 (%100,00)
Var	n (%)	26 (%16,60)	131 (%83,40)		157 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	12 (%27,30)	32 (%72,70)	0,22	44 (%100,00)
Var	n (%)	11 (%17,50)	52 (%82,50)		63 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	6 (%60,00)	4 (%40,00)	0,07	10 (%100,00)
Var	n (%)	4 (%25,00)	12 (%75,00)		16 (%100,00)

Tablo-41: Cerrahi ve serum elektrolit anormallikleri ilişkisi

Cerrahi		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	89 (%75,40)	29 (%24,60)	<0,001*	6 (%5,10)	112 (%94,90)	0,92	118 (%100,00)
Var	n (%)	84 (%44,90)	103 (%55,10)		10 (%5,30)	177 (%94,70)		187 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	55 (%46,60)	63 (%53,40)	<0,001*	60 (%50,80)	58 (%49,20)	0,31	118 (%100,00)
Var	n (%)	36 (%19,30)	151 (%80,70)		84 (%44,90)	103 (%55,10)		187 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	57 (%48,30)	61 (%51,70)	<0,001*	59 (%50,00)	59 (%50,00)	0,74	118 (%100,00)
Var	n (%)	42 (%22,70)	143 (%77,30)		89 (%48,10)	96 (%51,90)		185 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	65 (%56,50)	50 (%43,50)	<0,001*	7 (%6,10)	108 (%93,90)	0,65	115 (%100,00)
Var	n (%)	50 (%27,20)	134 (%72,80)		9 (%4,90)	175 (%95,10)		184 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermağnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	24 (%23,80)	77 (%76,20)	0,03*	36 (%35,60)	65 (%64,40)	0,43	101 (%100,00)
Var	n (%)	17 (%13,10)	113 (%86,90)		40 (%30,80)	90 (%69,20)		130 (%100,00)
		Hipofosfatemi		P	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	54 (%51,40)	51 (%48,60)	0,001*	15 (%14,30)	90 (%85,70)	0,35	105 (%100,00)
Var	n (%)	43 (%29,90)	101 (%70,10)		15 (%10,40)	129 (%89,60)		144 (%100,00)

Hiponatremi, cerrahi olmayan hastalarda (%75.4), olanlara göre (%44.9) daha yüksek oranda saptandı (p<0.001). Cerrahi olmayan hastalarda

hipopotasemi oranı (%46.6), cerrahi olanlara göre (%19.3) daha fazlaydı ($p<0.001$). Cerrahi uygulanmayan hastalarda hipokloreminin (%48.3), cerrahi uygulananlara göre (%22.7) daha yüksek pranda olduğu görüldü ($p<0.001$). Hipokalsemi, cerrahi olmayan hastalarda (%56.5), olanlara göre (%27.2) daha yüksek oranda saptandı ($p<0.001$). Cerrahi olmayan hastalarda hipomagnezemi oranı (%23.8), olanlara göre (%13.1) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.03$). Cerrahi olmayan hastalarda hipofosfatemi (%51.4), olanlara göre (%29.9) daha yüksek oranda görüldü (Tablo-41). Asit baz dengesizlikleri sıklıklarında, cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-42).

Tablo-42: Cerrahi ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Cerrahi		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	7 (%24,10)	22 (%75,90)	0,70	5 (%17,20)	24 (%82,80)	0,21	29 (%100,00)
Var	n (%)	14 (%28,00)	36 (%72,00)		4 (%8,00)	46 (%92,0)		50 (%100,00)
Cerrahi		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	6 (%20,70)	7 (%14,00)	0,44	11 (%37,90)	18 (%62,10)	0,36	29 (%100,00)
Var	n (%)	23 (%79,30)	43 (%86,00)		14 (%28,00)	36 (%72,00)		50 (%100,00)

Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastaların tam idrar tetkiki sonuçları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-43).

Tablo-43: Cerrahi ve tam idrar tetkiki bulguları

Cerrahi		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	34 (%36,60)	59 (%63,40)	0,98	27 (%29,00)	66 (%71,00)	0,87	93 (%100,00)
Var	n (%)	44 (%36,70)	76 (%63,30)		36 (%30,00)	84 (%70,00)		120 (%100,00)

Kanserin karaciğer ve böbrek tutulumuna göre laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında, böbrek tutulumu olan hastalarda hiperürisemi (%40.5), organ tutulumu olmayanlara göre (%15.7) anlamlı derecede yüksek oranda bulundu ($p=0.001$). Karaciğer tutulumu olan hastalarda hiperbilirubinemi (%52.6), organ tutulumu olmayan (%25.2) ve

sadece böbrek tutulumu olan hastalara (%22.2) göre daha yüksek oranda bulundu ($p=0.02$) Böbrek ve karaciğer tutulumu birlikte olan 2 hasta istatistiksel analize dahil edilmedi (Tablo-44).

Tablo-44: Organ tutulumu ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Organ Tutulumu		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	23 (%15,40)	126 (%84,60)	0,14	149 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	3 (%25,00)	9 (%75,00)		12 (%100,00)
Böbrek	n (%)	9 (%30,00)	21 (%70,00)		30 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	36 (%24,20)	113 (%75,80)	0,42	149 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	1 (%8,30)	11 (%91,70)		12 (%100,00)
Böbrek	n (%)	8 (%26,70)	22 (%73,30)		30 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	36 (%15,70)	193 (%84,30)	0,001*	229 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	5 (%25,00)	15 (%75,00)		20 (%100,00)
Böbrek	n (%)	17 (%40,50)	25 (%59,50)		42 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	87 (%39,70)	132 (%60,30)	0,91	219 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	7 (%36,80)	12 (%63,20)		19 (%100,00)
Böbrek	n (%)	15 (%36,60)	26 (%63,40)		41 (%100,00)

Tablo-44: Organ tutulumu ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Organ Tutulumu		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	53 (%25,20)	157 (%74,80)	0,02*	210 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	10 (%52,60)	9 (%47,40)		19 (%100,00)
Böbrek	n (%)	8 (%22,20)	28 (%77,80)		36 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	16 (%18,80)	69 (%81,20)	0,35	85 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	2 (%33,30)	4 (%66,70)		6 (%100,00)
Böbrek	n (%)	5 (%33,30)	10 (%66,70)		15 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Yok	n (%)	5 (%27,80)	13 (%72,20)	0,05	18 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	3 (%100,00)	0 (%0,00)		3 (%100,00)
Böbrek	n (%)	2 (%40,00)	3 (%60,00)		5 (%100,00)

Kanserin organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında serum elektrolit bozuklukları açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo-45).

Tablo-45: Organ tutulumu ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi

Organ Tutulumu		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	131 (%54,80)	108 (%45,20)	0,40	10 (%4,20)	229 (%95,8)	0,13	239 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	13 (%61,90)	8 (%38,10)		1 (%4,80)	20 (%95,20)		21 (%100,00)
Böbrek	n (%)	28 (%65,10)	15 (%34,90)		5 (%11,60)	38 (%88,40)		43 (%100,00)
Organ Tutulumu		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	66 (%27,60)	173 (%72,40)	0,24	110 (%46,00)	129 (%54,00)	0,45	239 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	9 (%42,90)	12 (%57,10)		9 (%42,90)	12 (%57,10)		21 (%100,00)
Böbrek	n (%)	15 (%34,90)	28 (%65,10)		24 (%55,80)	19 (%44,20)		43 (%100,00)
Organ Tutulumu		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	73 (%30,70)	165 (%69,30)	0,37	113 (%47,50)	125 (%52,50)	0,64	238 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	9 (%42,90)	12 (%57,10)		11 (%52,40)	10 (%47,60)		24 (%100,00)
Böbrek	n (%)	16 (%38,10)	26 (%61,90)		23 (%54,80)	19 (%45,20)		42 (%100,00)
Organ Tutulumu		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	93 (%39,90)	140 (%60,10)	0,48	10 (%4,30)	223 (%95,70)	0,13	233 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	8 (%38,10)	13 (%61,90)		3 (%14,30)	18 (%85,70)		21 (%100,00)
Böbrek	n (%)	13 (%30,20)	30 (%69,80)		3 (%7,00)	40 (%93,00)		43 (%100,00)
Organ Tutulumu		Hipomagnezemi		p	Hipermagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	29 (%16,00)	152 (%84,00)	0,35	56 (%30,90)	125 (%69,10)	0,34	181 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	4 (%25,00)	12 (%75,00)		6 (%37,50)	10 (%62,50)		16 (%100,00)
Böbrek	n (%)	8 (%25,00)	24 (%75,00)		14 (%43,80)	18 (%56,30)		32 (%100,00)
Organ Tutulumu		Hipofosfatemi		p	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	71 (%36,60)	123 (%63,40)	0,19	22 (%11,30)	172 (%88,70)	0,84	194 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	7 (%36,80)	12 (%63,20)		3 (%15,80)	16 (%84,20)		19 (%100,00)
Böbrek	n (%)	18 (%52,90)	16 (%47,10)		4 (%11,80)	30 (%88,20)		34 (%100,00)

Kanserin organ tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında asit-baz dengesizlikleri açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo-46).

Tablo 46: Organ tutulumu ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Organ Tutulumu		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	11 (%20,80)	42 (%79,20)	0,11	6 (%11,30)	47 (%88,70)	0,80	53 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	3 (%60,00)	2 (%40,00)		1 (%20,00)	4 (%80,00)		5 (%100,00)
Böbrek	n (%)	7 (%33,30)	14 (%66,70)		2 (%9,50)	19 (%90,50)		21 (%100,00)
Organ Tutulumu		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	10 (%18,90)	43 (%81,10)	0,60	15 (%28,30)	38 (%71,70)	0,34	53 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	1 (%20,00)	4 (%80,00)		3 (%60,00)	2 (%40,00)		5 (%100,00)
Böbrek	n (%)	2 (%9,50)	19 (%90,50)		7 (%33,30)	14 (%66,70)		21 (%100,00)

Organ tutulumuna göre hastaların tam idrar tetkiki sonuçları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-47).

Tablo-47: Organ tutulumuna göre idrar tetkiki bulguları

Organ Tutulumu		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Yok	n (%)	54 (%34,40)	103 (%65,60)	0,60	42 (%26,80)	115 (%73,20)	0,21	157 (%100,00)
Karaciğer	n (%)	7 (%43,80)	9 (%56,30)		5 (%31,30)	11 (%68,80)		16 (%100,00)
Böbrek	n (%)	16 (%41,00)	23 (%59,00)		16 (%41,00)	23 (%59,00)		39 (%100,00)

Kemoterapi grubuna göre organ toksisiteleri, biyokimyasal anormallikler, elektrolit dengesizlikleri, asit-baz dengesi bozuklukları ve tam idrar tetkiki sonuçları karşılaştırıldı. Tedavinin ilk 1 ayında tirozin kinaz inhibitörü alan hasta sayısı yetersiz olduğundan (n=1, %0.3) istatistiksel analizde yer verilmedi.

Alkilleyici ajan alan hastalarda hepatotoksisite (%64.4), almayanlara göre (%40.0) daha yüksek oranda saptandı (p<0.001). Alkilleyici ilaç alan ve almayan hastalar arasında nefrotoksisite açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.16)(Tablo-48).

Tablo-48: Alkilleyiciler ve organ toksisitesi ilişkisi

Alkilleyici		Hepatotoksisite		p	Nefrotoksisite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	40 (%40,00)	60 (%60,00)	<0.001*	7 (%7,00)	93 (%93,00)	0,16	100 (%100,00)
Aldı	n (%)	132 (%64,40)	73 (%36,60)		25 (%12,20)	180 (%87,80)		205 (%100,00)

Alkilleyici ilaç alanlarda hipalbuminemi (%46.4), almayanlara göre (%24.4) daha yüksek oranda saptandı (p=0.001). Hiperbilirubinemi oranı; alkilleyici alanlarda (%31.2), almayanlara göre (%16.3) daha yüksekti (p=0.01)(Tablo-49).

Tablo-49: Alkilleiyici ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Alkilleiyici		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	9 (%15,50)	49 (%84,50)	0,52	58 (%100,00)
Aldı	n (%)	26 (%19,40)	108 (%80,60)		134 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	14 (%24,10)	44 (%75,90)	0,96	58 (%100,00)
Aldı	n (%)	32 (%23,90)	102 (%76,10)		134 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	17 (%17,70)	79 (%82,30)	0,46	96 (%100,00)
Aldı	n (%)	42 (%21,30)	155 (%78,70)		197 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	21 (%24,40)	65 (%75,60)	0,001*	86 (%100,00)
Aldı	n (%)	90 (%46,40)	104 (%53,60)		194 (%100,00)

Tablo-49: Alkilleiyici ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Alkilleiyici		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	13 (%16,30)	67 (%83,80)	0,01*	80 (%100,00)
Aldı	n (%)	58 (%31,20)	128 (%68,80)		186 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	4 (%14,80)	23 (%85,20)	0,32	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	19 (%23,80)	61 (%76,30)		80 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	4 (%50,00)	4 (%50,00)	0,42	8 (%100,00)
Aldı	n (%)	6 (%33,30)	12 (%66,70)		18 (%100,00)

Alkilleiyici ilaç alanlarda hiponatremi (%65.9), almayanlara göre (%38.0) anlamlı derecede yüksek orandaydı ($p < 0.001$). Hipopotasemi; alkilleiyici ajan

alanlarda %39.6 oranında görülürken, almayanlarda %10.0 oranında görüldü ($p<0.001$). Ayrıca hiperpotasemi de alkilleyici ilaç alanlarda (%51.3), almayanlara göre (%39.0) daha yüksek oranda saptandı ($p=0.04$). Alkilleyici ajan alanlarda hipokloremi oranı (%39.6), almayanlara göre (%18.4) anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Hipokalsemi oranı; alkilleyici ilaç alanlarda (%39.6), almayanlara göre (%18.4) daha yüksekti ($p<0.001$). Alkilleyici ilaç alan hastalarda hipomagnezemi (%23.0), almayanlara göre (%3.2) daha yüksek oranda saptandı ($p<0.001$). Hipofosfatemi oranı; alkilleyici ajan kullanan hastalarda (%46.3), almayanlara göre (%21.6) daha fazlaydı ($p<0.001$). Hiperfosfatemi de alkilleyici ilaç alanlarda (%14.9), almayanlara göre (%5.4) daha yüksek oranda saptandı ($p=0.03$) (Tablo-50).

Tablo-50: Alkilleyici ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi

Alkilleyici		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	38 (%38,00)	62 (%62,00)	<0,001*	3 (%3,00)	97 (%97,00)	0,21	100 (%100,00)
Aldı	n (%)	135 (%65,90)	70 (%34,10)		13 (%6,40)	192 (%93,60)		205 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	10 (%10,00)	90 (%90,00)	<0,001*	39 (%39,00)	61 (%61,00)	0,04*	100 (%100,00)
Aldı	n (%)	81 (%39,60)	124 (%60,40)		105 (%51,30)	100 (%48,70)		205 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	18 (%18,40)	80 (%81,60)	<0,001*	42 (%42,90)	56 (%57,10)	0,13	98 (%100,00)
Aldı	n (%)	81 (%39,60)	124 (%60,40)		106 (%51,70)	99 (%48,30)		205 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	17 (%17,20)	82 (%82,80)	<0,001*	3 (%3,00)	96 (%97,00)	0,20	99 (%100,00)
Aldı	n (%)	98 (%49,50)	101 (%50,50)		13 (%6,50)	187 (%93,50)		200 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermağnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	2 (%3,20)	61 (%96,80)	<0,001*	20 (%31,70)	43 (%68,30)	0,81	63 (%100,00)
Aldı	n (%)	39 (%23,00)	130 (%77,00)		56 (%33,20)	113 (%66,80)		169 (%100,00)
		Hipofosfatemi		P	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	16 (%21,60)	58 (%78,40)	<0,001*	4 (%5,40)	70 (%94,60)	0,03*	74 (%100,00)
Aldı	n (%)	81 (%46,30)	93 (%53,70)		26 (%14,90)	149 (%85,10)		175 (%100,00)

Alkilleyici ajan kullanan ve kullanmayan hastaların kan gazı sonuçları karşılaştırıldığında, asit-baz dengesi bozukluğu oranlarında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-51).

Tablo-51: Alkilleyici ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri arasındaki ilişki

Alkilleyici		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	4 (%19,00)	17 (%81,00)	0,36	2 (%9,50)	19 (%90,50)	0,75	21 (%100,00)
Aldı	n (%)	17 (%29,30)	41 (%70,70)		7 (%12,10)	51 (%87,90)		58 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	2 (%9,50)	19 (%90,50)	0,31	4 (%19,00)	17 (%81,00)	0,14	21 (%100,00)
Aldı	n (%)	11 (%19,00)	47 (%81,00)		21 (%36,20)	37 (%63,80)		58 (%100,00)

Alkilleyici ajan kullanan ve kullanmayan hastaların tam idrar tetkiki karşılaştırıldığında, hematüri ve proteinüri oranlarında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-52).

Tablo-52: Alkilleyici ilaç kullanımı ve idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması

Alkilleyici		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	18 (%30,00)	42 (%70,00)	0,22	19 (%31,70)	41 (%68,30)	0,69	60 (%100,00)
Aldı	n (%)	59 (%38,80)	93 (%61,20)		44 (%28,90)	108 (%71,10)		152 (%100,00)

Antimetabolit ilaç alan hastalarda hepatotoksisite (%94.9), almayanlara göre (%47.2) daha sık saptandı ($p<0.001$). Nefrotoksisite; antimetabolit ilaç alan (%23.7) hastalarda, almayan hastalara göre (%7.3) anlamlı derecede sık saptandı ($p<0.001$)(Tablo-53).

Tablo-53: Antimetabolit ilaçlar ve organ toksisitesi ilişkisi

Antimetabolitler		Hepatotoksisite		p	Nefrotoksisite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	116 (%47,20)	130 (%52,80)	<0,001*	18 (%7,30)	228 (%92,70)	<0,001*	246 (%100,00)
Aldı	n (%)	56 (%94,90)	3 (%5,10)		14 (%23,70)	45 (%76,30)		59 (%100,00)

Serum biyokimya anormallikleri karşılaştırıldığında; antimetabolit ilaç alanlarda hiperglisemi (%52.3), almayanlara göre (%15.50) anlamlı derecede yüksek oranda bulundu ($p<0.001$). Hiperürisemi oranı; antimetabolit ilaç alanlarda (%32.2), almayanlara göre (%17.0) daha fazlaydı ($p=0.009$). Antimetabolit alan hastalarda hipoalbuminemi (%79.7), almayanlara göre (%28.8) daha yüksek oranda saptandı ($p<0.001$). Antimetabolit ajan alan

hastalarda hiperbilirubinemi (%64.4), almayanlara göre (15.9) daha yüksek orandaydı ($p < 0.001$) (Tablo-54).

Tablo-54: Antimetabolit ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Antimetabolit		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	28 (%18,90)	120 (%81,10)	0,65	148 (%100,00)
Aldı	n (%)	7 (%15,90)	37 (%84,10)		44 (%100,00)
Antimetabolit		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	23 (%15,50)	125 (%84,50)	<0,001*	148 (%100,00)
Aldı	n (%)	23 (%52,30)	21 (%47,70)		44 (%100,00)
Antimetabolit		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	40 (%17,00)	194 (%83,00)	0,009*	234 (%100,00)
Aldı	n (%)	19 (%32,20)	40 (%67,80)		59 (%100,00)
Antimetabolit		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	64 (%28,80)	158 (%71,20)	<0,001*	222 (%100,00)
Aldı	n (%)	47 (%79,70)	12 (%20,30)		59 (%100,00)

Tablo-54: Antimetabolit ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Antimetabolit		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	33 (%15,90)	175 (%84,10)	<0,001*	208 (%100,00)
Aldı	n (%)	38 (%64,40)	21 (%35,60)		59 (%100,00)
Antimetabolit		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	18 (%22,80)	61 (%77,20)	0,58	79 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%17,90)	23 (%82,10)		28 (%100,00)
Antimetabolit		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	7 (%35,00)	13 (%65,00)	0,50	20 (%100,00)
Aldı	n (%)	3 (%50,00)	3 (%50,00)		6 (%100,00)

Antimetabolit ilaç kullanımı ve serum elektrolit dengesizlikleri arasındaki ilişki Tablo-55'te verildi. Antimetabolit ilaç kullanan hastalarda hiponatremi oranı (%88.1), kullanmayanlara göre (%49.2) anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$). Hipernatremi oranı; antimetabolit ilaç alanlarda (%11.9), almayanlara göre (%3.7) daha yüksek bulundu ($p=0.01$). Hipopotasemi oranı; antimetabolit ilaç kullananlarda (%61.0), kullanmayanlara göre (%22.4) daha yüksekti ($p<0.001$). Hiperpotasemi; antimetabolit ilaç kullananlarda (%62.7), kullanmayanlara göre (%43.5) daha yüksek orandaydı ($p=0.008$). Antimetabolit ilaç kullananlarda hipokloremi (%61.0), kullanmayanlara göre (%25.8) daha yüksek oranda bulundu ($p<0.001$). Hipokalsemi oranı; antimetabolit ilaç alanlarda (%72.9), almayanlara göre (%30.0) daha fazlaydı ($p<0.001$). Hipermağnezemi oranı; antimetabolit ilaç alanlarda (%46.4), almayanlara göre (%28.6) daha yüksek bulundu ($p=0.01$). Hipofosfatemi, antimetabolit ilaç alanlarda (%65.5), almayanlara göre (%30.9) daha yüksek orandaydı ($p<0.001$). Antimetabolit ilaç kullanan hastaların hiperfosfatemi oranı (%22.4), kullanmayanlara göre (%8.9) anlamlı derecede yüksekti ($p=0.006$).

Tablo-55: Antimetabolit ajan kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi

Antimetabolit		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	121 (%49,20)	125 (%50,80)	<0,001*	9 (%3,70)	237 (%96,30)	0,01	246 (%100,00)
Aldı	n (%)	52 (%88,10)	7 (%11,90)		7 (%11,90)	52 (%88,10)		59 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		Var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	55 (%22,40)	191 (%77,60)	<0,001*	107 (%43,50)	139 (%56,50)	0,008*	246 (%100,00)
Aldı	n (%)	36 (%61,00)	23 (%39,00)		37 (%62,70)	22 (%37,30)		59 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	63 (%25,80)	181 (%74,20)	<0,001*	113 (%46,30)	131 (%53,70)	0,07	244 (%100,00)
Aldı	n (%)	36 (%61,00)	23 (%39,00)		35 (%59,30)	24 (%40,70)		59 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	72 (%30,00)	168 (%70,00)	<0,001*	15 (%6,30)	225 (%93,70)	0,16	240 (%100,00)
Aldı	n (%)	43 (%72,90)	16 (%27,10)		1 (%1,70)	58 (%98,30)		59 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermağnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	28 (%16,00)	147 (%84,00)	0,21	50 (%28,60)	125 (%71,40)	0,01*	175 (%100,00)
Aldı	n (%)	13 (%23,20)	43 (%76,80)		26 (%46,40)	30 (%53,60)		56 (%100,00)
		Hipofosfatemi		P	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	59 (%30,90)	132 (%69,10)	<0,001*	17 (%8,90)	174 (%91,10)	0,006*	191 (%100,00)
Aldı	n (%)	38 (%65,50)	20 (%34,50)		13 (%22,40)	45 (%77,60)		58 (%100,00)

Antimetabolit ilaç kullananlarda metabolik alkaloz (%26.3), kullanmayanlara göre (%6.7) daha yüksek orandaydı ($p=0.01$)(Tablo-56).

Tablo-56: Antimetabolit ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Antimetabolit		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	16 (%26,70)	44 (%73,30)	0,97	4 (%6,70)	56 (%93,30)	0,01*	60 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%26,30)	14 (%73,70)		5 (%26,30)	14 (%73,70)		19 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	8 (%13,30)	52 (%86,70)	0,18	21 (%35,00)	39 (%65,00)	0,25	60 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%26,30)	14 (%73,70)		4 (%21,10)	15 (%78,90)		19 (%100,00)

Antimetabolit ilaç kullanan hastalarda hematüri oranı (%49.1), kullanmayanlara göre (%32.1) daha yüksekti ($p=0.02$). Proteinüri oranında her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-57).

Tablo-57: Antimetabolit ilaç kullanımı ve idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması

Antimetabolit		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	51 (%32,10)	108 (%67,90)	0,02*	47 (%29,60)	112 (%70,40)	0,93	159 (%100,00)
Aldı	n (%)	26 (%49,10)	27 (%50,90)		16 (%30,20)	37 (%69,80)		53 (%100,00)

Antitümör antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında, organ toksisitesi açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo-58).

Tablo-58: Antitümör antibiyotikler ve organ toksisitesi ilişkisi

Antitümör Antibiyotik		Hepatotoksisite		p	Nefrotoksisite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	56 (%57,10)	42 (%42,90)	0,86	13 (%13,30)	85 (%86,70)	0,27	98 (%100,00)
Aldı	n (%)	116 (%56,00)	91 (%44,00)		19 (%9,20)	188 (%90,80)		207 (%100,00)

Antitümör antibiyotik kullanan hastalarda hiperglisemi oranı (%18.5), diğer antineoplastik ajanları kullananlara göre (%33.8) daha azdı ($p=0.01$). Diğer biyokimyasal anormallikler karşılaştırıldığında; antitümör antibiyotik alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo-59).

Tablo-59: Antitümör antibiyotik kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Antitümör Antibiyotik		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	12 (%17,60)	56 (%82,40)	0,87	68 (%100,00)
Aldı	n (%)	23 (%18,50)	101 (%81,50)		124 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	23 (%33,80)	45 (%66,20)	0,01*	68 (%100,00)
Aldı	n (%)	23 (%18,50)	101 (%81,50)		124 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	21 (%22,80)	70 (%77,20)	0,42	91 (%100,00)
Aldı	n (%)	38 (%18,80)	164 (%81,20)		202 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	31 (%35,20)	57 (%64,80)	0,32	88 (%100,00)
Aldı	n (%)	80 (%41,50)	113 (%58,50)		193 (%100,00)

Tablo-59: Antitümör antibiyotik kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Antitümör Antibiyotik		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	24 (%28,60)	60 (%71,40)	0,62	84 (%100,00)
Aldı	n (%)	47 (%25,70)	136 (%74,30)		183 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	8 (%22,90)	27 (%77,10)	0,81	35 (%100,00)
Aldı	n (%)	15 (%20,80)	57 (%79,20)		72 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	5 (%38,50)	8 (%61,50)	0,99	13 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%38,50)	8 (%61,50)		13 (%100,00)

Antitümör antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında, elektrolit dengesizliği sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo-60).

Tablo-60: Antitümör antibiyotik kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi

Antitümör Antibiyotik		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	51 (%52,00)	47 (%48,00)	0,25	7 (%7,10)	91 (%92,90)	0,30	98 (%100,00)
Aldı	n (%)	122 (%58,90)	85 (%41,10)		9 (%4,30)	198 (%95,70)		207 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		Var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	29 (%29,60)	69 (%70,40)	0,94	44 (%44,90)	54 (%55,10)	0,57	98 (%100,00)
Aldı	n (%)	62 (%30,00)	145 (%70,00)		100 (%48,30)	107 (%51,70)		207 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	28 (%29,20)	68 (%70,80)	0,37	46 (%47,90)	50 (%52,10)	0,82	96 (%100,00)
Aldı	n (%)	71 (%34,30)	136 (%65,70)		102 (%49,30)	105 (%50,70)		207 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	33 (%34,40)	63 (%65,60)	0,31	7 (%7,30)	89 (%92,70)	0,30	96 (%100,00)
Aldı	n (%)	82 (%40,40)	121 (%59,60)		9 (%4,40)	194 (%95,60)		203 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hiperagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	12 (%16,20)	62 (%83,80)	0,67	24 (%32,40)	50 (%67,60)	0,91	74 (%100,00)
Aldı	n (%)	29 (%18,50)	128 (%81,50)		52 (%33,10)	105 (%66,90)		157 (%100,00)
		Hipofosfatemi		P	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	30 (%40,50)	44 (%59,50)	0,73	12 (%16,20)	62 (%83,80)	0,18	74 (%100,00)
Aldı	n (%)	67 (%38,30)	108 (%61,70)		18 (%10,30)	157 (%89,70)		105 (%100,00)

Antitümör antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastaların kan gazı sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-61).

Tablo-61: Antitümör antibiyotik kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Antitümör Antibiyotik		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	10 (%29,40)	24 (%70,60)	0,62	2 (%5,90)	32 (%94,10)	0,18	34 (%100,00)
Aldı	n (%)	11 (%24,40)	34 (%75,60)		7 (%15,60)	38 (%84,40)		45 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	6 (%17,60)	28 (%82,40)	0,80	12 (%35,30)	22 (%64,70)	0,54	34 (%100,00)
Aldı	n (%)	7 (%15,60)	38 (%84,40)		13 (%28,90)	32 (%71,10)		45 (%100,00)

Tam idrar tetkiki bulguları karşılaştırıldığında, antitümör antibiyotik kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-62).

Tablo-62: Antitümör antibiyotik kullanımı ve idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması

Antitümör Antibiyotik		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	28 (%45,20)	34 (%54,80)	0,08	16 (%25,80)	46 (%74,20)	0,42	62 (%100,00)
Aldı	n (%)	49 (%32,70)	101 (%67,30)		47 (%31,30)	103 (%68,70)		150 (%100,00)

Bitki kökenli ilaç alan ve almayan hastalar arasında, organ toksisitesi sıklığı açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo-63).

Tablo-63: Bitki kökenli ilaçlar ve organ toksisitesi ilişkisi

Bitki Kökenli İlaç		Hepatotoksosite		p	Nefrotoksosite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	20 (%74,10)	7 (%25,90)	0,05	5 (%18,50)	22 (%81,50)	0,15	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	152 (%54,70)	126 (%45,30)		27 (%9,70)	251 (%90,30)		278 (%100,00)

Hiperbilirubinemi oranı; bitki kökenli ilaç kullanan hastalarda (%22.8), kullanmayanlara göre (%61.5) daha azdı (Tablo 64).

Tablo-64: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Bitki kökenli ilaç		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	3 (%15,00)	17 (%85,00)	0,69	20 (%100,00)
Aldı	n (%)	32 (%18,60)	140 (%81,40)		172 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	3 (%15,00)	17 (%85,00)	0,32	20 (%100,00)
Aldı	n (%)	43 (%25,00)	129 (%75,00)		172 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	4 (%14,80)	23 (%85,20)	0,47	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	55 (%20,60)	211 (%79,40)		266 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	10 (%38,50)	16 (%61,50)	0,90	26 (%100,00)
Aldı	n (%)	101 (%39,60)	154 (%60,40)		255 (%100,00)

Tablo-64: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Bitki kökenli ilaç		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	16 (%61,50)	10 (%38,50)	<0.001*	26 (%100,00)
Aldı	n (%)	55 (%22,80)	186 (%77,20)		241 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	3 (%30,00)	7 (%70,00)	0,49	10 (%100,00)
Aldı	n (%)	20 (%20,60)	77 (%79,40)		97 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	2 (%100,00)	0 (%0,00)	0,06	2 (%100,00)
Aldı	n (%)	8 (%33,30)	16 (%61,50)		24 (%100,00)

Tablo-65: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi

Bitki kökenli ilaç		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	24 (%88,90)	3 (%11,10)	<0,001*	1 (%3,70)	26 (%96,30)	0,70	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	149 (%53,60)	129 (%46,40)		15 (%5,40)	263 (%94,60)		278 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		Var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	13 (%48,10)	14 (%51,90)	0,02*	13 (%48,10)	14 (%51,90)	0,91	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	78 (%28,10)	200 (%71,90)		131 (%47,70)	147 (%52,90)		278 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	11 (%40,70)	16 (%59,30)	0,34	16 (%59,30)	11 (%40,70)	0,25	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	88 (%31,90)	188 (%68,10)		132 (%47,80)	144 (%52,20)		276 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	18 (%66,70)	9 (%33,30)	0,002*	1 (%3,70)	26 (%96,30)	0,69	27 (%100,00)
Aldı	n (%)	97 (%35,70)	175 (%64,30)		15 (%5,50)	257 (%94,50)		272 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermaagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	3 (%13,00)	20 (%87,00)	0,53	7 (%30,40)	16 (%69,60)	0,79	23 (%100,00)
Aldı	n (%)	38 (%18,30)	170 (%81,70)		69 (%33,20)	139 (%66,80)		208 (%100,00)
		Hipofosfatemi		P	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	10 (%40,00)	15 (%60,00)	0,91	2 (%8,00)	23 (%92,00)	0,51	25 (%100,00)
Aldı	n (%)	87 (%38,80)	137 (%61,20)		28 (%12,50)	196 (%87,50)		224 (%100,00)

Tablo-65'te bitki kökenli ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları oranları arasındaki ilişki verildi. Bitki kökenli ilaç kullanan hastalarda hiponatremi oranı (%53.6), kullanmayanlara göre (%88.9) daha azdı ($p<0.001$). Hipopotasemi oranı; bitki kökenli ajan kullananlarda (%28.1), diğer antineoplastik ilaçları kullananlara göre (%48.1) daha azdı ($p=0.02$). Bitki kökenli ilaç alan çocuklarda hipokalsemi oranı (%35.7), almayanlara göre (%66.7) daha azdı.

Bitki kökenli ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların kan gazı sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-66).

Tablo-66: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Bitki kökenli ilaç		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	0 (%0,00)	6 (%100,00)	0,12	1 (%16,70)	5 (%83,30)	0,67	6 (%100,00)
Aldı	n (%)	21 (%28,80)	52 (%71,20)		8 (%11,00)	65 (%89,00)		73 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	1 (%16,70)	5 (%83,30)	0,98	1 (%16,70)	5 (%83,30)	0,41	6 (%100,00)
Aldı	n (%)	12 (%16,40)	61 (%83,60)		24 (%32,90)	49 (%67,10)		73 (%100,00)

Tam idrar tetkiki bulguları karşılaştırıldığında, bitki kökenli ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-67).

Tablo-67: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve tam idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması

Bitki kökenli ilaç		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	8 (%40,00)	12 (%60,00)	0,71	4 (%20,00)	16 (%80,00)	0,31	20 (%100,00)
Aldı	n (%)	69 (%35,90)	123 (%64,10)		59 (%30,70)	133 (%69,30)		192 (%100,00)

Diğer grup ilaçlar alan hastalarda hepatotoksisite (%84.7), almayanlara göre (%50.8) daha yüksek oranda görüldü ($p<0.001$)(Tablo-68).

Tablo-68: Diğer grup ilaçlar ve organ toksisitesi ilişkisi

Diğer grup kemoterapiler		Hepatotoksosite		p	Nefrotoksosite		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	130 (%50,80)	126 (%49,20)	<0,001*	23 (%9,00)	233 (%91,00)	0,05	256 (%100,00)
Aldı	n (%)	42 (%84,70)	7 (%14,30)		9 (%18,40)	40 (%81,60)		49 (%100,00)

Diğer grup kemoterapi alan hastalarda hiperglisemi (%57.1), almayanlara göre (%16.6) daha yüksek orandaydı ($p<0.001$). Hiperürisemi oranı; diğer grup kemoterapi alan hastalarda (%30.6), almayanlara göre (%18.0) anlamlı derecede yüksekti ($p=0.04$). Diğer grup kemoterapi kullanan hastaların hipoalbuminemi oranı (%74.50), kullanmayanlara göre (%32.50) yüksek bulundu ($p<0.001$). Hiperbilirubinemi; diğer grup ilaç alanlarda (%54.3), almayanlara göre (%20.8) daha yüksek oranda saptandı ($p<0.001$) (Tablo-69).

Tablo-69: Diğer grup ilaçlar ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi

Diğer grup kemoterapiler		Hipoglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	30 (%19,10)	127 (%80,90)	0,50	157 (%100,00)
Aldı	n (%)	5 (%14,30)	30 (%85,70)		35 (%100,00)
		Hiperglisemi		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	26 (%16,60)	131 (%83,40)	<0,001*	157 (%100,00)
Aldı	n (%)	20 (%57,10)	15 (%42,90)		35 (%100,00)
		Ürik asit yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	44 (%18,00)	201 (%82,00)	0,04*	245 (%100,00)
Aldı	n (%)	15 (%30,60)	33 (%69,40)		48 (%100,00)
		Albumin düşüklüğü		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	76 (%32,50)	158 (%67,50)	<0,001*	234 (%100,00)
Aldı	n (%)	35 (%74,50)	12 (%25,50)		47 (%100,00)

Tablo-69: Diğer grup ilaçlar ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi (devam)

Diğer grup kemoterapiler		Total bilirubin yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	46 (%20,80)	175 (%79,20)	<0,001*	221 (%100,00)
Aldı	n (%)	25 (%54,30)	21 (%45,70)		46 (%100,00)
		ALP yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	20 (%24,10)	63 (%75,90)	0,22	83 (%100,00)
Aldı	n (%)	3 (%12,50)	21 (%87,50)		24 (%100,00)
		GGT yüksekliği		p	Toplam
		var	yok		
Almadı	n (%)	7 (%35,00)	13 (%65,00)	0,50	20 (%100,00)
Aldı	n (%)	3 (%50,00)	3 (%50,00)		6 (%100,00)

Tablo-70: Diğer grup ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi

Diğer grup kemoterapiler		Hiponatremi		p	Hipernatremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	132 (%51,60)	124 (%48,40)	<0,001*	11 (%4,30)	245 (%95,70)	0,08	256 (%100,00)
Aldı	n (%)	41 (%83,70)	8 (%16,30)		5 (%10,2)	44 (%89,80)		49 (%100,00)
		Hipopotasemi		p	Hiperpotasemi		p	Toplam
		Var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	67 (%26,20)	189 (%73,80)	0,001*	113 (%44,10)	143 (%55,90)	0,01*	256 (%100,00)
Aldı	n (%)	24 (%49,00)	25 (%51,00)		31 (%63,30)	18 (%36,70)		49 (%100,00)
		Hipokloremi		p	Hiperkloremi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	72 (%28,30)	182 (%71,70)	<0,001*	122 (%48,00)	132 (%52,00)	0,51	254 (%100,00)
Aldı	n (%)	27 (%55,10)	22 (%44,90)		26 (%53,10)	23 (%46,90)		49 (%100,00)
		Hipokalsemi		p	Hiperkalsemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	84 (%33,60)	166 (%66,40)	<0,001*	14 (%5,60)	236 (%94,40)	0,66	250 (%100,00)
Aldı	n (%)	31 (%63,30)	18 (%36,70)		2 (%4,10)	47 (%95,90)		49 (%100,00)
		Hipomagnezemi		p	Hipermaagnezemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	32 (%17,30)	153 (%82,70)	0,71	54 (%29,20)	131 (%70,80)	0,01*	185 (%100,00)
Aldı	n (%)	9 (%19,60)	37 (%80,40)		22 (%47,80)	24 (%52,20)		46 (%100,00)
		Hipofosfatemi		P	Hiperfosfatemi		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	66 (%32,70)	136 (%67,30)	<0,001*	19 (%9,40)	183 (%90,60)	0,008*	202 (%100,00)
Aldı	n (%)	31 (%66,00)	16 (%34,00)		11 (%23,40)	36 (%76,60)		47 (%100,00)

Diğer grup kemoterapi alan hastalarda hiponatremi oranı (%83.7), almayanlara göre (%51.6) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$). Hipopotasemi; diğer grup ilaç alanlarda (%49), almayanlara göre (%26.2)

yüksek orandaydı ($p=0.001$). Hiperpotasemi oranı; diğer grup kemoterapi alan hastalarda (%63.3), almayanlara göre (%33.6) daha fazlaydı ($p=0.01$). Hipokloremi; diğer grup ilaç alanlarda (%55.1), almayanlara göre (%28.3) daha yüksek oranda saptandı ($p<0.001$). Hipokalsemi oranı; diğer grup ilaç alanlarda (%63.3), almayanlara göre (%33.6) anlamlı ölçüde yüksekti ($p<0.001$). Hipermagnezemi oranı; diğer grup ilaç alanlarda (%47.8), almayanlara göre (%29.2) daha yüksek bulundu ($p=0.01$). Diğer grup ilaç alanlarda hipofosfatemi (%66.0), almayanlara göre (%32.7) daha yüksek orandaydı ($p<0.001$). Hiperfosfatemi de diğer grup kemoterapi alan hastalarda (%23.4), almayanlara göre (%9.4) daha yüksek oranda saptandı ($p=0.008$) (Tablo-70).

Diğer grup antineoplastik ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların kan gazı sonuçlarında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-71).

Tablo-71: Diğer grup ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi

Diğer grup kemoterapiler		Metabolik asidoz		p	Metabolik alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	15 (%23,10)	50 (%76,90)	0,12	6 (%9,20)	59 (%90,80)	0,19	65 (%100,00)
Aldı	n (%)	6 (%42,90)	8 (%57,10)		3 (%21,40)	11 (%78,60)		14 (%100,00)
		Solunumsal asidoz		p	Solunumsal alkaloz		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	10 (%15,40)	55 (%84,60)	0,58	21 (%32,30)	44 (%67,70)	0,78	65 (%100,00)
Aldı	n (%)	3 (%21,40)	11 (%78,60)		4 (%28,60)	10 (%71,40)		14 (%100,00)

Tam idrar tetkiki bulguları karşılaştırıldığında, diğer grup ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo-72).

Tablo-72: Diğer grup ilaç kullanımı ve tam idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması

Diğer grup kemoterapiler		Hematüri		p	Proteinüri		p	Toplam
		var	yok		var	yok		
Almadı	n (%)	58 (%33,90)	113 (%66,10)	0,13	50 (%29,20)	121 (%70,80)	0,75	171 (%100,00)
Aldı	n (%)	19 (%46,30)	22 (%53,70)		13 (%31,70)	28 (%68,30)		41 (%100,00)

TARTIŞMA

Dünyada her yıl 160,000'den fazla çocuk kanser tanısı almaktadır. Amerika kanser istatistiklerine göre kanser 14 yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri arasında ikinci sırada, Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ise dördüncü sıradadır. Çocukluk çağı kanserleri, erişkin kanserlerine göre daha nadirdir ve tüm kanserlerin %2'sini oluşturur. ABD'de 0-14 yaş grubunda en sık görülen çocukluk çağı kanserleri sırasıyla lösemiler (%29), SSS tümörleri (%26), lenfomalar ve retiküloendotelyal sinir tümörleridir (%11) (2). 15-19 yaş grubunda ise lenfomalar birinci sırada yer alırken (%21), SSS ve diğer sinir sistemi tümörleri %17 oranıyla ikinci sırada, lösemiler ise %14 oranıyla üçüncü sıradadır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2009-2014 verilerine göre lösemiler %29,5 oranıyla tüm çocukluk çağı kanserlerinin en sık nedeni iken, lenfomalar %18,1 ile 2. sırada, SSS tümörleri ise %12,4 oranı ile 3. sırada görülmektedir (8). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Güney Marmara'daki en büyük merkez olup, Bursa dışında çevre illere de hizmet vermektedir. 2010-2015 yılları arasındaki altı yıllık dönemde merkezimizde kemoterapi alan lenfoma ve solid tümürlü çocukların değerlendirildiği bu çalışmaya, 305 hastanın verileri dahil edildi.

Lösemilerin alınmadığı çalışmamızda, en sık görülen çocukluk çağı kanserleri lenfomalardı (%27.6). Hodgkin lenfomalar tüm lenfomaların %51.2'sini, Hodgkin-dışı lenfoma ise %48.8'ini oluşturmaktaydı. Çalışmamızda Hodgkin lenfomaların, Hodgkin-dışı lenfomalara göre bir miktar fazla olması bu dönemdeki tüm hastaların çalışmaya alınmaması nedeniyledir. İkinci en sık kanser grubu santral sinir sistemi tümörleri olup, hastaların %12.5'ini oluşturmaktaydı. Nöroblastom oranı %11.8, germ hücreli tümör oranı %10.8'di. Böbrek tümörleri ve kemik tümörleri %9.2 oranında ve yumuşak doku sarkomları %8.5 oranındaydı. TPOG ve TPHD 2009-2014 verilerine göre en sık görülen çocukluk çağı kanserleri sırasıyla lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörleridir. Nöroblastom, yumuşak doku sarkomları, malign kemik tümörleri,

böbrek tümörleri diğer en sık görülen kanserlerdir. Lenfoma ve solid tümörlerin sıralamaları ve görülme sıklıkları çalışmamızla benzerdir. Avrupa'da 35 ülke ve 142 merkezin katıldığı ACCIS (European Automated Childhood Cancer Information System) 2003 verilerine göre 19 yaş altında lösemiler ilk sırada, SSS tümörleri ikinci ve lenfomalar üçüncü sıklıktadır ve çalışmamızdaki hasta grubu ile oranlar farklılık göstermektedir (11). Bu farklılık bölgesel durumdan kaynaklanmaktadır. Literatür verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde lenfomalar santral sinir sistemi tümörlerinden daha sık görülmektedir. Ülkemiz gelişmekte olan ülkeler grubunda yer aldığı için beklendiği üzere lenfomalar daha sık görülmektedir. ABD'de National Cancer Institute (NCI) Surveillance, SEER 2010-2014 veri ise ACCIS verileri ile benzerdir (10-11). Araz ve ark'nın (308) 2001-2012 yılları arasındaki 682 hasta ile yaptıkları çalışmada lösemi dışında en sık görülen kanserler; lenfomalar, SSS tümörleri ve nöroblastom olarak sıralanmış olup sonuçlar çalışmamızla örtüşmektedir.

Çalışmaya katılan çocukların %60'ı erkek, %40'ı kız olup erkek/kız oranı 1.5 olarak bulundu. TPOG verileri de çalışmamıza benzer şekilde erkek/kız oranını 1.3 olarak bildirmiştir. Hastaların başvuru yaşları 1 gün ile 214 ay arasında değişmekteydi. Çocukların %10.5'inin başvuru yaşı 1 yaşın altında, %27.9'unun yaşı 1-5 yaş aralığında ve %61.6'sının yaşı 5-18 arasındaydı. 5 yaş ve altı yaş grubundaki kanserlerin oranı %36.6 olarak bulundu. TPOG 2009-2014 verilerine göre çocukluk çağı kanserlerinin %41.76'sı 0-4 yaş grubunda, %58.24'ü ise 5 yaş ve üstü yaş grubunda görülmüş olup, oranlar çalışmamızla benzerdir (8).

Hepatotoksisite, hafif derecede transaminaz yüksekliğinden ağır hepatik yetersizlik ve komaya kadar geniş bir spektrumda kendini gösterebilir. Çalışmamızda hastaların %47.9'unda yalnızca hepatotoksisite, %7.9'unda ise hepatotoksisite ve nefrotoksisite birlikte izlendi. Hepatotoksisite oranı, cerrahi uygulanmamış hastalarda, alkilleyiciler, antimetabolit ilaçlar ve diğer grup kemoterapi alanlarda, anlamlı olarak daha fazlaydı. Yaş grubu, cinsiyet, kanser evresi ve radyoterapi hepatotoksisite oranını etkilemedi.

Alkilleyici ilaç alanlarda hepatotoksisite oranı (%64.4), almayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. McDonald ve ark. (309) kök hücre nakli olmuş

ve siklofosfamid alan erişkin lösemi ve lenfoma tanılı 147 hastanın %16'sında hepatotoksisite bildirmiştir Bouligand ve ark. (310) solid tümörlü, kök hücre nakli yapılan, busülfan ve melfalan kombinasyonu alan 45 çocuk ve adölesanın %44'ünde hepatik veno-oklüzif hastalık geliştiğini bildirmiştir. De vita ve ark. (311) karmustin alan lenfoma ve solid tümörlü erişkin hastalarda, %15 oranında karaciğer transaminaz düzeylerinde yükselme saptamıştır.

Antimetabolit grubu kemoterapi alan hastalarda hepatotoksisite (%94.4), almayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Adamson ve ark. (312) 6-merkaptopürin alan lenfoma ve solid tümörlü 40 çocuk hastanın üçte birinde karaciğer transaminaz değerinin 150 U/l'nin üzerinde olduğunu bildirmiştir. Weber ve ark. (313) yüksek doz metotreksat alan lösemili 40 çocuk hastada yaptıkları çalışmada; karaciğer transaminaz düzeyleri ilk kürde %33'ünde, 5. kürde ise %100'ünde yüksek saptanmış ve ilaç kesildikten sonraki 2 hafta içinde normale döndüğü görülmüştür. Oğuz ve ark. (314) metotreksat alan Burkitt lenfomalı 10 çocuk hastanın tamamında, evre 1-3 arasında transaminaz yüksekliği saptamış ve bu 10 hastanın 9'unda transaminazlar 2-11 gün arasında normale dönmüştür. Karaciğer toksisitesi bilinen bir ilaç olan metotreksat ile yapılan bu çalışmadaki hepatotoksisite oranı çalışmamızdaki antimetabolit grubunun hepatotoksitesisi ile benzerdir.

Çalışmamızda antitümör antibiyotik alan hastalarda hepatotoksisite almayanlara göre anlamlı farklı değildi. Damodar ve ark. (315) doksorubisin alan 46 meme kanserli erişkin hastanın 14'ünde (%30.4) hepatotoksisite bildirmiştir. Green ve ark. (316) daktinomisin ve vinkristin tedavisi alan Wilms tümörlü 37 çocuk hastanın %13'ünde ilk dozdan sonra hepatotoksisite saptamıştır. Bisogno ve ark. (317) daktinomisin ve vinkristin alan 511 Wilms tümörlü hastada yaptıkları çalışmada %8 oranında veno-oklüzif hastalık ve hepatotoksisite saptamıştır. Bu çalışmada aynı zamanda hepatotoksisite riskinin 1 yaş altında ve radyoterapi alan hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda bitki kökenli antineoplastik ilaç alan hastaların %54.7'sinde hepatotoksisite vardı ve almayanlara göre anlamlı fark saptanmadı. Cheng ve ark. (318) özefagus skuamöz hücreli karsinom nedeniyle paklitaksel ve lobaplatin alan 45 hastanın %8.9'unda evre 1

hepatotoksisite bildirmiştir. Johnson ve ark. (319) germ hücreli neoplazi nedeniyle yüksek doz etoposid alan 2 hastada son dozdan 3 hafta sonra ciddi hepatotoksisite saptamıştır. Ohtsu ve ark. (320) irinotekan ve etoposid alan refrakter Hodgkin dışı lenfomalı 3 erişkin hastada tedavinin 2. haftasında hepatotoksisite bildirmiştir.

Diğer grup kemoterapi (L-asparaginaz, kortikosteroidler) alan hastalarda hepatotoksisite oranı (%84.7), almayanlara göre anlamlı derecede yüksekti. Oettgen ve ark. (321) L-asparaginaz ile kombine kemoterapi tedavi alan lösemi, lenfoma ve solid tümör tanılı 131 çocuk ve 143 erişkinde yaptıkları çalışmada çocukların %46'sında, erişkinlerin ise %63'ünde transaminaz yüksekliği bildirmiştir. Christ ve ark. (322) L-asparaginaz veya PEG-asparaginaz ile kombine indüksiyon kemoterapisi alan ALL tanılı 57 hastada, ilk 2 aylık izlemde PEG-asparaginaz alan hastaların %60'ında, L-asparaginaz alan hastaların %33'ünde evre 3-4 hepatotoksisite bildirmiştir. Wolff ve ark. (323) beyin tümörlü hastalarda yüksek doz metotreksat ile birlikte deksametazon uygulandığında, metotreksat toksisitesini artırdığını saptamıştır.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, kombine kemoterapi uygulanması nedeniyle ilaçlar tek tek değil, gruplar halinde irdelendi. Hepatotoksisite oranımızın diğer çalışmalara göre daha yüksek bulunmasının, ilaçların gruplar halinde irdelenmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Kanser ve kemoterapi ilişkili nefrotoksisite, hipovolemiye bağlı prerenal azotemi, kemoterapi ya da organ tutulumuna bağlı renal parankim hasarı ya da kitle etkisiyle obstrüktif üropati şeklinde görülebilir. Çalışmamızda nefrotoksisite oranı %10.5'ti. Nefrotoksisite oranı, yaş grubu, cinsiyet, kanser evresi, cerrahi ve radyoterapiye göre anlamlı farklılık göstermedi. Antimetabolit ilaç alanlarda, almayanlara göre daha sık saptandı.

Nefrotoksisite oranları kemoterapi grubuna göre irdelendiğinde, alkilleyici ajan kullanan hastaların %12.2'sinde nefrotoksisite saptandı ve almayanlara göre anlamlı fark yoktu. Hematüri ve proteinüri oranları, alkilleyici ilaç almayan hastalarla benzerdi. Kiu ve ark. (324) cerrahi ve radyoterapi sonrası karmustin ve sisplatin alan malign gliomlu 21 erişkinde yaptıkları

çalışmada 2 kür kemoterapi sonrası 2 hastada (%9.5) nefrotoksisite bildirmiştir. Kobayashi ve ark. (325) sisplatin alan 219 hastada ilk kür sonrası 4-7. günler arasında %13.7 oranında doz bağımlı nefrotoksisite bildirmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda her iki cins arasında toksisite oranı açısından fark saptanmamıştır. Çalışmamızda nefrotoksisite oranı bu çalışmadaki orana benzerdi ve nefrotoksisite açısından cinsiyet farkı yoktu.

Gordon ve ark. (326) nöroblastom nedeniyle kemik iliği transplantasyonu yapılan ve sonrasında karboplatin, vinkristin, etoposid ve melfalan kombine kemoterapisi alan 16 çocuk hastanın 4'ünde ilk 24 saatte akut böbrek yetersizliği bildirmiştir. Bu 4 hastanın 3'ünde de daha sonra diyaliz ihtiyacı gelişmiştir. Khalil ve ark. (327) lenfoma tanısıyla CVP (siklofosamid, vinkristin, prednizolon), ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ve CHOP (siklofosamid, daunorubisin, onkovin, prednizon) kemoterapi protokolleri uygulanan 365 erişkinde %31.8 oranında akut böbrek yetersizliği bildirmiş olup bu oran çalışmamıza göre yüksektir. Lawrence ve ark. (328) siklofosamid alan ALL tanılı 314 hastanın %6.8'inde hemorajik sistit bildirmiştir.

Çalışmamızda antimetabolit ilaç kullanan hastalarda nefrotoksisite (%23.7), diğer kemoterapi ajanlarını alanlara göre daha sıklıkla. Ayrıca antimetabolit ilaç alanlarda hematüri (%49.1), almayanlara göre anlamlı derecede sıklıkla. Kaya ve ark. (329) yüksek doz metotreksat tedavisi alan ALL'li 42 çocukta tedavinin 4. haftasında %13 oranında nefrotoksisite bildirmiştir. Widemann ve ark. (330) yüksek doz metotreksat alan osteosarkom tanılı 3887 hastada yaptığı metaanalizde %1.8 oranında nefrotoksisite saptamış, böbrek hasarı gelişen hastaların %4.4'ünün yaşamını yitirdiğini bildirmiştir. Ylinen ve ark. (331) yüksek doz metotreksat alan ALL'li 20 çocukta nefrotoksisiteyi serum kreatinin, sistatin C ve NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) düzeyleri ile değerlendirmiş, hastaların %10'unda tedavinin 36. saatinde sistatin C yüksekliği ve mikroskopik hematüri saptamıştır. Casper ve ark. (332) gemsitabin alan pankreas kanserli hastaların %2.2'sinde hemolitik üremik sendrom geliştiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda antitümör antibiyotik alan hastaların %9.2'sinde nefrotoksisite görüldü ve almayanlara göre nefrotoksisite ya da idrar tetkiki bulgularında anlamlı fark izlenmedi. Literatürde antitümör ilaçların nefrotoksisiteye yol açtığını gösteren çalışmalar çok azdır. Antrasiklinlerin serbest radikal hasarı yoluyla böbrek yetersizliğine yol açabildiğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur. Bradi ve ark. (333) ALL ve Hodgkin dışı lenfoma tanısıyla kombine kemoterapi alan 66 çocukta, ilk 24 saatte %39 (n=26) oranında tübülopati saptamıştır. Tübülopati saptanan hastalar daunorubisin, idarubisin ve epirubisin almış olup doksorubisin alan hastalarda tübülopati bildirilmemiştir. Çalışmamızda antitümör antibiyotikler diğer kemoterapi ilaçları ile kombine olarak kullanıldığından tek başına nefrotoksisiteye yol açıp açmadıkları saptanamadı.

Bitki kökenli ilaç alan hastaların %9.7'sinde nefrotoksisite görüldü ve almayanlara göre nefrotoksisite ya da idrar tetkiki bulguları oranlarında anlamlı fark izlenmedi. Kanat ve ark. (334) etoposid ve sisplatin alan akciğer kanserli 24 hastanın 1'inde nefrotoksisite bildirmiştir. Agalotis ve ark. (335) otolog kök hücre nakli sonrası ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) kemoterapi protokolü alan 131 hastanın %48'inde nefrotoksisite bildirmiştir. Yahanda ve ark. (336) etoposid ve siklosporin alan 72 hastanın %12'sinde nefrotoksisite bildirmiştir. Bu çalışmadaki nefrotoksisite oranı bizim çalışmamızla benzerdir. Trump ve ark. (337) vinkristin, doksorubisin ve sisplatin alan meme kanserli 19 kadın hastanın 1'inde nefrotoksisite bildirmiştir. Çalışmamızda bitki kökenli ilaçlarla nefrotoksisite ilişkisi kombine kemoterapi kullanımı nedeniyle saptanamadı.

Diğer grup kemoterapi alan hastaların %18.4'ünde nefrotoksisite görüldü ve almayanlara göre nefrotoksisite ya da idrar tetkiki bulguları oranlarında anlamlı fark izlenmedi. Haskell ve ark. (338) L-asparaginaz alan lösemi ve solid tümürlü 55 hastanın 2'sinde (%3.6), tedavinin 3. haftasında akut böbrek yetersizliği bildirmiştir. Literatürde az sayıda ATRA nefrotoksisitesi bildiren çalışmalar mevcuttur. Yaralı ve ark. (339) akut promiyelositer lösemi nedeniyle ATRA alan bir hastada akut dönemde glomerülonefrit bildirmiştir. Elsayed ve ark. (340) fare deneylerinde ATRA'nın, sisplatinin nefrotoksik etkisini artırdığını bildirmiştir .

Biyokimyasal anormallikler irdelendiğinde, hipoglisemi %18, hiperglisemi %24, ürik asit yüksekliği %20.1, hipoalbuminemi %39.5, hiperbilirubinemi %26.6, ALP yüksekliği %21.5 ve GGT yüksekliği %38.5 oranındaydı.

Glukoz düzeyi hastaların %18'inde düşük, %24'ünde yüksek olup cinsiyet, kanser evresi, radyoterapi, cerrahi ve organ tutulumundan etkilenmedi. 5 yaş üzerindeki hastalar (%30.9), antimetabolitler (%52.3) ve diğer kemoterapi grubu ilaç kullananlar (%57.1) ve antitümör antibiyotik kullanmayanlarda (%33.8) hiperglisemi anlamlı derecede sıkı. Feng ve ark. (341) fluorourasil alan kolorektal kanserli 362 hastanın %11.6'sında sekonder diyabet, %11.3'ünde de bozulmuş açlık glukozu bildirmiştir. Toplamda %22.9 hiperglisemi sıklığıyla çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir. Lee ve ark. (342) CHOP rejimi uygulanan lenfoma tanılı 80 hastanın %32.5'inde ilk döngü sonrası glukokortikoidle indüklenen diyabetes mellitus bildirmiştir. Jaffe ve ark. (343) L-asparaginaz alan ALL'li 29 çocuk hastanın 1'inde akut dönemde diyabetik ketoasidoz saptamıştır. Bay ve ark. (344) oral merkaptopurin alan ALL tanılı 3 yaşındaki bir hastada tekrarlayan semptomatik hipoglisemi bildirmiştir. Tanaka ve ark. (345) L-asparaginaz alan ALL tanılı 1 çocukta tedavinin 18. gününde başlayan inatçı hipoglisemi bildirmiştir. Çalışmamızda hipoglisemi oranı açısından kemoterapi grupları arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde karaciğerin primer tümörleri veya metastazları ile hipoglisemi ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda karaciğer tutulumu ile hipoglisemi arasında ilişki saptanmadı.

Hastaların %20.1'inde ürik asit yüksekti. Yaş, cinsiyet, radyoterapi ve cerrahi hiperürisemiye etkilemedi. İleri evre kanserlerde (%27.5), böbrek tutulumu olanlarda (%40.5), antimetabolit ajan (%32.2) ve diğer grup kemoterapi alanlarda (%30.6) ürik asit yüksekliği oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Nagai ve ark. (346) lösemi, lenfoma ve solid tümörlü 119 çocukta başvuruda %30.3 oranında hiperürisemi saptamıştır. Bu çalışmada hiperürisemi açısından cinsiyet farkı izlenmemiştir. Annemans ve ark. (347) lösemi ve Hodgkin dışı lenfomalı 722 hastada yaptıkları çok merkezli çalışmada, indüksiyon kemoterapisi sonrası ilk 1 aylık dönemde %18.9

oranında hiperürisemi bildirmiştir. Ullmann (348) solid tümörlü ve hiperürisemisi olan 79 hastada, yaygın hastalığa sahip olanlarda hiperüriseminin, lokalize hastalığa göre daha sık görüldüğünü saptamıştır. Ayrıca karaciğer tutulumu olanlarda ürik asit yüksekliğinin daha sık olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da ileri evre kanserlerde, erken evreye göre hiperürisemi daha sık görüldü. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak karaciğer tutulumunun aksine, böbrek tutulumu, hiperürisemi ile daha sık birliktedir. Bilindiği üzere hiperürisemi tümör lizis sendromunun tanı kriterleri arasındadır ve böbrek tutulumu riski artırmaktadır. Alavi ve ark. (349) Hodgkin dışı lenfoma tanısıyla COMP (siklofosamid, vinkristin, metotreksat, prednizon) ya da COAP (siklofosamid, vinkristin, adriamisin, prednizon) kemoterapi rejimleri uygulanan 59 çocuğun %23.7'sinde tümör lizis sendromu bildirmiş, tümör lizis sendromu olan çocukların da %57.1'inde kanserin böbrek tutulumunu saptamıştır. Bu çalışmadaki ürik asit yüksekliği oranı ve böbrek tutulumu çalışmamıza benzerdir.

Hipoalbuminemi, hastaların %39.5'inde saptandı. Hipoalbuminemi oranı cinsiyet farkı ve organ tutulumundan etkilenmedi. 5 yaşın üzerindeki hastalarda (%46.2), ileri evre kanserlerde (%49.4), cerrahi uygulanmayanlarda (%57.1), alkileyici (%46.4), antimetabolit (%79.4) ve diğer grup kemoterapi alanlarda (%74.5) anlamlı derecede fazla görüldü. Arrieta ve ark. (350) paklitaksel ve sisplatin alan akciğer kanserli 100 hastanın yarısında tedavinin 3. haftasında hipoalbuminemi bildirmiştir. Ferreri ve ark. (351) antrasiklin ve CVP protokolü alan lenfomalı 22 hastanın %23'ünde hipoalbuminemi saptamıştır. Reiss ve ark. (352) metotreksat alan 18-83 yaş arası lenfoma ve lösemili 167 hastanın %19.1'inde ilk 2 hafta içinde hipoalbuminemi saptamıştır. Bu çalışmada hipoalbuminemiye yaş ve cinsiyetin etkisi saptanmamıştır ve bu veriler çalışmamızla uyumludur. Alici ve ark. (353) Hodgkin dışı lenfomalı 118 hastada hipoalbumineminin kötü prognoz göstergesi olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hipoalbuminemi ve kanser evresi ilişkili bulundu.

Çocukluk çağı kanserlerinde hemoliz, karaciğer toksisitesi ya da kolestaza bağlı olarak indirek ya da direk hiperbilirubinemi gelişebilir.

Çalışmamızda hiperbilirubinemi oranı %26.6 idi. Hiperbilirubinemi oranı yaş gurubu, cinsiyet, kanser evresi ve radyoterapiye göre anlamlı farklılık göstermedi. Karaciğer tutulumu olan (%52.6) ve cerrahi uygulanmayan (%40.9) hastalarda ise hiperbilirubinemi oranı anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca antineoplastik ilaçlardan alkilleyiciler (%31.2), antimetabolitler (%64.4) ve diğer grup kemoterapi (%54.3) alan hastalarda hiperbilirubinemi daha yüksek orandaydı. Segal ve ark. (354) ALL tanılı 147 çocuğun %3.4'ünde başvuruda konjuge hiperbilirubinemi bildirmiştir. Garcia ve ark. (355) çeşitli kanserlerin karaciğer metastazı nedeniyle hepatik arter içi oksaliplatin tedavisi alan 113 hastanın %3.5'inde, tedavinin ilk 16 saatinde ciddi bilirubin artışı bildirmiştir. Christ ve ark. (322) ALL'li hastalarda yaptığı çalışmada PEG-asparaginaz alan hastaların %33'ünde, L-asparaginaz alan hastaların %11'inde hiperbilirubinemi bildirmiştir. Katz ve ark. (356) daunomisin ve sitozin arabinozid alan akut lösemili 17 hastanın %35'inde indüksiyon döneminde direk hiperbilirubinemi saptamıştır.

Serum ALP (alkalen fosfataz) ve GGT (gama-glutamil transpeptidaz) düzeyi hepatobiliyer sistem patolojilerinde artabileceği gibi, aynı zamanda tümör yükünü de yansıtabilir. Bramer ve ark. (357) osteosarkom tanılı 132 çocuk ve yetişkin hastada, ALP düzeyinin prognozu yansıttığını bildirmiştir. Strasak ve ark. (358) 92,843 kadın hastada yaptığı prospektif çalışmada, GGT yüksekliğinin birçok kanser türü için risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ALP yüksekliği oranı %21.5, GGT yüksekliği oranı ise %38.5 olarak saptandı. ALP yüksekliği oranı, 5 yaş ve altında, 5 yaş üstü çocuklara göre daha fazlaydı. GGT yüksekliği oranında yaş grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Cinsiyet, kanser evresi, radyoterapi, cerrahi, organ tutulumu ve kemoterapi grubu ALP ve GGT yüksekliği oranını etkilemedi. Sharma ve ark. (359) hepatobiliyer karsinomlu 30 hasta ve aynı yaş ve cinsiyet grubundaki 50 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, hastaların %83.2'ünde GGT yüksekliği, %76.6'sında da ALP yüksekliği saptamıştır. Oettgen ve ark. (321) L-asparaginaz alan lösemi, lenfoma ve solid tümör tanılı 131 çocuğun %31'inde ve 143 erişkinin %47'sinde ALP yüksekliği bildirmiştir. Saghir ve ark. (360) siklofosfamid, vinkristin ve etoposid alan küçük hücreli akciğer kanserli

bir hastada tedavi başladıktan 6 gün sonra transaminazlarda 2-6 kat, AFP ve GGT'de 1.5-2 kat artış saptamıştır. Carella ve ark. (361) MOPP (mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin, prednizon), CcVPP (lomustin, vinblastin, prokarbazin, prednizon), ABVD (adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin), CEP (lomustin, etoposid, prednizon) kemoterapi protokolleri ve radyoterapi kombinasyonu alan dirençli Hodgkin lenfomalı 50 hastanın tamamında hepatotoksisite ve ALP yüksekliği bildirmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların %87.5'inde (n=267) en az bir elektrolit dengesizliği saptandı. En sık saptanan elektrolit dengesizliği hiponatremiydi (%56.7). Alsirafy ve ark. (362) kanser tanılı 750 hastanın %78.7'sinde en az bir elektrolit bozukluğu bildirmiştir. Bu çalışmada da en sık saptanan elektrolit dengesizliği hiponatremi (%59) olup oranlar çalışmamızla örtüşmektedir. Milionis ve ark. (363) lösemili 66 hastanın %62'sinde en az bir elektrolit ve asit-baz dengesi bozukluğu bildirmiştir. Bu çalışmada göre en sık elektrolit bozukluğu olarak hipopotasemi saptanmıştır (%63).

Kanser hastalarında hiponatremi, uygunsuz ADH sendromu gibi bir paraneoplastik sendrom, gastrointestinal sistem kayıpları, diüretik kullanımı, uygunsuz sıvı tedavisi, kalp ve böbrek yetersizliği ve diğer bir çok nedene bağlı görülebilir. Çalışmamızda hiponatremi sıklığının yaş, cinsiyet, organ tutulumu, kanser evresi ve radyoterapi ile anlamlı ilişkisi yoktu. Cerrahi uygulanmayan hastalarda (%75.4), alkilleyici (%65.9), antimetabolit (%88.1) ve diğer grup kemoterapi (%83.7) alanlarda ve bitkisel kökenli kemoterapi almayan hastalarda (%88.9) hiponatremi oranı anlamlı derecede yüksekti. Berghmans ve ark. (364) kanser tanısıyla hastaneye yatırılan 3306 hastanın %3.7'sinde hiponatremi bildirmiştir. Bu çalışma erişkin hastalarda yapılmış olup serum sodyumu için alt sınır 130 mEq/l olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda, sodyum alt sınırı, Nelson Textbook of Pediatrics 2016 referans tablosuna göre belirlendi ve hiponatremi insidansı bu çalışmalardan daha yüksek bulundu. Williams ve ark. (365) beyin tümörü nedeniyle opere edilen 2343 çocuğun %8.7'sinde hiponatremi bildirmiştir. Bu çalışmada yaş ve cinsiyet, hiponatremi sıklığını etkilememiştir. Bu yönüyle bizim çalışmamızla benzerdir. Lim ve ark. (366) lenfoma, lösemi ya da solid tümör tanısıyla kök hücre nakli olan ya da

kemoterapi alan 63 çocuğun %63.5'inde hiponatremi bildirmiş ve en sık nedenin uygunsuz ADH sendromu olduğunu saptamıştır. Boku ve ark. (367) 5-fluorourasil ve sisplatin alan mide kanserli hastaların tamamında akut dönemde hiponatremi saptamış, tedavinin 8. gününde sodyumun en düşük değerlere ulaştığını bildirmiştir. Ginsberg ve ark. (368) bleomisin, vinblastin ve sisplatin alan 12 metastatik germ hücre tümörlü hastanın 10'unda tedavinin 5-9. günleri arasında ağır hiponatremi bildirmiştir. Literatürde vinkristin ve vinblastinin uygunsuz ADH sendromuna yol açtığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda bitki kökenli ilaç alanlarda, diğer kemoterapi gruplarına göre hiponatremi oranı daha azdı. Hasta grubumuzda radyoterapi döneminde sadece vinkristin ve LCH tanısıyla sadece vinblastin alan hasta oranı %6.5 (n=20) olmasına rağmen bu grup ilaç kullanım oranı %90 ile çok yüksekti. Dolayısıyla kombine kullanım oranı tek başına kullanım oranından çok fazlaydı. Bununla beraber çalışmamızda vinka alkaloidleri ile hiponatremi ilişkisini saptayamadık.

Hipernatremi hastaların %5.2'sinde saptandı. Yaş, cinsiyet, evre, radyoterapi, cerrahi ve organ tutulumu gibi faktörler hipernatremi oranını etkilemedi. Antimetabolit grubu kemoterapi alan hastalarda (%11.9) hipernatremi anlamlı derecede yüksek orandaydı. Salahudeen ve ark. (369) lösemi ve solid tümörlü 3446 hastanın %2.6'sinde, hastanede yattığı ilk 3 aylık dönemde hipernatremi bildirmiştir. Bu çalışmada hipernatremi lösemilerde solid tümörlere göre daha sık görülmüştür. Ayrıca kemoterapi ve hastanede yatış süresinin uzun olmasının da hipernatremi riskini artırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada hiponatremi sıklığı %45.6 olarak saptanmıştır ve çalışmamızla benzerdir. Hipernatremi dehidratasyon ve uygun olmayan sıvı tedavisi gibi nedenlere bağlı olabileceği gibi, ektojik ACTH sendromu ve diyabetes insipidus gibi paraneoplastik sendromlar nedeniyle de oluşabilir. Dunger ve ark. (370) langerhans hücreli histiyositozlu 52 hastanın %23'ünde diyabetes insipidus bildirmiştir. Harb ve ark. (371) 2 erişkin AML hastasında ilk başvuruda diyabetes insipidus ve hipernatremi bildirmiştir. Wenk ve ark. (372) metastatik prostat kanserli bir hastada hipernatremiye yol açan ektojik ACTH sendromu bildirmiştir. Literatürde kemoterapi etkisine bağlı hipernatremi bildirilmemiştir.

Çalışmamızda antimetabolit ilaçlarda hipernatremi, diğer antineoplastik ajanlara göre daha yüksek sıklıkla görüldü ancak kombine kemoterapi protokolleri kullanıldığından tek başına hipernatremi etiyolojisi ile ilişkilendirilemedi.

Çalışmamızda hipopotasemi oranı %29.8'di. Cinsiyet, yaş grubu, kanser evresi, radyoterapi ve organ tutulumu hipopotasemi oranını etkilemedi. Cerrahi uygulanmayanlarda (%46.6), bitki kökenli ilaç almayanlarda (%48.1), alkilleyiciler (%39.6), antimetabolit (%61.0) ve diğer grup kemoterapi alanlarda (%49.0) hipopotasemi oranı anlamlı derecede yüksekti. Hipopotasemi Alsirafy ve ark. (362) tarafından kanserli hastaların %41'inde Milionis ve ark. (363) tarafından hastaların %63'ünde bildirilmiştir. Shaikh ve ark. (373) ilk kür kemoterapi sonrası febril nötropeni tanısıyla değerlendirilen 215 hastanın %48'inde hipopotasemi bildirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %48.8'i lenfoma ve lösemi, %51.2'si ise solid tümör tanılıydı. Çalışmamızda hipokalemi oranı bu çalışmalara göre düşüktü. Chay ve arkadaşları (374) oksaliptin alan 772 hastanın 9'unda tekrarlayan hipopotasemi ve metabolik alkaloz bildirmiştir. Akiyama ve ark. (375) lenfoma nedeniyle yüksek doz metotreksat uygulanan hastalarda %10 oranında hipopotasemi bildirmiştir Bu çalışmalara göre ise çalışmamızdaki hipopotasemi oranı yüksekti.

Hiperpotasemi oranı %47.2 olup cinsiyet, yaş, kanser evresi, radyoterapi, cerrahi ve organ tutulumuna göre anlamlı farklı değildi. Alkilleyiciler (%51.3), antimetabolitler (%62.7) ve diğer grup kemoterapi alan hastalarda (%63.3) hiperpotasemi anlamlı derecede yüksek orandaydı. Kong ve ark. (376) yüksek risk ALL'li 48 çocuğun 8'inde hiperpotasemi saptamış ve hiperpotasemi ile lökositozun derecesi arasında doğru orantı olduğunu bildirmiştir. Bagshi ve ark. (377) ALL'li 398 çocuğun %19'unda tümör lizis sendromu saptamış, bu hastaların da %23'ünde hiperpotasemi bildirmiştir Cohen ve ark. (378) COMP kemoterapi protokolü alan Burkitt lenfomalı 37 hastanın 6'sında ilk 24-48 saatte akut tümör lizis sendromu saptamış, bu hastaların 3'ünde hiperpotasemi bildirmiştir. Bu çalışmada 1 hastada hemodiyaliz gerektiren böbrek yetersizliği gelişmiştir. Çalışmamızda da Burkitt lenfoma tanılı 2 hastada tümör lizis sendromu nedeniyle diyaliz gerektiren evre

4 böbrek yetersizliği gelişti. Ayrıca çalışmamızda hiperpotasemi oranı diğer çalışmalara göre yüksekti.

Hipokloremi %32.7, hiperkloremi %48.8 oranındaydı. Evre, cinsiyet ve organ tutulumu hipokloremi oranını etkilemedi. 5 yaşın üzerindeki hastalarda (%37.4), radyoterapi almayanlarda (%34.8), cerrahi uygulanmayanlarda (%48.3), alkilleyici (%39.5), antimetabolit (%61.0) ve diğer grup kemoterapi (%55.1) alanlarda hipokloremi oranı yüksekti. Hiperkloremi oranı 5 yaş ve altında (%56) anlamlı derecede yüksekti. Cinsiyet, kanser evresi, organ tutulumu, radyoterapi, cerrahi ve uygulanan antibiyotik rejimi hiperkloremi oranını etkilemedi. Meriwether (379), lösemi tanısıyla vinkristin alan bir hastada hipokloremi ve semptomatik hiponatremi bildirmiştir Burk ve ark. (380) ifosfamid alan ve Fanconi sendromu gelişen Wilms tümörü tanılı 5 hastada hiperkloremik metabolik asidoz bildirmiştir.

Çalışmamızda hipokalsemi %38.5 oranında saptandı. Cerrahi uygulanmayan hastalarda (%56.5), 5 yaş üzerinde (%45.1), alkilleyici alanlarda (%49.5), antimetabolit alanlarda (%72.9), diğer grup kemoterapi alanlarda (%63.3) ve bitki kökenli ilaç almayanlarda (%66.7) anlamlı olarak daha yüksek orandaydı. Cinsiyet, kanser evresi, radyoterapi ve organ tutulumu, hipokalsemi oranını etkilemedi. Milionis ve ark. (363) lösemili hastaların %19.7'sinde hipokalsemi bildirmiştir. Alsirafy ve ark. (362) kanser hastalarında hipokalsemi oranını %9 olarak saptamıştır. Kido ve ark. (381) 5-fluorourasil alan mide ya da kolon kanserli 25 hastanın %65'inde tedavinin ilk 5 günü içinde hipokalsemi bildirmiştir. Polat ve ark. (382) serviks kanserli bir hastada sisplatin aldıktan 3 gün sonra gelişen semptomatik hipokalsemi bildirmiştir. Malik ve ark. (383) Hodgkin dışı lenfomalı bir hastada deksametazon aldıktan 2 gün sonra gelişen tümör lizis sendromunun eşlik ettiği ciddi hipokalsemi bildirmiştir.

Çalışmamızda hiperkalsemi %5.4 oranında saptandı ve 5 yaş ve altında (%8.7) anlamlı derecede yüksek orandaydı. Cinsiyet, evre, organ tutulumu, cerrahi, radyoterapi ve antineoplastik ilaç seçimi hiperkalsemi oranını etkilemedi. Alsirafy ve ark. (362) kanser hastalarında %3.7 oranında hiperkalsemi bildirmiştir. Bu oran çalışmamıza benzerdir. Sellin ve ark. (384)

hastaneye başvuran 7667 kanser hastasının %1.1'inde hiperkalsemi bildirmiştir. Çalışmaya alınan hastalar arasında yaş, cinsiyet farkı olmayıp hiperkalsemi en sık renal hücreli kanserlerde saptanmıştır. McKay ve Furman (385) çocukluk çağı kanserlerinde %0.4 oranında hiperkalsemi bildirmiştir. Literatürde hiperkalsemi ve kemoterapi ajanları ilişkisi gösterilmemiştir. Çalışmamızda da antineoplastik ilaçlar arasında hiperkalsemi oranı açısından fark izlenmedi.

Hipomagnezemi oranı %17.7 olup yaş, cinsiyet, kanser evresi, radyoterapi ve organ tutulumundan etkilenmedi. Cerrahi uygulanmayan (%23.8) ve alkilleyici ajan alan (%23) hastalarda hipomagnezemi oranı anlamlı derecede fazlaydı. Literatürde alkilleyici ajanlardan özellikle sisplatinin nefrotoksisite yoluyla hipomagnezemiye yol açtığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Ariceta ve ark. (386) sisplatin alan solid tümör tanılı 22 çocuğun %45'inde akut dönemde hipomagnezemi geliştiğini bildirmiştir. Hayes ve ark. (387) sisplatin alan nöroblastom tanılı 22 çocuğun %63'ünde akut dönemde hipomagnezemi saptamıştır. Çalışmamızda alkilleyici ilaç alanlarda hipomagnezemi oranı literatüre göre daha azdı.

Hipermagnezemi %32.9 oranında saptandı. Yaş, cinsiyet, kanser evresi, radyoterapi, cerrahi ve organ tutulumu hipermagnezemi oranını etkilemedi. Antimetabolit (%46.4) ve diğer grup kemoterapi (%47.8) alan hastalarda hipermagnezemi oranı anlamlı derecede yüksekti. Alsirafy ve ark. (362) kanser hastalarında %11 oranında hipermagnezemi bildirmiştir. Literatürde hipermagnezemi ve kemoterapi ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Antimetabolit ilaçların nefrotoksisiteye yol açarak hipomagnezemiye yol açabileceği bilinmektedir. Nogueira ve ark. (388) metotreksat, sisplatin ve ifosfamid alan 13 hastanın 4'ünde hipomagnezemi bildirmiştir.

Çalışmamızda hipofosfatemi %39 oranında saptandı. Cinsiyet, yaş, kanser evresi ve organ tutulumu hipofosfatemi oranını etkilemedi. Radyoterapi almayan hastalarda (%41.2), cerrahi uygulanmayanlarda (%51.4), alkilleyici ajan (%46.3), antimetabolit (%65.5) ve diğer grup kemoterapi (%66) alan hastalarda hipofosfatemi oranı anlamlı derecede yüksekti. Kanser hastalarında hipofosfatemi daha çok antineoplastik ilaçların tübülopati yapıcı

etkisine bağlıdır. Nefrotoksik etkisi bilinen kemoterapi ajanlarında hipofosfatemi oranının daha yüksek olması beklenir. Rossi ve Ehrich (389) ifosfamid alan 79 hastanın, ek olarak sisplatin ve abdominal radyoterapi almış 10'unda (%12.6), tedaviden 3-134 ay sonra Fanconi sendromu geliştiğini ve tubuler fosfor emiliminin bozulduğunu saptamıştır Yoshida ve ark. (390) lösemi dışı kanserli 170 erişkinin %49.4'ünde evre 2, %22.9'unda evre 3 hipofosfatemi görmüş ve evre 3 hastaların %71'inin daha önce kemoterapi aldığını bildirmiştir. Bu çalışmada yaş grubunun hipofosfatemi oranına etkisi bulunmamış, erkek cinsiyette hipofosfatemi oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda ise yaş ve cinsiyetin, hipofosfatemi oranını etkilemediği görüldü. Cardinale ve ark. (391) postoperatif karmustin ve haftalık radyoterapi alan glioblastoma multiforme tanılı 76 hastanın birinde hipofosfatemi bildirmiştir. Bu çalışmada radyoterapinin akut ve kronik dönem toksisiteler ile ilişkili olduğu saptanmıştır Çalışmamızda ise radyoterapi almayanlarda hipofosfatemi daha sık saptanmış olup bu çalışmanın bulguları ile çelişki gösterdi.

Çalışmamızda hiperfosfatemi oranı %12'ydi. Cinsiyet, kanser evresi, radyoterapi, cerrahi ve organ tutulumu bu oranı etkilemedi. 5 yaşın üzerindeki çocuklarda (%15.5), alkilleyici (%14.9), antimetabolit (%22.4) ve diğer grup kemoterapi alanlarda hiperfosfatemi oranı yüksekti. Hiperfosfatemi tümör lizis sendromunun ana bulgularındandır. Cohen ve ark. (378) Burkitt lenfomalı hastaların %16.2'sinde akut tümör lizis sendromuna bağlı hiperfosfatemi bildirmiştir. Bu çalışmanın hiperfosfatemi oranı bizim çalışmamızdakiyle benzerdir. Rajagopal ve ark. (392) ALL tanılı bir hastada tek doz kortikosteroid sonrası akut tümör lizis sendromu ve hiperfosfatemi bildirmiştir. Zusman ve ark. (393) prednizolon, vinkristin ve L-asparaginaz alan ALL tanılı 4 çocukta, tedavinin 24-48. saatlerinde akut hiperfosfatemi bildirmiştir.

Hastalarımızda rutin olarak kan gazı bakılmamaktadır. Bu nedenle 79 hastada kan gazı bakılmıştı. Solunumsal alkaloz %31.6, metabolik asidoz %26.6, solunumsal asidoz %16.5, metabolik alkaloz %11.4 oranındaydı. Metabolik asidoz, solunumsal asidoz ve solunumsal alkaloz oranları yaş, cinsiyet, cerrahi, radyoterapi, kanser evresi, organ tutulumu ya da kemoterapi

rejiminden etkilenmedi. Metabolik alkaloz kız cinsiyette (%27.6) ve antimetabolit ilaç kullananlarda (%26.3) anlamlı derecede yüksek oranda saptandı. Milionis ve ark. (363) akut lösemili 66 hastada metabolik asidozu %9, metabolik alkalozu %6, solunumsal alkalozu %4.5 ve solunumsal asidozu %3 oranında saptamıştır. Bu çalışmada asit-baz dengesini etkileyebilecek kortikosteroid, sisplatin, diüretikler, aminoglikozid, amfoterisin ve takviye edici ilaçları (potasyum, magnezyum, fosfor gibi) alan hastalar çalışma dışı bırakıldığından asit-baz dengesizliği oranları çalışmamıza göre daha düşük bulunmuştur. Metabolik asidoz tümör yükü ve hızlı hücre döngüsüne bağlı laktik asidoz ya da kemoterapinin nefrotoksitesisi ile ilişkili renal tubuler asidoz şeklinde kendini gösterebilir. Nadiminti ve ark. (394) Hodgkin lenfomalı bir hastada laktik asidoz bildirmiştir MOPP (mekloreタミン, vinkristin, prednizolon, prokarbazin) kemoterapi protokolü başladıktan sonra hastanın kan gazı normale dönmüştür. Kondo ve ark. (395) 5-fluorourasil ve sisplatin alan hastada akut dönemde ensefalopati ve diyaliz gerektiren metabolik asidoz bildirmiştir. Negro ve ark. (396) kolon adenokarsinomu nedeniyle 5-fluorourasil ve oksaliplatin alan bir hastada 6. kürden sonra proksimal renal tubuler asidoz bildirmiştir. Çalışmamızda ise antimetabolit ilaç alan hastalarda metabolik alkaloz oranı yüksekti. Bunun nedeninin, metotreksat gibi antimetabolitlerin uygulanması sırasında idrar alkalinizasyonu için rutin sodyum bikarbonat verilmesi olduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda diüretik kullanımı gibi faktörler de göz önünde bulundurulmadı.

Bu çalışmada çocukluk çağı lenfoma ve solid tümörlerinde kemoterapinin ilk bir aylık dönemindeki organ toksisitesi, biyokimyasal, elektrolit ve metabolik anormallikler değerlendirildi ve bu anormalliklerin oldukça yüksek oranda olduğu saptandı. Bu oranların yüksekliğinin başvuru döneminde olmasının tümör yükünün ve organ tutulumunun fazlalığına, tedavi sonrası gelişmesi ise uygulanan kombine kemoterapilerin yoğunluğuna bağlı olduğu düşünüldü. Bu oranlar yüksek olmasına rağmen, ilişkili mortalite gözlenmedi. Bu patolojilerin erken saptanması, yakın takibi ve buna yönelik tedavilerin multidisipliner yaklaşımla hemen uygulanması mortalite gözlenmeme nedeni olarak açıklandı. Onkoloji hastalarını tedavi eden

hekimlerin tümör veya kemoterapi ilişkili toksisiteler konusundaki bilgilerinin güncel ve iyi olması ve erken dönemde multidisipliner yaklaşım ve uygun destek tedavi ile bu yan etkilerin azaltılabileceği çalışmamızdan çıkarılacak sonuçtur. Hasta sayısı ve tanı çeşitliliğinin fazla olması, organ toksisitesi, elektrolit bozuklukları, asit-baz dengesizlikleri ve biyokimyasal anormalliklerin hep birlikte değerlendirilmesi bu çalışmanın güçlü yönleridir. Retrospektif bir çalışma olması çalışmayı sınırlayan özelliklerden biridir. Ayrıca sıvı-elektrolit dengesini ve organ fonksiyonlarını etkileyen diğer durumların (sepsis, antibiyotik kullanımı, diüretik kullanımı vs.) değerlendirilmemesi bu çalışmanın zayıf yönleridir.



SONUÇ

1. Toplam 305 hasta analiz edildi, ortalama başvuru yaşı 97 ay (8 yaş), erkek/kız oranı 1.5'ti.
2. En sık görülen kanserler lenfomalar %27.6 (n=84) [Hodgkin lenfoma %14.1 (n=43), NHL %13.5 (n=41)], SSS ve spinal kanal tümörleri %12.5 (n=38), nöroblastom %11.8 (n=36) ve germ hücreli tümörler %10.8 (n=33) idi.
3. Hastaların %14.1'inde (n=43) kanserin sadece böbrek tutulumu, %6.9'unda (n=21) sadece karaciğer tutulumu, %0.7'sinde (n=2) karaciğer ve böbreğin birlikte tutulumu vardı.
4. En sık kullanılan antineoplastik ilaçlar sırasıyla; bitki kökenli ilaçlar %91.1 (n=278), antitümör antibiyotikler %67.9 (n=207) ve alkilleyici ajanlar %67.2 (n=205) idi.
5. Hastaların %61.3'üne (n=187) cerrahi, %13.1'ine (n=40) radyoterapi uygulandı.
6. Başvuruda ve kemoterapi süresince en düşük glukoz düzeyi, 9-12. günler arasında (37 mg/dL), en yüksek glukoz düzeyi ise 21-24. günler arasında saptandı (800 mg/dL). En yüksek üre değeri ilk 4 gün içinde görüldü (289 mg/dL). Kreatininin en yüksek değerleri 25-30. günde görüldü (12.1 mg/dL). Ürik asitin en yüksek olduğu günler ise ilk 4 gündü (19.4 mg/dL). AST ve ALT'nin en yüksek değerleri (2150 U/L, 3088 U/L) ilk 4 günde, en düşük albumin düzeyi (1.0 g/dL) 5-8. günde, en yüksek total bilirubin düzeyi (13.45 mg/dL) 5-8. günde, en yüksek ALP düzeyi (4427 U/L) başvuruda, en yüksek GGT (1535 U/L) ise 9-12. günlerde görüldü.
7. Başvuruda ve kemoterapi süresince en düşük sodyum düzeyleri 13-20. günlerde (114 mmol/L), en yüksek değerler ise 25-30. günlerde (156 mmol/L) görüldü. Potasyumun en düşük olduğu günler, 21-24. günler arasında olup (1.7 mmol/L), en yüksek potasyum düzeyi 25-30. günde izlendi (7.9 mmol/L). En düşük ve en yüksek klor düzeyi 21-24. günler

arasında izlendi (59 mmol/L, 122 mmol/L). Kalsiyumun en düşük düzeyleri 5-12. günler arasında görülürken (5.6 mg/dL), en yüksek kalsiyum düzeyi başvuruda izlendi (12.7 mg/dL). En düşük magnezyum düzeyleri, 13-16. ve 21-24. günler arasında izlenirken (0.6 mg/dL), en yüksek magnezyum düzeyleri 21-24. günler arasında izlendi (10.0 mg/dL). Fosforun en düşük düzeyi ilk 4 günde görülürken (0.18 mg/dL), en yüksek düzeyi 5-8. gün arasında görüldü (23.7 mg/dL).

8. Hipoglisemi %18.2 (n=35), hiperglisemi %24 (n=46), ürik asit yüksekliği %20.1 (n=59), hipoalbuminemi %39.5 (n=111), hiperbilirubinemi %26.6 (n=71), ALP yüksekliği %21.5 (n=23), GGT yüksekliği %38.5 (n=10) oranında saptandı.
9. Hastaların %87.5'inde (n=267) en az bir elektrolit bozukluğu saptandı. Hiponatremi %56.7 (n=173) oranıyla en sık görülen elektrolit anormalliğiydi. Hipernatremi %5.2 (n=16), hipopotasemi %29.8 (n=91), hiperpotasemi %47.2 (n=144), hipokloremi %32.7 (n=99), hiperkloremi %48.8 (n=148), hipokalsemi %38.5 (n=115), hiperkalsemi %5.4 (n=16), hipokalsemi %17.7 (n=41), hipermagnezemi %32.9 (n=76), hipofosfatemi %39.0 (n=97), hiperfosfatemi %12.0 (n=30) oranındaydı.
10. Başvuruda ve kemoterapinin ilk 1 ayı içinde 21 hastada (%26.6) metabolik asidoz, 9 hastada (%11.4) metabolik alkaloz, 13 hastada (%16.5) respiratuar asidoz ve 25 hastada (%31.6) respiratuar alkaloz saptandı.
11. Hastaların 104'ünde tam idrar tetkiki sonuçları normaldi. 46 hastada (%21.6) sadece hematüri, 31 hastada (%14.6) sadece proteinüri, 32 hastada ise (%15.0) proteinüri ve hematüri birlikte saptandı.
12. Hastaların %59'unda (n=180) organ toksisitesi izlendi. %2.6'sında (n=8) yalnızca nefrotoksisite, %47.9'unda (n=146) yalnızca hepatotoksisite, %7.9'unda (n=24) ise hepatotoksisite ve nefrotoksisite birlikte izlendi. Organ toksisitesi erkeklerde (n=115, %62.8), kızlara göre (n=62, %50.8) anlamlı derecede yüksekti (p=0.03)
13. Hepatotoksisite oranı, cerrahi uygulanmamış hastalarda, alkilleyiciler, antimetabolit ilaçlar ve diğer grup kemoterapi alanlarda, anlamlı olarak

daha fazlaydı. Yaş grubu, cinsiyet, kanser evresi ve radyoterapi hepatotoksisite sıklığını etkilemedi.

14. Nefrotoksisite oranı, yaş grubu, cinsiyet, kanser evresi, cerrahi ve radyoterapiye göre anlamlı farklılık göstermedi. Antimetabolit ilaç alanlarda, almayanlara göre daha yüksek saptandı.
15. Hiperglisemi oranı 5 yaş üzerindeki hastalar (%30.9), antimetabolitler (%52.3) ve diğer kemoterapi grubu ilaç kullananlar (%57.1) ve antitümör antibiyotik kullanmayanlarda (%33.8) anlamlı derecede yüksek saptandı.
16. Hiperürisemi oranı ileri evre kanserlerde (%27.5), böbrek tutulumu olanlarda (%40.5), antimetabolit ajan (%32.2) ve diğer grup kemoterapi alanlarda (%30.6) anlamlı olarak fazlaydı.
17. Hipoalbuminemi oranı 5 yaşın üzerindeki hastalarda (%46.2), ileri evre kanserlerde (%49.4), cerrahi uygulanmayanlarda (%57.1), alkilleyici (%46.4), antimetabolit (%79.4) ve diğer grup kemoterapi alanlarda (%74.5) anlamlı derecede fazlaydı.
18. Hiperbilirubinemi oranı karaciğer tutulumu olan (%52.6) ve cerrahi uygulanmayan (%40.9) hastalarda anlamlı derecede yüksekti.
19. ALP yüksekliği oranı, 5 yaş ve altında daha fazlaydı.
20. Hiponatremi oranı cerrahi uygulanmayan hastalarda (%75.4), alkilleyici (%65.9), antimetabolit (%88.1) ve diğer grup kemoterapi (%83.7) alanlarda ve bitkisel kökenli kemoterapi almayan hastalarda (%88.9) anlamlı derecede yüksekti.
21. Hipernatremi oranı antimetabolit grubu kemoterapi alan hastalarda (%11.9) anlamlı derecede yüksek saptandı.
22. Hipopotasemi oranı cerrahi uygulanmayanlarda (%46.6), bitki kökenli ilaç almayanlarda (%48.1), alkilleyiciler (%39.6), antimetabolit (%61.0) ve diğer grup kemoterapi alanlarda (%49.0) anlamlı derecede yüksekti.
23. Hiperpotasemi oranı alkilleyiciler (%51.3), antimetabolitler (%62.7) ve diğer grup kemoterapi alan hastalarda (%63.3) anlamlı derecede yüksekti.

24. Hipokloremi oranı 5 yaşın üzerindeki hastalarda (%37.4), radyoterapi almayanlarda (%34.8), cerrahi uygulanmayanlarda (%48.3), alkilleyici (%39.5), antimetabolit (%61.0) ve diğer grup kemoterapi (%55.1) alanlarda yüksekti. Hiperkloremi oranı 5 yaş ve altında (%56) anlamlı derecede yüksekti.
25. Hipokalsemi cerrahi uygulanmayan hastalarda (%56.5), 5 yaş üzerinde (%45.1), alkilleyici alanlarda (%49.5), antimetabolit alanlarda (%72.9), diğer grup kemoterapi alanlarda (%63.3) ve bitki kökenli ilaç almayanlarda (%66.7) daha yüksek orandaydı. Hiperkalsemi 5 yaş ve altında (%8.7) anlamlı derecede yüksek orandaydı.
26. Hipomagnezemi oranı cerrahi uygulanmayan (%23.8) ve alkilleyici ajan alan (%23) hastalarda anlamlı derecede fazlaydı.
27. Hipermagnezemi oranı antimetabolit (%46.4) ve diğer grup kemoterapi (%47.8) alan hastalarda anlamlı derecede yüksekti.
28. Hipofosfatemi oranı radyoterapi almayan hastalarda (%41.2), cerrahi uygulanmayanlarda (%51.4), alkilleyici ajan (%46.3), antimetabolit (%65.5) ve diğer grup kemoterapi (%66) alan hastalarda anlamlı derecede yüksekti.
29. Hiperfosfatemi oranı 5 yaşın üzerindeki çocuklarda (%15.5), alkilleyici (%14.9), antimetabolit (%22.4) ve diğer grup kemoterapi alanlarda yüksekti.
30. Metabolik alkaloz kız cinsiyette (%27.6) ve antimetabolit ilaç kullananlarda (%26.3) anlamlı derecede yüksek oranda saptandı.

KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Türkiye'deki Durum. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(4):1-8.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2017; 67:7-30.
3. Ölüm İstatistikleri İl ve İlçe Merkezlerinde 2002,TC Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, Ankara.www.tuik.gov.tr
4. Türkiye İstatistik kurumu 2016 Ölüm nedeni istatistikleri. www.tuik.gov.tr
5. US Mortality Public Use Data 2015 National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs>
6. Scheurer ME, Bondy ML, Gurney JG. Epidemiology of Childhood Cancer. In: Pizzo PA, Poplac DG, eds. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters 2015;1:3
7. Büyükpamukçu M. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Epidemiyoloji *J Curr Pediatr* 2007;5:138-9
8. Kutluk T. Türkiye'de Pediatrik Kanser Kayıtları. 18.Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi 2014, Bodrum –Kongre özet kitabı s:31.
9. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer* 2005;103:1457-67.
10. Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014 National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results program. <https://seer.cancer.gov/publications/csr.html>
11. ACCIS- Childhood Cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm.
12. Youlten DR, Baade PD, Hallahan AR, et al. Conditional survival estimates for childhood cancer in Australia, 2002–2011: A population-based study. *Cancer Epidemiology* 2015; 39:394–400.
13. Kilburn LB, Malogolowkin MH, Qinn JJ, et al. Clinical assesment and differantial diagnosis of the child with suspected cancer. In: Pizzo PA, Poplac DG, eds. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters 2015;6:123-35.
14. Pasic S, Minic A, Djuric P, et al. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006;95(4):463–6.
15. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*.1975;55(4):468–73.
16. Herzog LW. Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 1983;22(7):485–7.
17. Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, et al. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(1):23–36.

18. Yarış N, akir M, Sozen E, Cobanoglu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45:544-9.
19. Akyüz C, Özkan A ed. Lenfadenopati Pediatrik Onkoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2009; 131-40.
20. Pinot A, Machin G, Trevenen C. Respiratory tract and serosal tumors. In: Pahrham DM, ed. *Pediatric neoplasia: morphology and biology*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:423-47.
21. Grosfeld JL, Skinner MA, Rescorla FJ, et al. Mediastinal tumors in children: experience with 196 cases. *Ann Surg Oncol* 1994;1(2):121-7.
22. Lee EY, Restrepo R, Eisenberg RL. Mediastinal Masses in Children. *Am J Roentgenol*. 2012;198(March):197-216.
23. Kantar M, Kutluk T, Olgun N. ocuklarda kanser düşündüren belirti ve bulgulara klinik yaklaşım. millipediatri.org.tr.
24. Miser AW, McCalla J, Dothage JA, et al. Pain as a presenting symptom in children and young adults with newly diagnosed malignancy. *Pain* 1987;29:85-90.
25. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(5):667-74.
26. Jonsson OG, Sartain P, Ducore JM, et al. Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia: association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* 1990;117:233-7.
27. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, et al. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(6):348-59.
28. Dorner L, Fritsch MJ, Stark AM, et al. Posterior fossa tumors in children: how long does it take to establish the diagnosis? *Childs Nerv Syst* 2007;23(8):887-90.
29. Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, et al. Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 1996;74(2):148-51.
30. Flores LE, Williams DL, Bell BA, et al. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors. *Am J Dis Child* 1986;140(7):684-6.
31. Rossi LN, Vassella F. Headache in children with brain tumors. *Childs Nerv Syst* 1989;5(5):307-9.
32. Levine PH, Kamaraju LS, Connelly RR, et al. The American Burkitt's Lymphoma Registry: eight years' experience. *Cancer* 1982;49(5):1016-22.
33. Gupta H, Davidoff AM, Pui CH, et al. Clinical implications and surgical management of intussusception in pediatric patients with Burkitt lymphoma. *J Pediatr Surg* 2007;42(6):998-1001
34. Pui CH, Crist W. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH, ed. *Childhood leukemias*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1999:288-312.
35. Weinstein H. Acute myeloid leukemia. In: Pui CH, ed. *Childhood leukemias*. Cambridge, England: Cambridge University Press 1999:322-35.

36. Calpin C, Dick P, Poon A, et al. Is bone marrow aspiration needed in acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura to rule out leukemia? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(4):345–7.
37. Kyono W, Coates TD. A practical approach to neutrophil disorders. *Pediatr Clin North Am* 2002;49(5):929–71
38. Putti MC, Montaldi A, D'Emilio A, et al. Unusual leukemic presentation of rhabdomyosarcoma: report of two cases with immunological, ultrastructural and cytogenetical studies, *Haematologica* 1991;76(5):368–74.
39. Yamaguchi H, Ishii E, Hayashida Y, et al. Mechanism of thrombocytosis in hepatoblastoma: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13(6):539–44.
40. Quinn JJ, Altman AJ. The multiple hematologic manifestations of neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1979;1(3):201–5.
41. Fragkandrea J, Nixon JA, Panagopoulou P. Signs and symptoms of childhood cancer: A Guide for early recognition. *Am Fam Phys* 2013;88:185-92
42. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;(1):2-10
43. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006;27(4):371-97.
44. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;91(9):3093–102.
45. Will A. Paediatric acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia* 2006;12(3): 287–8.
46. Baxter PA, Nuchtern JG, Guillerman RP, et al. Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: not always benign. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):392–4.
47. Iida Y, Nose O, Kai H, et al. Watery diarrhoea with a vasoactive intestinal peptide-producing ganglioneuroblastoma. *Arch Dis Child* 1980;55(12):929–36.
48. Altman AJ, Baehner RL. Favorable prognosis for survival in children with coincident opsomyoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976;37(2):846–52.
49. Williams TH, House RF Jr, Burgert EO Jr, et al. Unusual manifestations of neuroblastoma: chronic diarrhea, polymyoclonia-opsoclonus, and erythrocyte abnormalities. *Cancer* 1972;29(2):475–80.
50. Balakrishnan V, Rice MS, Simpson DA. Spinal neuroblastomas: Diagnosis, treatment, and prognosis. *J Neurosurg* 1974;40(5):631–8.
51. Cummins GE, Cohen D. Cushing's syndrome secondary to ACTH-secreting Wilms' tumor. *J Pediatr Surg* 1974;9(4):535–9.
52. Beckerman BL, Seaver R. Congenital Horner's syndrome and thoracic neuroblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1978;15(1):24–5.
53. Familusi JB, Samuel I, Jaiyesimi, et al. Superior vena cava occlusion in a 12-year-old girl with neuroblastoma. *Clin Pediatr (Phila)* 1977;16(12):1160–72.

54. Mones RJ. Increased intracranial pressure due to metastatic disease of venous sinuses: a report of six cases. *Neurology*. 1965;15(11):1000–7.
55. Farr GH, Hajdu SI. Exfoliative cytology of metastatic neuroblastoma. *Acta Cytol* 1972;16(3):203–6.
56. Donohue JP, Garrett RA, Baehner RL, et al. The multiple manifestations of neuroblastoma. *J Urol* 1974;111(2):260–4.
57. Gaffney PC, Hansman CF, Fetterman GH. Experience with smears of aspirates from bone marrow in the diagnosis of neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 1959;31(3):213–21.
58. Robinson MJ, Howard RM. Neuroblastoma, presenting as myasthenia gravis in a child aged 3 years. *Pediatrics* 1969;43(1):111–3.
59. Albert DM, Rubenstein RA, Scheie HG. Tumor metastasis to the eye, II: clinical study in infants and children. *Am J Ophthalmol* 1967;63(4):727–32.
60. Cohn SL, Morgan ER, Mallette LE. The spectrum of metabolic bone disease in lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1987;59(2):346–50.
61. Lensink DB, Barton A, Appelbaum FR, et al. Cyclic neutropenia as a premalignant manifestation of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1986;22(1):9–16.
62. Troxell ML, Mills GM, Allen RC. The hypereosinophilic syndrome in acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1984;54(6):1058–61.
63. Corbaton J, Munoz A, Madero L, et al. Pulmonary leukemia in a child presenting with infiltrative and nodular lesions. *Pediatr Radiol* 1984;14(6):431–432.
64. Saulsbury FT, Sabio H, Conrad D, et al. Acute leukemia with features of systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1984;105(1):57–9.
65. Saulsbury FT, Sabio H. Acute leukemia presenting as arthritis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1985;24(11):625-8.
66. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44(3):993–1002.
67. Niebrugge DJ, Benjamin DR. Bone marrow necrosis preceding acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Cancer* 1983;52(11):2162–4.
68. Dunn NL, McWilliams NB, Mohanakumar T. Clinical and immunological correlates of leukemia cutis in childhood. *Cancer* 1982;50(10):2049–51.
69. Mancuso L, Marchi S, Giuliano P, et al. Cardiac tamponade as first manifestation of acute lymphoblastic leukemia in a patient with echographic evidence of mediastinal lymph nodal enlargement. *Am Heart J* 1985;110(6):1303–4.
70. de Alarcon PA, Miller ML, Stuart MJ. Erythroid hypoplasia: an unusual presentation of childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1978;132(8):763–4.
71. Canivet B, Squara P, Elbaze P, et al. In vitro glucose consumption in severe hyperleukocytosis: a cause of factitious hypoglycemia. *Pathol Biol (Paris)* 1982;30(10): 843–6.
72. Ali SH, Yacoub FM, Al-Matar E. Acute lymphoblastic leukemia presenting as bilateral renal enlargement in a child. *Med Princ Pract* 2008;17(6):504–6.

73. Desmond R, McDerra J, Kelly K, et al. Multiple vertebral collapse as a presentation of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;144(5):627.
74. Urs L, Stevens L, Kahwash SB. Leukemia presenting as solid tumors: report of four pediatric cases and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2008;11(5):370–6.
75. Cairney AE, McKenna R, Arthur DC, et al. Acute megakaryoblastic leukaemia in children. *Br J Haematol* 1986;63(3):541–54.
76. Banerjee D, Silva E. Mediastinal mass with acute leukemia: myeloblastoma masquerading as lymphoblastic lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105(3):126–9.
77. Williams DL, Bell BA, Ragab AH. Clitorism at presentation of acute nonlymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1985;107(5):754–5.
78. Morgan ER, Labotka RJ, Gonzalez-Crussi F, et al. Ovarian granulocytic sarcoma as the primary manifestation of acute infantile myelomonocytic leukemia. *Cancer* 1981;48(8): 1819–24.
79. Chu JY, Demello D, O'Connor DM, et al. Pericarditis as presenting manifestation of acute nonlymphocytic leukemia in a young child. *Cancer* 1983;52(2):322–4.
80. Rajantie J, Tarkkanen A, Rapola J, et al. Orbital granulocytic sarcoma as a presenting sign in acute myelogenous leukemia. *Ophthalmologica* 1984;189(3):158–161.
81. Alioglu B, Tuncay IC, Ozyurek E, et al. Bone fracture: an unusual presentation of acute megakaryoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26(1):62–9.
82. Powderly WG, Cantwell BM, Fennelly JJ, et al. Renal glomerulopathies associated with Hodgkin's disease. *Cancer* 1985;56(4):874–5.
83. Gobbi PG, Attardo-Parrinello G, Lattanzio G, et al. Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;51(10):1934–6.
84. van Lieshout JJ, Wieling W, van Montfrans GA, et al. Acute dysautonomia associated with Hodgkin's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(7):830–2.
85. Dowsett RJ, Wong RL, Robert NJ, et al. Dermatomyositis and Hodgkin's disease: case report and review of the literature. *Am J Med* 1986;80(4):719–23.
86. Chintagumpala MM, Mahoney DH Jr, McClain K, et al. Hodgkin's disease associated with central pontine myelinolysis. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(4):311–4.
87. Cho BK, Wang KC, Nam DH, et al. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. *Childs Nerv Syst* 1998;14(1/2):53–8.
88. Furman WL, Buckley PJ, Green AA, et al. Thymoma and myasthenia gravis in a 4-year-old child: case report and review of the literature. *Cancer* 1985;56(11):2703–6.
89. Addy DP, Hudson FP. Diencephalic syndrome of infantile emaciation: analysis of literature and report of further 3 cases. *Arch Dis Child* 1972;47(253):338–43.

90. Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, et al. Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. *Pediatrics* 2005;115(6): 742–8.
91. Loutfi AH, Mehrez I, Shahbender S, et al. Hypoglycaemia with Wilms' tumour. *Arch Dis Child* 1964;39:197–203.
92. Bittencourt AL, Britto JF, Fonseca LE Jr. Wilms' tumor of the uterus: the first report of the literature. *Cancer* 1981;47(10):2496–9.
93. Slovis TL, Philippart AI, Cushing B, et al. Evaluation of the inferior vena cava by sonography and venography in children with renal and hepatic tumors. *Radiology* 1981;140(3): 767–72.
94. Ramsay NK, Dehner LP, Coccia PF, et al. Acute hemorrhage into Wilms tumor: a cause of rapidly developing abdominal mass with hypertension, anemia, and fever. *J Pediatr* 1977;91(5):763–5.
95. Jacobson RJ, Lowenthal MN, Kew MC. Erythrocytosis in hepatocellular cancer. *S Afr Med J* 1978;53(17):658–60.
96. Nickerson HJ, Silberman TL, McDonald TP. Hepatoblastoma, thrombocytosis, and increased thrombopoietin. *Cancer* 1980;45(2):315–7.
97. Dvorak PF, Vorlicky LN, Nesbit ME Jr. Ewing's sarcoma of the rib, presenting as the superior mediastinal syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1971;10(10):607–10.
98. Wang CC, Schulz MD. Ewing's sarcoma; a study of fifty cases treated at the Massachusetts General Hospital, 1930–1952 inclusive. *N Engl J Med* 1953;248(14):571–6.
99. Jordanov MI, Block JJ, Gonzalez AL, et al. Transarticular spread of Ewing sarcoma mimicking septic arthritis. *Pediatr Radiol* 2009;39(4):381–4.
100. Small EJ, Gordon GJ, Dahms BB. Malignant rhabdoid tumor of the heart in an infant. *Cancer* 1985;55(12):2850–3.
101. Allan BT, Day DL, Dehner LP. Primary pulmonary rhabdomyosarcoma of the lung in children: report of two cases presenting with spontaneous pneumothorax. *Cancer* 1987;59(5):1005–11.
102. Selvaraj T, Kapoor PM, Kiran U. Large rhabdomyosarcoma of the right ventricle obstructing tricuspid valve, pulmonary valve and left ventricular outflow tract. *Ann Card Anaesth* 2009;12(1):81–2.
103. Shinkoda Y, Nagatoshi Y, Fukano R, et al. Rhabdomyosarcoma masquerading as acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):286–7.
104. Spiers AS. Chronic granulocytic leukemia. *Med Clin North Am* 1984;68(3):713–27.
105. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;28:787-93.
106. Beker B. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Kemoterapi. *Klin Gelişim*. 2007;2(24):202-10
107. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles And*

- Practice of Pediatric Oncology. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015;10:279-336
108. Grochow LB, Baker SD. The relationship of age to the disposition and effects of anticancer drugs. In: Grochow LB, Ames MM, eds. A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998:35–53.
 109. Ames MM. Pharmacokinetics of antitumor agents in children. In: Ames MM, Powis G, Kovach JS, eds. Pharmacokinetics of anticancer agents in humans. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1983:400–31.
 110. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21:33–64.
 111. Donelli MG, Zucchetti M, Munzone E, et al. Pharmacokinetics of anticancer agents in patients with impaired liver function. *Eur J Cancer* 1998;34:33–46.
 112. Crist W, Gehan EA, Ragab A, et al. The third intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 1995;13:610–30.
 113. Tew KD, Colvin M, Chabner BA. Alkylating agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:297–332.
 114. Schmitt CA, Lowe SW. Apoptosis and therapy. *J Pathol* 1999;187:127–37.
 115. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of hematological malignancies. *Blood Rev* 1992;6: 163–73.
 116. Marina N. Long-term survivors of childhood cancer. The medical consequences of cure. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1021–42.
 117. Schwartz CL. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999;4:45–54.
 118. Connors TA. Alkylating drugs, nitrosoureas and dimethyltriazenes. In: Pinedo HM, ed. *Cancer chemotherapy, annual 3*. New York, NY: Elsevier, 1981:32–74.
 119. Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. *Teratog Carcinog Mutagen* 1985;5:75–88.
 120. Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, et al. MOPP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathologically staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Children's Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1998;16: 897–906.
 121. Nadkarni MV, Trams EG. Studies on the *N*-dealkylation of nitrogen mustard and triethylenemelamine by liver homogenates. *Cancer Res* 1956;16:1069–75.
 122. Shapiro WR, Young DF. Neurological complications of antineoplastic therapy. *Acta Neurol Scand* 1984;100(Suppl):125–32.
 123. Fleming RA. An overview of cyclophosphamide and ifosfamide pharmacology. *Pharmacotherapy* 1997;17(5):146–54.
 124. Kaijser GP, Beijnen JH. Oxazaphosphorines: cyclophosphamide and ifosfamide. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A clinician's guide to*

- chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998:229–58.
125. Pratt CB. Ongoing clinical studies of ifosfamide for pediatric cancer in the United States. *Semin Oncol* 1996;23(3):84–90.
 126. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987;5:1191–8.
 127. Jurgens H, Treuner J, Winkler K, et al. Ifosfamide in pediatric malignancies. *Semin Oncol* 1989;16:46–50.
 128. Carlson L, Goren MP, Bush DA, et al. Toxicity, pharmacokinetics, and in vitro hemodialysis clearance of ifosfamide and metabolites in an anephric pediatric patient with Wilms' tumor. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41:140–6.
 129. Wang LH, Lee CS, Majeske BL, et al. Clearance and recovery calculations in hemodialysis: application to plasma, red blood cell and dialysate measurements for cyclophosphamide. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:365–72.
 130. Bressler RB, Huston DP. Water intoxication following moderate-dose intravenous cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1985;145:548–9.
 131. Sweiss KI, Beri R, Shord SS. Encephalopathy after high-dose ifosfamide: a retrospective cohort study and review of the literature. *Drug Saf* 2008;31:989–96.
 132. Brade WP, Herdrich K, Varini M. Ifosfamide—pharmacology, safety and therapeutic potential. *Cancer Treat Rev* 1985;12:1–47.
 133. Quezado ZMN, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118:31–6.
 134. Baker WJ, Fistel SJ, Jones RV, et al. Interstitial pneumonitis associated with ifosfamide therapy. *Cancer* 1990;65:2217–21.
 135. Horowitz ME, Etcubanas E, Christensen ML, et al. Phase II testing of melphalan in children with newly diagnosed rhabdomyosarcoma: a model for anticancer drug development. *J Clin Oncol* 1988;6:308–14.
 136. Verweij J, Schellens JHM. Alkylating agents: mitomycin C, nitrogen mustard, chlorambucil, and melphalan. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998:471–93.
 137. Samuels BL, Bitran JD. High-dose intravenous melphalan: a review. *J Clin Oncol* 1995;13:1786–99.
 138. Jones R, Matthes SM, Dufton C, et al. Nitrosoureas. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998:331–44.
 139. Mitchell EP, Schein PS. Contributions of nitrosoureas to cancer treatment. *Cancer Treat Rep* 1986;70:31–41.
 140. Ellis ME, Weiss RB, Kuperminc M. Nephrotoxicity of lomustine: a case report and literature review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15:174–5.

141. Schmitz N, Diehl V. Carmustine and the lungs. *Lancet* 1997;349:1712–3.
142. Henner WD, Peters WP, Eder JP, et al. Pharmacokinetics and immediate effects of high-dose carmustine in man. *Cancer Treat Rep* 1986;70:877–80.
143. Hassan M. The role of busulfan in bone marrow transplantation. *Med Oncol* 1999;16:166–76.
144. Twohig KJ, Matthay RA. Pulmonary effects of cytotoxic agents other than bleomycin. *Clin Chest Med* 1990;11:31–54.
145. Vassal G, Koscielny S, Challine D, et al. Busulfan disposition and hepatic veno-occlusive disease in children undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996;37:247–53.
146. Murphy CP, Harden EA, Thompson JM. Generalized seizures to high-dose busulfan therapy. *Ann Pharmacol Ther* 1992;26:30–1.
147. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:989–94.
148. Loehrer PJ, Einhorn LH. Cisplatin. *Ann Intern Med* 1984;100:704–13.
149. Jaffe N, Knopp J, Chuang VP, et al. Osteosarcoma: intra-arterial treatment in the primary tumor with *cis*-diamminedichloroplatinum (II) (CDP). Angiographic, pathologic, and pharmacologic studies. *Cancer* 1983;51:402–7.
150. Pratt CB, Hayes A, Green AA, et al. Pharmacokinetic evaluation of cisplatin in children with malignant solid tumors: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1981;65: 1021–6.
151. Khan AB, D'Souza B, Wharam M, et al. Cisplatin therapy in recurrent childhood brain tumors. *Cancer Treat Rep* 1982;66:2013–20.
152. Doz F, Pinkerton R. What is the place of carboplatin in paediatric oncology? *Eur J Cancer* 1994;30A:194–201.
153. Fouladi M, Blaney SM, Poussaint TY, et al. Phase II study of oxaliplatin in children with recurrent or refractory medulloblastoma, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and atypical teratoid rhabdoid tumors: a pediatric brain tumor consortium study. *Cancer* 2006;107:2291–7.
154. Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou NH, Bruunshuus I, Bucher D, Leyssac PP. Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(2):164–72.
155. Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 1994;20:191–214.
156. Mollman JE. Cisplatin neurotoxicity. *N Engl J Med* 1990;322:126–7.
157. Highley M, Meller ST, Pinkerton CR. Seizures and cortical dysfunction following high-dose cisplatin administration in children. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:143–8.
158. McHaney VA, Thibadoux MA, Hayes FA, et al. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatr* 1983;102:314–7.
159. Friedman HS, Averbuch SD, Kurtzberg J. Nonclassic alkylating agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy*

- principles and practice. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:333–56.
160. Reid JM, Kuffel MJ, Miller JK, et al. Metabolic activation of dacarbazine by human cytochromes P450: the role of CYP1A1, CYP1A2, and CYP2E1. *Clin Cancer Res* 1999;5:2192–7.
 161. Paschke R, Heine M. Pathophysiological aspects of dacarbazine-induced human liver damage. *Hepatogastroenterology* 1985;32:273-5.
 162. Jakacki RI, Yates A, Blaney SM, et al. A phase I trial of temozolomide and lomustine in newly diagnosed high-grade gliomas of childhood. *Neuro Oncol* 2008;10: 569–76.
 163. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, Bernstein M, Kadota R, Fort D, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2007;110(7):1542–50.
 164. Dunn DL, Lubet RA, Prough RA. Oxidative metabolism of *N*-isopropyl-*a*-(2-methylhydrazino)-*p*-toluamide hydrochloride (procarbazine) by rat liver microsomes. *Cancer Res* 1979;39:4555–63.
 165. Cramer P, Andrieu JM. Hodgkin's disease in childhood and adolescence: results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIB. *J Clin Oncol* 1985;3:1495–502.
 166. Newton HB, Bromberg J, Junck L, et al. Comparison between BCNU and procarbazine chemotherapy for treatment of gliomas. *J Neuro Oncol* 1993;15:257–63.
 167. Chabner BA, Sponzo R, Hubbard S, et al. High-dose intermittent intravenous infusion of procarbazine. *Cancer Chemother Rep* 1973;57:361–3.
 168. Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. *Pharmacol Ther* 1985;28:77–102.
 169. Huffman DH, Wan SH, Azarnoff DL, et al. Pharmacokinetics of methotrexate. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:572–9.
 170. Crom WR. Methotrexate. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998:311–30.
 171. Abelson HT, Fasburg MT, Beardsley GP, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *J Clin Oncol* 1983;1:208–16.
 172. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, et al. Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24:243–5.
 173. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:311–20.
 174. Gibson TP, Reich SD, Krumlowsky FA, et al. Hemoperfusion for methotrexate removal. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:351–5.
 175. Adamson PC, Balis FM, McCully CL, et al. Methotrexate pharmacokinetics following administration of recombinant

- carboxypeptidase-G2 in Rhesus monkeys. *J Clin Oncol* 1992;10:1359–64.
176. Goodman TA, Polisson RP. Methotrexate: adverse reactions and major toxicities. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:513–28.
 177. Doyle LA, Berg C, Bottino G, et al. Erythema and desquamation after high-dose methotrexate. *Ann Intern Med* 1983;98:611–2.
 178. Sostman HD, Matthay RA, Putman C, et al. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1976;55(Suppl):371–88.
 179. Mahoney DHJ, Shuster JJ, Nitschke R, et al. Acute neurotoxicity in children with B-precursor acute lymphoid leukemia: an association with intermediate-dose intravenous methotrexate and intrathecal triple therapy—a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1712–22.
 180. Van Scoik KG, Johnson CA, Porter WR. The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine. *Drug Metab Rev* 1985;16:157–74.
 181. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1990;336:225–9.
 182. Vora A, Mitchell CD, Lennard L, et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial. *Lancet* 2006;368:1339–48.
 183. Stoneham S, Lennard L, Coen P, et al. Veno-occlusive disease in patients receiving thiopurines during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003;123:100–2.
 184. Brooks RJ, Dorr RT, Durie BGM. Interaction of allopurinol with 6-mercaptopurine and allopurinol. *Biomedicine* 1982;36:217–22.
 185. Or R, Shapira MY, Resnick I, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003;101:441–5.
 186. Chun HG, Leyland-Jones BR, Caryk SM, et al. Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1225–8.
 187. Rubnitz JE, Razzouk BI, Srivastava DK, et al. Phase II trial of cladribine and cytarabine in relapsed or refractory myeloid malignancies. *Leuk Res* 2004;28:349–52.
 188. Cheson BD. Infectious and immunosuppressive complications of purine analog therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2431–48.
 189. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24: 1917–23.
 190. Gandhi V, Plunkett W, Rodriguez CO Jr, et al. Compound GW506U78 in refractory hematologic malignancies: relationship between cellular pharmacokinetics and clinical response. *J Clin Oncol* 1998;16:3607-15.
 191. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3376–82.

192. Kufe D, Spriggs D, Egan EM, et al. Relationship among ara-C pools, formation of (ara-C) DNA, and cytotoxicity of human leukemic cells. *Blood* 1984;64:54–8.
193. Slevin ML, Piall EM, Aherne GW, et al. The pharmacokinetics of cytosine arabinoside in the plasma and cerebrospinal fluid during conventional and high-dose therapy. *Med Pediatr Oncol* 1982;10:157–68.
194. Stentoft J. The toxicity of cytarabine. *Drug Saf* 1990;5:7–27.
195. Jones GT, Abramson N. Gastrointestinal necrosis in acute leukemia: a complication of induction therapy. *Cancer Invest* 1983;1:315–20.
196. Castleberry RP, Crist WM, Holbrook T, et al. The cytosine arabinoside (ara-C) syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:257–64.
197. Baker WJ, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol* 1991;9:679–93.
198. Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol* 1997;15:833–39.
199. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, et al. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol* 2009;27:1456–61.
200. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer* 2008;113:419–25.
201. Steinherz PG, Seibel NL, Ames MM, et al. Phase I study of gemcitabine (difluorodeoxycytidine) in children with relapsed or refractory leukemia (CCG-0955): a report from the Children's Cancer Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1945–50.
202. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, et al. Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 2004;100:2664–70.
203. MacDonald JS. Toxicity of 5-fluorouracil. *Oncology (Huntingt)* 1999;13(Suppl 3):33–4.
204. Grem JL. 5-Fluoropyrimidines. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:149–211.
205. Doroshow JH. Anthracyclines and anthracenediones. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:409–34.
206. Evans WE, Crom WR, Sinkule JA, et al. Pharmacokinetics of anticancer drugs in children. *Drug Metab Rev* 1983;14:847–86.
207. Yoshida H, Goto M, Honda A, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin and its active metabolite in patients with normal renal function and in patients on hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:450–4.
208. Camaggi CM, Strocchi E, Carisi P, et al. Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: a crossover study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:307–16.

209. Wong KY, Lampkin BC. Anthracycline toxicity. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1983;5:93–7.
210. Singer JW, Narahara KA, Ritchie JL, et al. Time- and dose-dependent changes in ejection fraction determined by radionuclide angiography after anthracycline therapy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:945–8.
211. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, et al. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65:823–32.
212. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:53–68.
213. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738–43.
214. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991;324:808–15.
215. Keizer HG, Pinedo HM, Schuurhuis GJ, et al. Doxorubicin (adriamycin): a critical review of free radical-dependent mechanisms of cytotoxicity. *Pharmacol Ther* 1990; 47:219–31.
216. Carlson RW. Reducing the cardiotoxicity of the anthracyclines. *Oncology* 1992; 6:95–107.
217. Behrendt H, Massar CG, van Leeuwen EF. Mitoxantrone is effective in treating childhood T-cell lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1995;76:339–42.
218. Ehninger G, Schuler U, Proksch B, et al. Pharmacokinetics and metabolism of mitoxantrone. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:365–80.
219. Van Dalen EC, Van Der Pal HJ, Bakker PJ, et al. Cumulative incidence and risk factors of mitoxantrone-induced cardiotoxicity in children. *Eur J Cancer* 2004;40:643–52.
220. Dedon PC, Goldberg IH. Free-radical mechanisms involved in the formation of sequence-dependent bistranded DNA lesions by the antitumor antibiotics bleomycin, neocarzinostatin, and calicheamicin. *Chem Res Toxicol* 1992;5:311–32.
221. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with smallbore catheter drainage. *Chest* 1998;113:1305–11.
222. Bracken RB, Johnson DE, Rodriguez L, et al. Treatment of multiple superficial tumors of bladder with intravesicular bleomycin. *Urology* 1977;9:161–3.
223. Comis RL. Bleomycin pulmonary toxicity: current status and future directions. *Semin Oncol* 1992;19:64–70.
224. Einhorn L, Krause M, Hornback N, Furnas B. Enhanced pulmonary toxicity with bleomycin and radiotherapy in oat cell lung cancer. *Cancer*. 1976;37(5):2414–6.
225. Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. *Arch Toxicol* 1991;65:81–94.

226. Mowad CM, Nguyen TV, Elenitsas R, et al. Bleomycin-induced flagellate dermatitis: a clinical and histopathological review. *Br J Dermatol* 1994;131:700–2.
227. Dorr RT. Bleomycin. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1998:175–87.
228. Pommier Y, Leteurtre F, Fesen MR, et al. Cellular determinants of sensitivity and resistance to DNA topoisomerase inhibitors. *Cancer Invest* 1994;12:530–42.
229. Tattersall MHN, Sodergren JE, Sengupta SK, et al. Pharmacokinetics of actinomycin D in patients with malignant melanoma. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:701–8.
230. Bisogno G, de Kraker J, Weirich A, et al. Veno-occlusive disease of the liver in children treated for Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:245–51.
231. Cohen JJ, Loven D, Schoenfeld T, et al. Dactinomycin potentiation of radiation pneumonitis: a forgotten interaction. *Pediatr Hematol Oncol* 1991;8:187–92.
232. Owellen RJ, Hartke CA, Dickerson RM, et al. Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the vinca alkaloid class. *Cancer Res* 1976;36:1499–502.
233. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, et al. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children's oncology group report. *J Clin Oncol* 2009;27:1456–61.
234. Rowinsky EK, Donehower RC. Antimicrotubule agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy principles and practice*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1996:263–96.
235. van Maanen JMS, Retel J, de Vries J, et al. Mechanism of action of antitumor drug etoposide. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1526–33.
236. O'Dwyer PJ, Alonso MT, Leyland-Jones B, et al. Teniposide: a review of 12 years of experience. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1455–66.
237. O'Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT, et al. Etoposide (VP-16-213): current status of an active anticancer drug. *N Engl J Med* 1985;312:692–700.
238. Mathew P, Ribeiro RC, Sonnichsen D, et al. Phase I study of oral etoposide in children with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:1452–7.
239. Kellie SJ, Crist WM, Pui C-H, et al. Hypersensitivity reactions to epipodophyllotoxins in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991;67:1070–5.
240. de Vries EG, Mulder NH, Postmus PE, et al. High-dose teniposide for refractory malignancies: a phase I study. *Cancer Treat Rep* 1986;70:595–8.
241. Whitlock JA, Greer JP, Lukens JN. Epipodophyllotoxin-related leukemia. *Cancer* 1991;68:600–4.

242. Joel SP, Shah R, Clark PI, et al. Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol* 1996;14:257–67.
243. Takimoto CH, Kieffer LV, Kieffer ME, et al. DNA topoisomerase I poisons. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1999;18:81–124.
244. Kramer K, Kushner BH, Cheung NK. Oral topotecan for refractory and relapsed neuroblastoma: a retrospective analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:601–5.
245. Lager JJ, Lyden ER, Anderson JR, et al. Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3415–22.
246. Stewart CF, Iacono LC, Chintagumpala M, et al. Results of a phase II upfront window of pharmacokinetically guided topotecan in high-risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 2004;22:3357–65.
247. Metzger ML, Stewart CF, Freeman BB III, et al. Topotecan is active against Wilms' tumor: results of a multi-institutional phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25:3130–6.
248. Blaney SM, Balis F, Cole D, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of topotecan administered as a 24-hour continuous infusion. *Cancer Res* 1993;43: 1032–6.
249. Furman WL, Stewart CF, Kirstein M, et al. Protracted intermittent schedule of topotecan in children with refractory acute leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:1617–24.
250. O'Reilly S, Rowinsky EK, Slichenmyer W, et al. Phase I and pharmacologic study of topotecan in patients with impaired renal function. *J Clin Oncol* 1996;14:3062–73.
251. Ratain MJ. Insights into the pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan. *Clin Cancer Res* 2000;6:3393–4.
252. Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:101–5.
253. Blaney S, Berg SL, Pratt C, et al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res* 2001;7:32–7.
254. Katzenstein HM, Rigsby C, Shaw PH, et al. Novel therapeutic approaches in the treatment of children with hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:751–5.
255. Turner CD, Gururangan S, Eastwood J, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with high-risk malignant brain tumors: the Duke experience. *Neuro Oncol* 2002;4:102–8.
256. Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol* 1999;17:1815–24.
257. Bomgaars L, Kerr J, Berg S, et al. A phase I study of irinotecan administered on a weekly schedule in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:50–5.

258. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, et al. Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1164–8.
259. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *New Engl J Med* 1995;332: 1004–14.
260. Zwerdling T, Krailo M, Monteleone P, et al. Phase II investigation of docetaxel in pediatric patients with recurrent solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2006;106:1821–8.
261. Venook AP, Egorin MJ, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of paclitaxel in patients with hepatic dysfunction: cancer and leukemia group B 9264. *J Clin Oncol* 1998;16:1811–9.
262. Hurwitz CA, Relling MV, Weitman SD, et al. Phase I trial of paclitaxel in children with refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1993; 11:2324–9.
263. Nieto Y, Cagnoni P, Bearman S, et al. Acute encephalopathy: a new toxicity associated with high-dose paclitaxel. *Clin Cancer Res* 1999;5:501–6.
264. Weiss R, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990;8:1263–8.
265. Woo MH, Relling MV, Sonnichsen DS, et al. Phase I targeted systemic exposure study of paclitaxel in children with refractory acute leukemia. *Clin Cancer Res* 1999; 5:543–9.
266. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *New Engl J Med* 1995;332:1004–14.
267. Blaney SM, Seibel NL, O'Brien M, et al. Phase I trial of docetaxel administered as a 1-hour infusion in children with refractory solid tumors: a collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute and Children's Cancer Group trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1538–43.
268. Battafarano DF, Zimmerman GC, Older SA, et al. Docetaxel (taxotere) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *Cancer* 1995;76:110–5.
269. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344: 1031–7.
270. Levis M, Tse KF, Smith BD, et al. A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations. *Blood* 2001;98:885–7.
271. George RE, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 2008;455:975-8.
272. Cao L, Yu Y, Darko I, et al. Addiction to elevated insulin-like growth factor I receptor and initial modulation of the AKT pathway define the responsiveness of rhabdomyosarcoma to the targeting antibody. *Cancer Res* 2008;68:8039–48.
273. McCrudden KW, Hopkins B, Frischer J, et al. Anti-VEGF antibody in experimental hepatoblastoma: suppression of tumor growth and altered angiogenesis. *J Pediatr Surg* 2003;38:308–14.

274. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001;20:5054–8.
275. Bond M, Bernstein ML, Pappo A, et al. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:254–258.
276. Gibbons J, Egorin MJ, Ramanathan RK, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of renal dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:570–6.
277. Ramanathan RK, Egorin MJ, Takimoto CH, et al. Phase I and pharmacokinetic study of imatinib mesylate in patients with advanced malignancies and varying degrees of liver dysfunction: a study by the National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:563–9.
278. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study. *Blood* 2004;104:2655–60.
279. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399–401.
280. Aplenc R, Strauss LC, Shusterman S, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic (PK) study of dasatinib: a report from the Children's Oncology Group Phase I Consortium. *J Clin Oncol* 2008;26:3591.
281. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006;354:2531–41.
282. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999;77:527–43.
283. Pietras K, Sjoblom T, Rubin K, et al. PDGF receptors as cancer drug targets. *Cancer Cell* 2003;3:439–43.
284. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593–9.
285. Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26:399–405.
286. DuBois SG, Shusterman S, Ingle AM, et al. A pediatric phase I trial and pharmacokinetic (PK) study of sunitinib: a Children's Oncology Group Phase I Consortium study. *J Clin Oncol* 2008;26:3561.
287. Widemann BC, Fox E, Adamson PC, et al. Phase I study of sorafenib in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Phase I Consortium trial. *J Clin Oncol* 2009;27:10012.

288. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
289. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
290. Trippett TM, Herzog C, Whitlock JA, et al. Phase I and pharmacokinetic study of cetuximab and irinotecan in children with refractory solid tumors: a study of the pediatric oncology experimental therapeutic investigators' consortium. *J Clin Oncol* 2009;27:5102–8.
291. Daw NC, Furman WL, Stewart CF, et al. Phase I and pharmacokinetic study of gefitinib in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:6172–80.
292. Estlin EJ, Ronghe M, Burke GA, et al. The clinical and cellular pharmacology of vincristine, corticosteroids, L-asparaginase, anthracyclines and cyclophosphamide In relation to childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;110:780–90.
293. Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:126–46.
294. Gaynon PS, Carrel AL. Glucocorticosteroid therapy in childhood acute lymphocytic leukemia. *Adv Exp Med Biol* 1999;457:593–605.
295. Melby JC. Clinical pharmacology of systemic corticosteroids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977;17:511–27.
296. Broome JD. Studies on the mechanism of tumor inhibition by L-asparaginase. Effects of the enzyme on asparagine levels in the blood, normal tissues and 6C3HED lymphoma of mice: differences in asparagine formation and utilization in asparaginase-sensitive and -resistant lymphoma cells. *J Exp Med* 1968;127:1055–72.
297. Kurtzberg J. L-Asparaginase. In: Holland J, Frei E, et al., eds. *Cancer medicine*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997:1027–34.
298. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94:1192–200.
299. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-*cis*-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165–73.
300. Meyskens FL Jr, Goodman GE, Alberts DS. 13-*Cis*-retinoic acid: pharmacology, toxicology, and clinical applications for the prevention and treatment of human cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1985;3:75–101.
301. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, et al. Phase I trial of 13-*cis*-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:894–901.

302. Smith MA, Adamson PC, Balis FM, et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of all-*trans*-retinoic acid in pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1666–73.
303. De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all-*trans*-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1998;92:2712–8.
304. Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma. *Blood* 2008;111:566-73.
305. Stanley F.Lo. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Nelson textbook of pediatrics.20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier;2016;727:3467-72
306. Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA. Hypoglycemia in the Toddler and Child. In: Sperlin MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. Elsevier; 2014;21:939.
307. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 NCI, NIH, DHHS. May 29, 2009. NIH publication. <http://evs.nci.nih.gov>.
308. Araz NÇ, Güler E. Delays in Diagnosis of Childhood Cancer in Southeastern Turkey and the Associated Factors *Pediatr Hematol Oncol* 2015;32:153–63.
309. Mcdonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Mortality*. 2003;101(5):2043–8.
310. Bouligand J, Boland I, Valteau-Couanet D, et al. In children and adolescents, the pharmacodynamics of high-dose busulfan is dependent on the second alkylating agent used in the combined regimen (melphalan or thiotepa). *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(10):979–86.
311. De Vita VT, Carbone PP, Owens AH Jr et al. Clinical trials with 1,3-bis (2-chloroethyl)-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res* 1965;25:1876-81.
312. Adamson PC, Zimm S, Ragab AH, et al. A phase II trial of continuous-infusion 6-mercaptopurine for childhood leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1992;30(2):155–7.
313. Weber BL, Tanyer G, Poplack DG, et al. Transient acute hepatotoxicity of high-dose methotrexate therapy during childhood. *NCI Monogr*. 1987;(5):207–12.
314. Oğuz A, Hasanoğlu A, Ezgü FS. Methotrexate Related Acute Hepatotoxicity. *Gazi Med J*. 2002;13:69–72.
315. Damodar G, Smitha T, Gopinath S, et al. An Evaluation of Hepatotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Injection Doxorubicin. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(1):74–9.
316. Green DM, Finklestein JZ, Norkool P, J. D’Angio G. Severe hepatic toxicity after treatment with single-dose dactinomycin and vincristine. A report of the national wilms’ tumor study. *Cancer*. 1988;62(2):270–3.

317. Bisogno G, Kraker J De, Weirich A, et al. Venous Occlusive Disease of the Liver in Children Treated for Wilms Tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:245–51.
318. Chen M-Q, Chen C, Lu H-J, et al. The efficacy and toxicities of combined lobaplatin with paclitaxel as a first-line chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):1749–55.
319. Johnson DH, Greco FA, Wolff SN. Etoposide-induced hepatic injury: a potential complication of high-dose therapy. *Cancer Treat Rep.* 1983;67(11):1023–4.
320. Ohtsu T, Sasaki Y, Igarashi T, et al. Unexpected hepatotoxicities in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with irinotecan (CPT-11) and etoposide. *Jpn J Clin Oncol.* 1998;28(8):502–6.
321. Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK, et al. Toxicity of *E. coli* L-asparaginase in man. *Cancer.* 1970;25(2):253–78
322. Christ TN, Stock W, Knoebel RW. Incidence of asparaginase-related hepatotoxicity, pancreatitis, and thrombotic events in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired regimen. *J Oncol Pharm Pr.* 2017;23:1–10.
323. Wolff JEA, Hauch H, Kühl J, et al. Dexamethasone increases hepatotoxicity of MTX in children with brain tumors. *Anticancer Res.* 1998;18(4):2895–9.
324. Kiu MC, Chang CN, Cheng WC, et al. Combination chemotherapy with carmustine and cisplatin before, during, and after radiotherapy for adult malignant gliomas. *J Neurooncol.* 1995;25(3):215–20.
325. Kobayashi R, Suzuki A, Matsuura K, et al. Risk analysis for cisplatin-induced nephrotoxicity during first cycle of chemotherapy. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):3635–41.
326. Gordon SJ, Pearson ADJ, Reid MM, et al. Toxicity of single-day high-dose vincristine, melphalan, etoposide and carboplatin consolidation with autologous bone marrow rescue in advanced neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 1992;28(8):1319–23.
327. Khalil MA, Latif H, Rehman A, et al. Acute kidney injury in lymphoma: a single centre experience. *Int J Nephrol.* 2014;2014:1–6.
328. Lawrence H, Simone J AR. Hemorrhagic cystitis in children with leukemia. *Cancer.* 1975;36(5):1572–6.
329. Kaya Z, Gursel T, Bakkaloglu SA, et al. Evaluation of Renal Function in Turkish Children Receiving BFM-95 Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24(4):257–67.
330. Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-Dose Methotrexate-Induced Nephrotoxicity in Patients with Osteosarcoma: Incidence, Treatment, and Outcome. *Cancer.* 2004;100(10):2222–32.
331. Ylinen E, Jahnukainen K, Pihkala UMS, Jahnukainen T. Assessment of Renal Function During High-Dose Methotrexate Treatment in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;(61):2199–202.

332. Casper ES, Green MR, Kelsen DP, et al. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994;12:29–34.
333. Bárdi E, Bobok I, V Oláh A, Kappelmayer J, Kiss C. Anthracycline antibiotics induce acute renal tubular toxicity in children with cancer. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(3):249–53.
334. Kanat Ö, Evrensel T, Özkan A. İleri Evre Yaşlı Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Hastalarının Tedavisinde Sisplatin ve Etoposid. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg*. 2003;29(1):25–8.
335. Agaliotis DP, Ballester OF, Mattox T, et al. Nephrotoxicity of high-dose ifosfamide/carboplatin/etoposide in adults undergoing autologous stem cell transplantation. *Am J Med Sci*. 1997;314(5):292–8.
336. Yahanda AM, Adler KM, Fisher GA, et al. Phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol*. 1992;10(10):1624–34.
337. Trump DL, Ettinger DS, Abeloff MD. Doxorubicin, Vincristine, and cis-Diamminedichloroplatinum (11) Therapy in Patients With Advanced Breast Cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1981;9:1–3.
338. Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG, et al. L-asparaginase: therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. *N Engl J Med*. 1969;281(19):1028–34.
339. Yarali N, Tavit B, Kara A, Özkasap S, Tunç B. Acute renal failure during atra treatment. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2008;25:115–8.
340. Elsayed AM, Abdelghany TM, Akool E-S, Abdel-Aziz A-AH, Abdel-Bakky MS. All-trans retinoic acid potentiates cisplatin-induced kidney injury in rats: Impact of retinoic acid signaling pathway. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016;389(3):327–37.
341. Feng JP, Yuan XL, Li M, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: Results from a single-centre cohort study. *Color Dis*. 2013;15(1):27–33.
342. Lee S-Y, Kurita N, Yokoyama Y, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22:1385–90.
343. Jaffe N, Traggis D, Das L. L-Asparaginase in the Treatment of Neoplastic Diseases in Children . *Cancer Res*. 1971;31(23):942–9.
344. Bay A, Öner AF, Cesur Y, et al. Symptomatic Hypoglycemia: An Unusual Side Effect of Oral Purine Analogues for Treatment of ALL. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:330–1.
345. Tanaka R, Osumi T, Miharuru M, et al. Hypoglycemia associated with L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: a case report. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1(1):8.
346. Nagai A, Kubota M, Tang L, et al. Hyperuricemia in pediatric malignancies before treatment. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2011;30(12):1060–5.
347. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's

- lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(1):77–83.
348. Ultmann E. Hyperuricemia in disseminated neoplastic disease other than lymphomas and leukemias. *Cancer*. 1962;15(1):122–9
 349. Alavi S, Arzanian MT, Abbasian MR, Ashena Z. Tumor lysis syndrome in children with non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(1):65–70.
 350. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10(1):50.
 351. Ferreri AJM, Campo E, Ambrosetti A, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1215–21.
 352. Reiss SN, Buie LW, Adel N, et al. Hypoalbuminemia is significantly associated with increased clearance time of high dose methotrexate in patients being treated for lymphoma or leukemia. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2009–15.
 353. Alici S, Bavbek SE, Kaytan E. Prognostic Factors in Localized Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2003;26(1):1–5.
 354. Segal I, Rassekh R, Bond MC, Senger C, Schreiber RA. Abnormal Liver Transaminases and Conjugated Hyperbilirubinemia at Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:434–9.
 355. Garcia SS, Atkins JT, Falchook GS, et al. Transient severe hyperbilirubinemia after hepatic arterial infusion of oxaliplatin in patients with liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;72(6):1265–71.
 356. Katz ME, Cassileth PA. Hyperbilirubinemia during induction therapy of acute granulocytic leukemia. *Cancer*. 1977;40(4):1390–2.
 357. Bramer JAM, Abudu AA, Tillman RM, et al. Pre- and post-chemotherapy alkaline phosphatase levels as prognostic indicators in adults with localised osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2005;41:2846–52.
 358. Strasak AM, Pfeiffer RM, Klenk J, et al. Prospective study of the association of gamma-glutamyltransferase with cancer incidence in women. *Int J Cancer*. 2008;123(8):1902–6.
 359. Sharma P, Gupta M, Goyal G, Kaur K. Serum Enzymes in Hepatobiliary Carcinoma. *J Evol Med Dent Sci*. 2014;3(9):2236–44.
 360. Saghir NSE, Hawkins KA. Hepatotoxicity following vincristine therapy. *Cancer*. 1984;54(9):2006–8.
 361. Carella AM, Congiu AM, Gaozza E, et al. High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 advanced resistant Hodgkin's disease patients: An Italian Study Group report. *J Clin Oncol*. 1988;6(9):1411–6.
 362. Alsirafy SA, Al-Shahri MZ, Hassan AA, Hidayatullah M, Ghanem HM. Pattern of electrolyte abnormalities among cancer patients referred to

- palliative care: A review of 750 patients. *Prog Palliat Care*. 2007;15(4):182–6.
363. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid – Base and Electrolyte Abnormalities in Patients With Acute Leukemia. *Am J Hematol*. 1999;207:201–7.
 364. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: Epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support care cancer*. 1999;8:192–7.
 365. Williams C, Simon TD, Riva-Cambrin J, Bratton SL. Hyponatremia with intracranial malignant tumor resection in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(5):524–9.
 366. 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.
 367. Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, et al. Retrospective study of hyponatremia in gastric cancer patients treated with a combination chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin: a possible warning sign of severe hematological toxicities? *Jpn J Clin Oncol*. 2001;31(8):382–7.
 368. Ginsberg SJ, Comis RL, Miller M. The development of hyponatremia following combination chemotherapy for metastatic germ cell tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 1982;10(1):7–14.
 369. Salahudeen AK, Doshi SM, Shah P. The frequency, cost, and clinical outcomes of hypernatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 2013;21(7):1871–8.
 370. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, et al. The Frequency and Natural History of Diabetes Insipidus in Children with Langerhans-Cell Histiocytosis. *N Engl J Med*. 1989;321(17):1157–62.
 371. Harb A, Tan W, Wilding GE, et al. Acute myeloid leukemia and diabetes insipidus with monosomy 7. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;190(2):97–100.
 372. Wenk RE, Bhagavan BS, Levy R, Miller D, Weisburger W. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer*. 1977;40(2):773–8.
 373. Shaikh AJ, Bawany SA, Masood N, et al. Incidence and impact of baseline electrolyte abnormalities in patients admitted with chemotherapy induced febrile neutropenia. *J Cancer*. 2011;2(1):62–6
 374. Chay WY, Chew L, Yeoh TT, Tan M.H. An association between transient hypokalemia and severe acute oxaliplatin-related toxicity predominantly in women. *Acta Oncol*. 2010;49(4):515–7.
 375. Akiyama H, Takase H, Kubo F, et al. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci*. 2016;107(10):1458–64.
 376. Kong SG, Seo JH, Jun SE, Lee BK, Lim YT. Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Res*. 2014;49(1):29–35.

377. Al Bagshi M, Hassan ES, Sadek AO, Abbas AA. Tumor lysis syndrome in children with acute leukemia: Incidence and outcome. *J Appl Hematol.* 2013;4(3):100.
378. Cohen L, Balow J, Magrath I, Poplack D, Ziegler J. Acute tumour lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med.* 1980;68(4):486–91.
379. Vassal C, Rubie H, Kalifa C, Hartmann O, Lemerle J. Hyponatremia and Renal Sodium Wasting in patients receiving cisplatin. *Pediatr Hematol Oncol.* 1987;4(4):337–44.
380. Burk CD, Restaino I, Kaplan BS, Meadows AT. Ifosfamide-induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms tumor. *J Pediatr.* 1990;117:331–5.
381. Kido Y, Okamura T, Tomikawa M, et al. Hypocalcemia associated with 5-fluorouracil and low dose leucovorin in patients with advanced colorectal of gastric carcinomas. *Cancer.* 1996;78(8):1794–7.
382. Polat ŞB, Çuhacı FN, Evranos B, Ersoy R, Çakır B. Severe Hypocalcemia Due to Cisplatin Toxicity : A Case Report and Review of Literature. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi.* 2014;9(1):26–8.
383. Malik IA, Abubakar S, Alam F, Khan A. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *South Med J.* 1994;87(3):409–11.
384. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer.* 1993;71(4):1309–12.
385. McKay C, Furman WL. Hypercalcemia complicating childhood malignancies. *Cancer.* 1993;72(1):256–60.
386. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Navajas A. Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(1):35–40.
387. Hayes FA, Green AA, Casper J, Cornet J, Evans WE. Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and vm26 in neuroblastoma: Response and toxicity. *Cancer.* 1981;48(8):1715–8.
388. Nogueira PCK, Hadj-Aïssa A, Schell M, et al. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(7):572–5.
389. Rossi R, Ehrich JHH. Partial and complete de Toni-Debré-Fanconi syndrome after ifosfamide chemotherapy of childhood malignancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44:43–5.
390. Yoshida T, Taguchi D, Fukuda K, et al. Incidence of hypophosphatemia in advanced cancer patients: a recent report from a single institution. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(2):244–9.
391. Cardinale R, Won M, Choucair A, et al. A phase II trial of accelerated radiotherapy using weekly stereotactic conformal boost for supratentorial glioblastoma multiforme: RTOG 0023. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(5):1422–8.
392. Rajagopal S, Lipton JH, Messner HA. Corticosteroid induced tumor lysis syndrome in acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 1992;41(1):66–7

393. Zusman J, Brown DM, Nesbit ME. Hyperphosphatemia, Hyperphosphaturia and Hypocalcemia in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 1973;289(25):1335–40.
394. Nadiminti Y, Wang JC, Chou S, Pineles E, Tobin MS. Lactic Acidosis Associated with Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1980;303(1):15–7.
395. Kondo K, Fujiwara M, Murase M, Koderu Y, Akiyama S. Severe Acute Metabolic Acidosis and Wernicke Encephalopathy Following Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin: Case Report and Review of the Literature. *Jpn J Clin Oncol.* 1996;26(4):5–7.
396. Negro A, Grasselli C, Galli P. Oxaliplatin-induced proximal renal tubular acidosis. *Intern Emerg Med.* 2010;5(3):267–8.



EKLER

Ek-1 : Kısaltmalar :

ABVD	: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin
ACCIS	: Automated Childhood Cancer Information System
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut miyeloid lösemi
APL	: Akut promiyelositer lösemi
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
ATRA	: All-trans-retinoik asit
CcVPP	: Lomustin, vinblastin, prokarbazin, prednizon
CEP	: Lomustin, etoposid, prednizon
CHOP	: Siklofosamid, daunorubisin, onkovin, prednizon
COAP	: Siklofosamid, vinkristin, adriamisin, prednizon
COMP	: Siklofosamid, vinkristin, metotreksat, prednizon
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVP	: Siklofosamid, vinkristin, prednizon
DHPR	: Dihidrofolat redüktaz
EGF	: Epidermal growth factor
GGT	:Gama glutamil transferaz
HCC	: Hepatosellüler kanser
ICCC	: Uluslararası Çocuk Kanserleri Sınıflaması
ICE	: İfosamid, karboplatin, etoposid
İTP	: İdiyopatik trombositopenik purpura
KML	:Kronik miyeloid lösemi

LCH	:Langerhans hücreli histiyositoz
MAOI	: Monoamin oksidaz inhibitörü
MOPP	: Mekloreタミン, vinkristin, prednizon, prokarbazin
MTIC	: Metil-triazenil-imidazol-karboksimid
NGAL	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
PDGFR	: Platelet derived-growth factor receptor
PNET	: Primitif nöroektodermal tümör
SEER	: The Surveillance, Epidemiology and End Results
SSS	: Santral sinir sistemi
TGF	: Tumor growth factor
TPHD	: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
TPMT	: Tiopurin metil transferaz
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

Ek-2 : Tablolar Dizini :

Tablo-1: Türkiye’de 2016’da Yaş Grubuna Göre Seçilmiş Ölüm Nedenleri	2
Tablo-2: 2015’te ABD’de Yaşa Göre En Sık Ölüm Nedenleri	2
Tablo-3: 2009-2014 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağındaki kanserlerin yıllara göre ortanca yaş ve cinsiyete göre dağılımı	7
Tablo-4: SEER 2010-2014 verilerine göre yaş grubuna göre çocukluk çağı kanser insidansı	8
Tablo-5: ABD’ de 2006-2012 yılları arasında kanser türüne göre 5 yıllık yaşam oranları	9
Tablo-6: Olağan çocukluk çağı hastalıklarını taklit eden kanser belirti ve bulguları	11
Tablo-7: Mediasten kitlelerinin lokalizasyona göre dağılımı	14
Tablo-8: Anatomik bölgeye göre sık görülen benign ve malign kitleler	17
Tablo-9: Yaş ve Cinsiyet Dağılımı	45
Tablo-10: Tanı Gruplarının Dağılımı	45
Tablo-11: Kemoterapi İlaçlarının Kullanım Oranları	47
Tablo-12: Hepatotoksisitenin evrelere göre dağılımı	48
Tablo-13: Nefrotoksisitenin evrelere göre dağılımı	48
Tablo-14: Başvuru ve kemoterapi sürecinde biyokimyasal sonuçlar	49
Tablo-15: Başvuru ve kemoterapi sürecinde serum elektrolitleri	51
Tablo-16: Referans aralıklarına göre biyokimya parametreleri	53
Tablo-17: Referans aralıklarına göre serum elektrolit düzeyleri	55
Tablo-18: Cinsiyete göre organ toksisiteleri	56
Tablo-19: Cinsiyete göre nefrotoksisite ve hepatotoksisite	56
Tablo-20: Cinsiyete göre biyokimyasal anormallikler	57

Tablo-21: Cinsiyete göre elektrolit anormallikleri	58
Tablo-22: Cinsiyete göre kan gazı sonuçları	58
Tablo-23: Cinsiyete göre tam idrar tetkiki sonuçları	59
Tablo-24: Yaş grubuna göre organ toksisitesi sonuçları	59
Tablo-25: Yaş gruplarına göre biyokimyasal anormallikler	60
Tablo-26: Yaş gruplarına göre elektrolit bozuklukları	61
Tablo-27: Yaş gruplarına göre asit-baz dengesizlikleri	61
Tablo-28: Yaş gruplarına göre tam idrar tetkiki sonuçları	62
Tablo-29: Kanseri evresi ve organ toksisitesi ilişkisi	62
Tablo-30: Kanseri evresine göre biyokimyasal anormallikler	63
Tablo-31: Kanseri evresine göre elektrolit anormallikleri	64
Tablo-32: Kanseri evresine göre asit-baz bozuklukları	64
Tablo-33: Tablo-33. Kanseri evresine göre tam idrar tetkiki sonuçları	65
Tablo-34: Radyoterapi ve organ toksisitesi ilişkisi	65
Tablo-35: Radyoterapi ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	65
Tablo-36: Radyoterapi ve serum elektrolit anormallikleri ilişkisi	66
Tablo-37: Radyoterapi ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi	67
Tablo-38: Radyoterapi ve tam idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması	67
Tablo-39: Cerrahi ve organ toksisite ilişkisi	68
Tablo-40: Cerrahi ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	68
Tablo-41: Cerrahi ve serum elektrolit anormallikleri ilişkisi	69
Tablo-42: Cerrahi ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi	70
Tablo-43: Cerrahi ve tam idrar tetkiki bulguları	70
Tablo-44: Organ tutulumu ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	71
Tablo-45: Organ tutulumu ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi	72
Tablo-46: Organ tutulumu ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi	72

Tablo-47: Organ tutulumuna göre idrar tetkiki bulguları	73
Tablo-48: Alkilleyiciler ve organ toksisitesi ilişkisi	73
Tablo-49: Alkilleyici ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	74
Tablo-50: Alkilleyici ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi	75
Tablo-51: Alkilleyici ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri arasındaki ilişki	76
Tablo-52: Alkilleyici ilaç kullanımı ve idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması	76
Tablo-53: Antimetabolit ilaçlar ve organ toksisitesi ilişkisi	76
Tablo-54: Antimetabolit ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi ..	77
Tablo-55: Antimetabolit ajan kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi	78
Tablo-56: Antimetabolit ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi	79
Tablo-57: Antimetabolit ilaç kullanımı ve idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması	79
Tablo-58: Antitümör antibiyotikler ve organ toksisitesi ilişkisi	79
Tablo-59: Antitümör antibiyotik kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	80
Tablo-60: Antitümör antibiyotik kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi	81
Tablo-61: Antitümör antibiyotik kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi ..	81
Tablo-62: Antitümör antibiyotik kullanımı ve idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması	82
Tablo-63: Bitki kökenli ilaçlar ve organ toksisitesi ilişkisi	82
Tablo-64: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	82

Tablo-65: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi	83
Tablo-66: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi	84
Tablo-67: Bitki kökenli ilaç kullanımı ve tam idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması	84
Tablo-68: Diğer grup ilaçlar ve organ toksisitesi ilişkisi	85
Tablo-69: Diğer grup ilaçlar ve biyokimyasal anormallikler ilişkisi	85
Tablo-70: Diğer grup ilaç kullanımı ve serum elektrolit bozuklukları ilişkisi ...	86
Tablo-71: Diğer grup ilaç kullanımı ve asit-baz dengesizlikleri ilişkisi	87
Tablo-72: Diğer grup ilaç kullanımı ve tam idrar tetkiki bulgularının karşılaştırılması	87

Ek-3 : Şekiller Dizini :

Şekil-1: SEER-ICCC sınıflamasına göre 2010-2014 kanser insidansları	8
Şekil-2: Büyümüş lenf nodu ile gelen hastaya yaklaşım	12
Şekil-3: Antineoplastik ilaçların etki yolları	23
Şekil-4: Cinsiyet dağılımı	44
Şekil-5: Tanı Gruplarının Dağılımı	46
Şekil-6: Kemoterapi İlaçlarının Kullanım Oranları	47
Şekil-7: Biyokimyasal anormallikler	52
Şekil-1: Serum elektrolit bozuklukları	54

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlama, yürütme ve değerlendirme safhalarında değerli katkılarını, bilgi ve deneyimlerini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam ve tez danıőmanım sayın Doç. Dr. Metin Demirkaya'ya, her zaman iyi insan olmadan iyi doktor olunamayacağını vurgulayan ve çalışma disiplinini örnek aldığım ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, asistanlığım süresince manevi desteğini hep hissettiğim sayın Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir'e ve eğitim sürecimde emeği geçen tüm değerli hocalarıma, değerli uzman ağabey ve ablalarıma, birlikte zorlu zamanlar geçirdiğim tüm asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaőlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımda en büyük yere sahip olan ve her zorlukta bana destek olan anneme ve babama ve kardeőlerime teőekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

10/05/1988 tarihinde Giresun'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Dereli Atatürk İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 2006'da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazanarak tıp eğitimime başladım ve 2012 yılında mezun oldum. 1 yıl Dereli İlçe Hastanesi'nde acil hekimi olarak çalıştıktan sonra Nisan 2013 Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını kazandım. Eylül 2013 tarihinden beri Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.