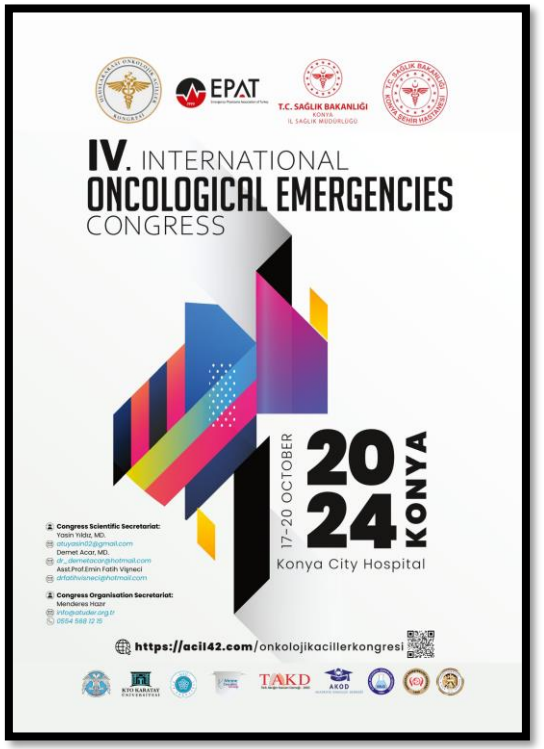
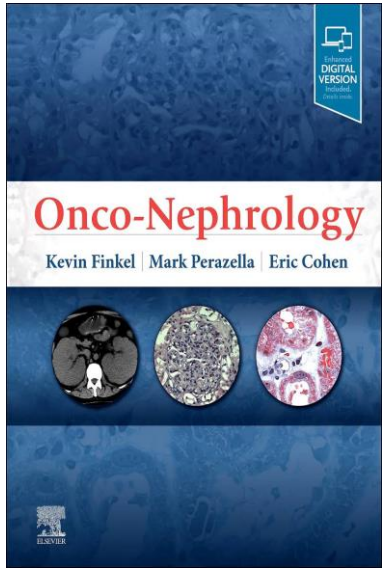


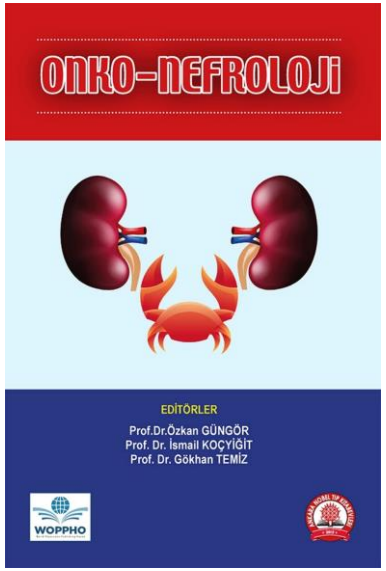


Kemoterapiklere Bağlı Acil Elektrolit Bozuklukları

Doç. Dr. Süleyman KARAKÖSE

S.B.Ü. KONYA ŞEHİR HASTANESİ SUAM





European Journal of Pharmacology 777 (2016) 78–87

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejphar

Review

Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs

George Liamis, Theodosios D. Filippatos, Moses S. Elisaf*

Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina, Greece

frontiers in Oncology

REVIEW
published: 19 May 2020
doi: 10.3389/fonc.2020.00779

Electrolyte Disorders Induced by Antineoplastic Drugs

Ignazio Verzicco[1], Giuseppe Regolisti[2], Federico Quaini[3], Pietro Bocchi[1], Irene Brusasco[1], Massimiliano Ferrari[1], Giovanni Passeri[4], Valentina Cannone[1], Pietro Coghi[1], Enrico Fiaccadori[2], Alessandro Vignali[1], Riccardo Volpi[1,4] and Aderville Cabassi[1]

WJCO World Journal of Clinical Oncology

Submit a Manuscript: https://www.f6publishing.com

World J Clin Oncol 2020 April 24; 11(4): 190-204

DOI: 10.5306/wjco.v11.i4.190

ISSN 2218-4333 (online)

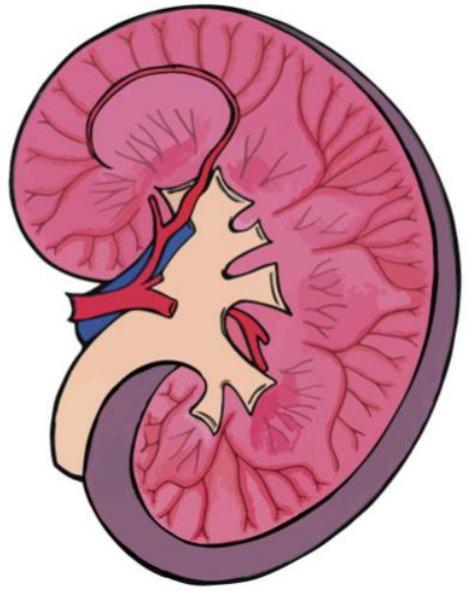
MINIREVIEWS

Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview

Maria Luísa Cordeiro Santos, Breno Bittencourt de Brito, Filipe Antônio França da Silva, Anelise Costa dos Santos Botelho, Fabrício Freire de Melo

Renal effects of anticancer drugs

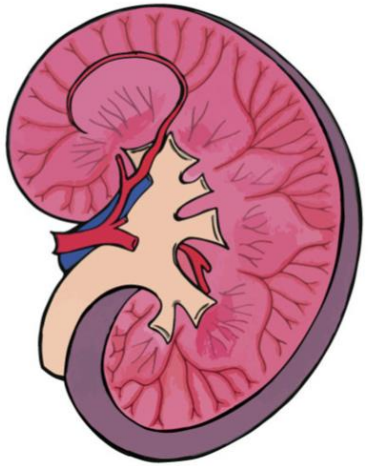
AKI;
CKD;
Electrolyte disturbance;
Fanconi's syndrome;
Hypertension;
Interstitial nephritis;
Nephrolithiasis;
Nephrotic syndrome;
Renal cysts;
SIADH;
TMA.





Kemoteropatiklerin Renal Etkileri

- ABH
- KBH
- **Elektrolit bozuklukları**
- Fankoni send.
- Hipertansiyon
- İntertisyal nefrit
- Nefrolithiazis
- Nefrotik sendrom
- Renal kist
- UADH send.
- TMA



Kemoterapiklere Bağlı Elektrolit Bozuklukları

Electrolyte disorders related to certain anticancer drugs.

Drug	Electrolyte disorder	Main mechanisms
Cisplatin and other platinum drugs	Hypomagnesemia (Lajer and Daugaard, 1999; Lam and Adelstein, 1986; Ledeganck et al., 2013; Trump and Hortvet, 1985)	Renal ± intestinal magnesium losses
	Hypokalemia (Elisaf et al., 1997; Jones and Chesney, 1995; Mohammadianpanah et al., 2004)	Renal potassium loss (usually hypomagnesemia-mediated)
	Hypocalcemia (Arany and Safirstein, 2003; Elisaf et al., 1997)	Impaired release and skeletal resistance to the action of parathormone (hypomagnesemia-mediated)
	Hyponatremia (Berghmans, 1996; Lee and Shin, 1992; Shukuya et al., 2015; Yamada et al., 2015)	SIADH and renal salt wasting
	Hypernatremia (Ready et al., 2015)	NDI
Cyclophosphamide	Hyponatremia (Gilbar et al., 2012; Park et al., 2010)	SIADH
Ifosfamide	Hypophosphatemia (Lee et al., 2001; Loebstein et al., 1999; Oberlin et al., 2009; Rossi et al., 1999)	Fanconi's syndrome
	Hyponatremia (Kirch et al., 1997)	SIADH
	Hypokalemia (Hall et al., 2014)	Renal potassium loss
Vincristine, vinblastine, vinflunine	Hyponatremia (Berghmans, 1996; Hammond et al., 2002; Raftopoulos, 2007; Ravikumar and Grage, 1983; Robertson et al., 1973; Spigel et al., 2010)	SIADH
Cetuximab, panitumumab, zalutumumab	Hypomagnesemia (Groenestege et al., 2007; Hecht et al., 2015; Muallem and Moe, 2007; Petrelli et al., 2012; Saloura et al., 2014; Wang et al., 2015)	Renal magnesium losses due to blockage of the EGF-mediated stimulation of TRPM6
	Hypokalemia (Wang et al., 2015)	Hypomagnesemia-mediated
	Hypocalcemia (Wang et al., 2015)	Hypomagnesemia-mediated
Cixutumumab, bevacizumab, icrucumab, volociximab, etaracizumab	Hyponatremia (Abou-Alfa et al., 2014; Bell-McGuinn et al., 2011; Buijs et al., 2013; Delbaldo et al., 2008; LoRusso et al., 2014; Vuky et al., 2012)	SIADH
Tremelimumab, blinatumomab	Hypokalemia (Buie et al., 2015; Chung et al., 2010; May and Glode, 2016)	Unknown
Imatinib	Hypophosphatemia (Francois et al., 2008; Osorio et al., 2007; Owen et al., 2006)	Tubulopathy-induced inappropriate phosphaturia and secondary hyperparathyroidism
Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, axitinib, sorafenib, sunitinib	Hyponatremia (Ha et al., 2010; Hill et al., 2015; Liapis et al., 2008; Schiller et al., 2009)	SIADH
Axitinib	Hypocalcemia (Locati et al., 2014)	Unknown
Ceritinib	Hypophosphatemia (Abbas et al., 2015; Shaw and Engelman, 2014)	Unknown
Volasertib	Hypokalemia (Kobayashi et al., 2015; Machiels et al., 2015)	Unknown
Temsirolimus, everolimus	Hyponatremia (Guo et al., 2013; Javle et al., 2010; Sanchez-Fructuoso et al., 2010; Yeo et al., 2015; Zhu et al., 2011)	Aldosterone resistance
Temsirolimus	Hypokalemia, hypophosphatemia (Armstrong et al., 2013; Rodriguez-Pascual et al., 2010)	Fanconi's syndrome
Interferon, interleukin-2, levamisole, pentostatin, cytarabine, pembrolizumab, ado-trastuzamab emtansin	Hyponatremia (Berghmans, 1996; Bruno and Canada, 2007; Kolarich et al., 2014; O'Brien et al., 2012; Ribas et al., 2015)	SIADH
Ipilimumab	Hyponatremia (Barnard et al., 2012; Chodakiewitz et al., 2014; Min and Ibrahim, 2013)	Autoimmune lymphocytic hypophysitis leading to secondary adrenal insufficiency
Brivanib	Hyponatremia (Johnson et al., 2013; Shimizu et al., 2010)	Possibly SIADH
Methotrexate	Hyponatremia (Diskin et al., 2006; Frahm and von Hulst, 1988)	Toxic effect on the neurosecretory areas of the cerebrum/alteration of the distribution of body fluid volumes
	Hypokalemia (Thuss-Patience et al., 2003)	Dysfunction of ion channels on skeletomuscular membranes
Estrogens at high doses	Hypophosphatemia (Aitken et al., 1971; Citrin et al., 1984; Citrin et al., 1986; Faroqui et al., 2008).	Reduced renal phosphate reabsorption
Eribulin	Hyponatremia, hypokalemia and hypophosphatemia (Arnold et al., 2011; Koczywas et al., 2014; Morgan et al., 2015)	Unknown
Streptozocin, azacitidine and suramin	Hypophosphatemia (Izzedine et al., 2003; Kintzel, 2001; Micetich et al., 1992; Peterson et al., 1981; Rago et al., 1994)	Fanconi's syndrome
Abiraterone and orteronel [cytochrome P450 17A1 (CYP17A1) inhibitors]	Hypokalemia (Gravanis et al., 2013; Perletti et al., 2015; Shameem et al., 2015)	Suppression of cortisol synthesis leading to increase of adrenocorticotropic hormone (ACTH) and mineralocorticoids
Thalidomide	Hyperkalemia in patients with renal failure (Fakhouri et al., 2004; Harris et al., 2003; Izzedine et al., 2005; Penfield, 2006; Terrier et al., 2006)	Lysis of myeloma cells or cellular shift
Hydroxyurea	Hyperkalemia (Marusic et al., 2011)	Unknown
Drugs that cause tumor lysis syndrome	Hyperphosphatemia, hyperkalemia, and hypocalcemia (Howard et al., 2016, Locatelli and Rossi, 2005)	Lysis of malignant cells

SIADH = syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; NDI = nephrogenic diabetes insipidus; EGF = epidermal growth factor; TRPM6 = transient receptor potential ion channel 6.

European Journal of Pharmacology 777 (2016) 78–87

Kemoterapiklere Bağlı Acil Elektrolit Bozuklukları

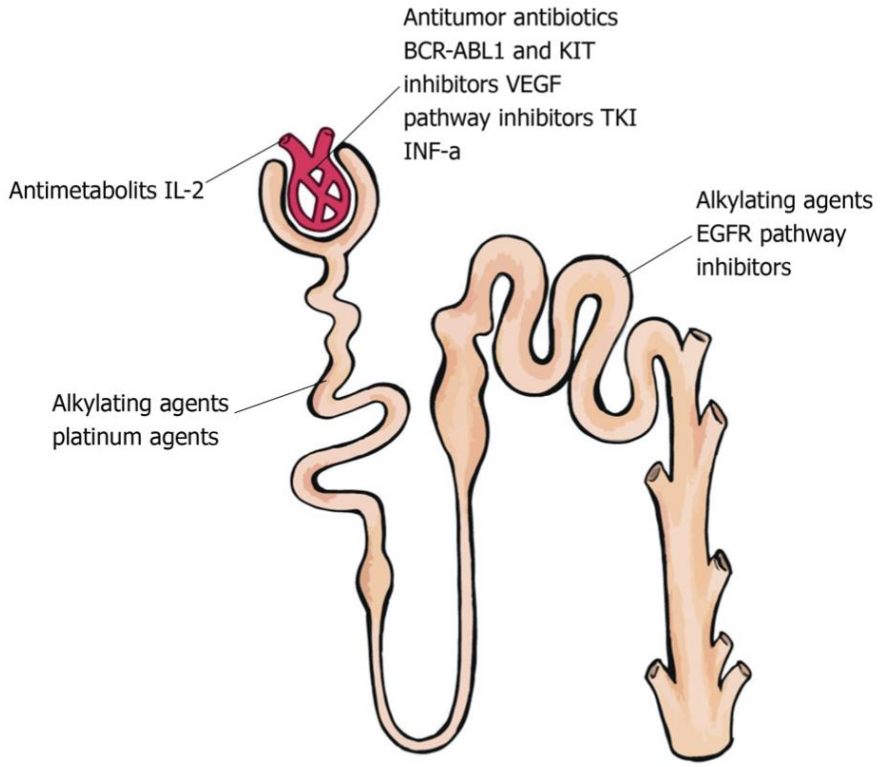
- **Platin bazlı KT** : Hipomagnesemi, Hipokalemi ve Hipokalsemi ,Hiponatremi
- **Alkilleyici ajanlar**: Hiponatremi (SIADH)] ve Fanconi's sendromu (hipophosphatemi, aminoaciduria, hipouricemia ve glucosuri)
- **Vinca alkaloidler** : Hiponatremi (SIADH)
- **EGFR monoclonal antibody inhibitörleri** : Hipomagnesemi, Hipokalemi ve Hipokalsemi
- **Tyrosine kinase inhibitörleri** : Hiponatremi ve Hipofosfatemi, Hipokalsemi
- **mTOR inhibitörleri** : Hiponatremi (aldosterone resistance), Hipokalemi ve Hipofosfatemi
- **Tümor lizis syndrome ilişkili kemoterapotikler** : Hiperfosfatemi, Hiperkalemi ve Hipokalsemi

European Journal of Pharmacology 777 (2016) 78–87

Kemoteropatiklere Bağlı Elektrolit Bozuklukları



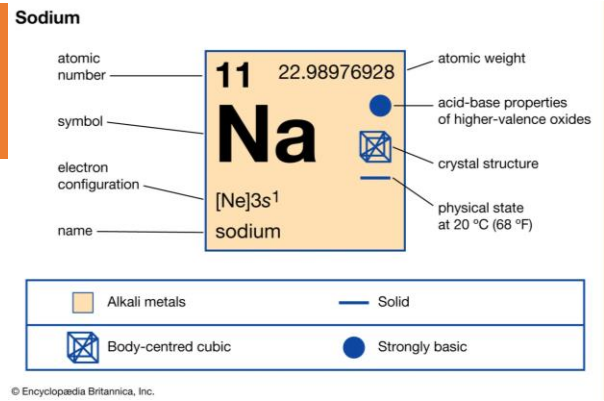
- Hiponatremi
- Hipomagnezemi
- Hipokalemi
- Hipokalsemi
- Hipofosfatemi



- Tümör lizis sendromu ilişkili : hiperfosfatemi, hiperkalemi ve hipokalsemi

World J Clin Oncol 2020; 11(4): 190-204

Hiponatremi



- Onkoloji hastalarında en sık rastlanan elektrolit bozukluğu

- Hospitalize onkoloji hastaların %47
  - Gastrointestinal sıvı kayıpları, yetersiz oral alım
  - Nefrotoksisiten korumak için hipotonik mayiler ile hidrasyon
  - UADH.
- **Platin-bazlı kemoteropatikler** (cisplatin, carboplatin and oxaliplatin)
- **Vinka alkoloidler** (Vincristine ,vinblastine, Vinflunine)
- **Alkilleyici ajanlar** (Cyclophosphamide ,Busulfan, melphalan, glufosfamide ve ifosfamide)
- **Tirozin Kinaz İnhibitörleri** (Imatinib, dasatinib, nilotinib, Sorafenib ,bosutinib ve axitinib)
- **mTOR İnhibitörleri *(Temsirolimus and everolimus)***

Am J Kidney Dis. 2012;59(2):222
Support Care Cancer. 2000 May;8(3):192-7.

Nephrol Dial Transplant (2014) 0: 1–39
doi: 10.1093/ndt/gfu040

Clinical Practice Guideline

Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia

- Biyokimyasal sınıflama; Hafif: 135-130 Orta :130-125 Şiddetli: 125 altı
- Gelişim süresine göre ; Akut < 48 saat Kronik ≥ 48 saat
- Semptom durumu ;
  - Asemptomatik,
  - Orta derecede semptomatik; kusmasız bulantı, konfüzyon, baş ağrısı
  - Şiddetli semptomatik ; kusma, kalp- solunum sıkıntısı, anormal ve derin uyku hali, epileptik nöbet, koma (GKS ≤ 8)

Review › Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):272-286. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.014. Epub 2019 Oct 10.

Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity–Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020

N Winn Seay [1], Ruediger W Lehrich [1], Arthur Greenberg [2]

Hiponatremi

P Osm 280-295 → Psödohiponatremi (İzotonik hiponatremi)
Hiperproteinemi , Hiperlipidemi

P Osm >295 → Hipertonik hiponatremi
Hiperglisemi, rayokontrast, mannitol
100 mg/dl ⇑ in glucose ⇓ 1.6mEq/dl Na

İdrar Osm <100 → Dilusyonel defektler. Primer poldipsi,
Beer potamania, low solute diet

ADH ilişkisiz

ADH ilişkili

Hipotonik hiponatremi

İdrar Osm >100

Extrarenal kayıp
İdrar Na<20
Renal kayıp
İdrar Na>20

Hipovolemik hiponatremiler
GIS sıvı kayıp
Adrenal yetmezlik
Loop diüretik
Serebral tuz kaybı
Yanıklar
3. Boşluklara sıvı kaçaklar

Övolemik hiponatremiler
UADH
Glukokortikoid yetmezlik
Hipotiroidi
Egzersiz ilişkili
Tiyazidler
NSAII.

İdrar Na>30

Hipervolemik hiponatremiler
Ödem oluşturan durumlar
KKY
Siroz
Nefrotik sendrom

Uygunsuz ADH Sendromu

- Esansiyel kriterler
  - Osmolalite **<270** mOsm /kgH2O
  - Uygunsuz idrar konsantrasyonu **(>100**mOsm/kgH2O)
  - Artmış idrar Na (**>40**mmol/L) ; normal tuz ve su diyeti altında
  - Adrenal , tiroid, pitüter fonksiyonlar normal ve renal yetmezlik tablosu olmadığında
- Ek – tamamlayıcı kriterler
  - Anormal su yükleme testi

  (20 ml/kg su verilir ve 4 saatte %90'nın atılması beklenir ve/veya idrar osmolalitesinin <100mOsm/kgH2O inmesi beklenir)
  - Plazma Vazopresin düzeyi plazma osmolalitesine göre uygunsuz artmış
  - Su kısıtlaması ile plazma sodyum düzeyinde düzelme,
  - Serum ürik asit**<4** mg/dl
  - BUN**<10** mg/dl

UADHS Tedavi

- **Altta yatan nedenin tedavisi**

- **Sıvı kısıtlama**
  - (UNa + UK)/[Na+]
  - < 1 oranı daha liberal sınırlara izin verir (<1 L/d).
  - 1'den büyük bir oran, son derece katı önlemler gerektirebilir (<500 mL/gün)

- Protein veya tuz takviyesi / Oral üre takviyesi (7,5 ila 90 g/d üre, [Na+]'da 4- 5 günde yaklaşık 6- mEq/L'lik bir artış)
- **Vaptanlar**
- Ciddi semptomlar varlığında, UADH'da akut hiponatremiden kaynaklanan şiddetli semptomların tedavisinde ki gibi hipertonik salin solüsyonunun infüzyonunu yapılabilir (1 mL/kg/h of 3% saline solution)

J. Endocrinol. Invest. 33: 671-682, 2010

Humayun and Cranston *BMC Endocrine Disorders* (2017) 17:69
DOI 10.1186/s12902-017-0214-2

BMC Endocrine Disorders

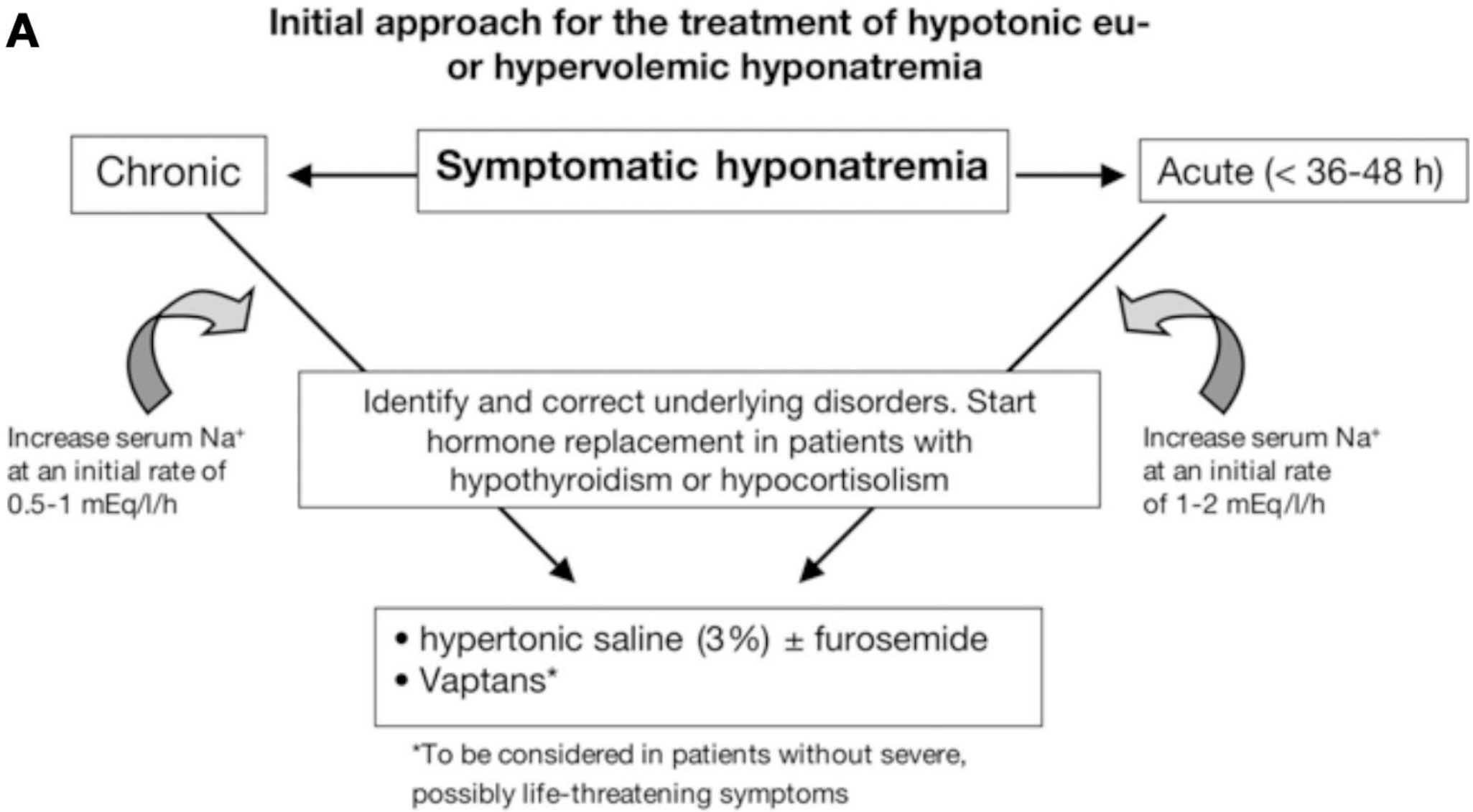
RESEARCH ARTICLE Open Access

In-patient Tolvaptan use in SIADH: care audit, therapy observation and outcome analysis

Malik Asif Humayun[1*] and Iain C. Cranston[2]

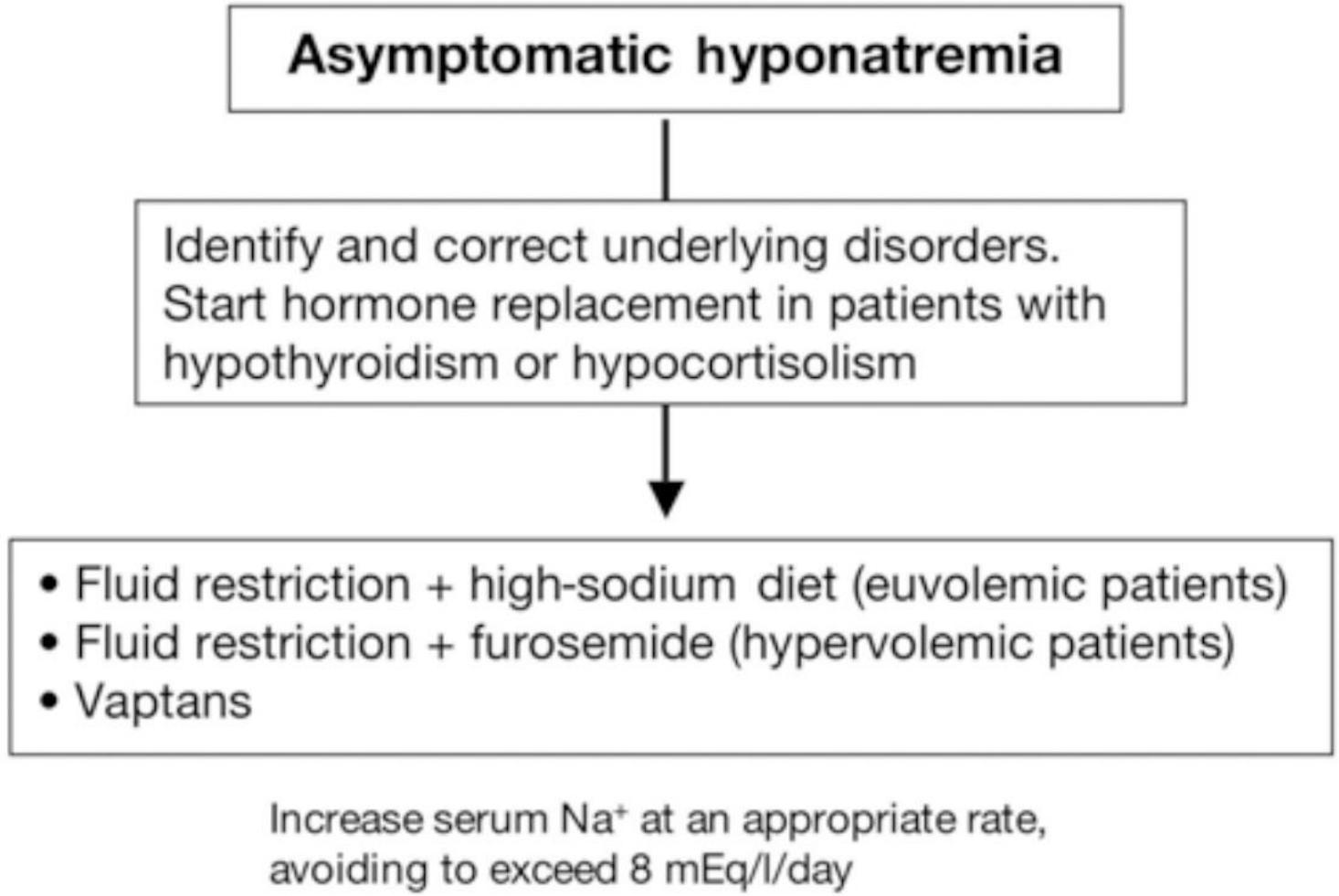
Table 1 Indications for Tolvaptan Initiation

Tolvaptan – Initial usage policy
1) Confirm SIADH (See Fig. 1a) AND
2) Na <125 despite 48 h fluid restriction at 750 ml/24 h or
3) Na <125 and falling despite 24 h fluid restriction @ 750 ml/24 h or
4) Symptoms/risks associated with 2) or 3) awaiting for Chemotherapy
At initiation of Tolvaptan
1) Stop fluid restriction (allow patient to drink when thirsty)
1) Monitor Na levels 6hrly for 36 h then 12hrly
1) Review Tolvaptan use at 3, 6 and 9 days
1) If Na rises by >6 at 6 h, >8 mmol/L in 12 h, >12 mmol/L in 24 h or >18 in 48 h OR if Na >126, STOP Tolvaptan and continue to monitor Na 12hrly for 36 h – Consider 5% Dextrose.



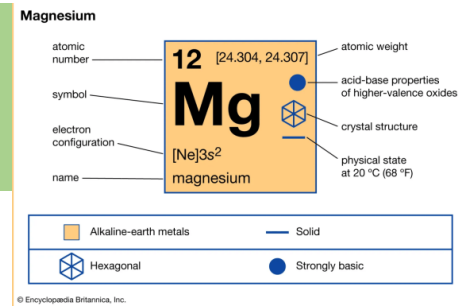
Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):272-286

B



(Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):272-286)

HİPOMAGNEZEMİ



- Serum Mg düzeyi **(<1.7 mg/dl**)
- Total vücut Mg'nin %1'i serumda →serum düzeyi total intraselüler Mg düzeyini yansıtmaz!!!
- Onkoloji hastalarının **%13-29'a** varan oranlarda bildirilmiş
- Kemoterapiden **aylar- yıllar sonraya kadar** devam edebilir
- **Refrakter hipokalemi** ya da açıklanamayan **hipokalsemide** '**Normomagnezemik Mg eksikliği** (İzole hücresel Mg eksikliği) ' akla gelmeli

Tanı

- **IV Mg tolerans testi** ….360-480 mg Mg 1 saatten uzun sürede IV uygulanır.
- Takiben 16 saatten uzun süre toplanan idrarda Mg atılımı değerlendirilir. Renal disfonksiyon yokken yüklenen Mg'un < %70'i atılıyorsa…Mg eksikliği söz konusudur!!!
- **Ampirik olarak Mg verilerek refrakter hipokaleminin ya da hipokalseminin düzelmesi ile**

UpToDate, Hypomagnesemia: Evaluation and Treatment, 2022
Hansen BA, J Intensive Care, 2018 Mar, 27;6:21
J Intensive Care 6: 21, 2018

HİPOMAGNEZEMİ NEDENLERİ (EKSTRARENAL)

- Alım eksikliği
- Ekstraselüler alandan intraselüler alana redistribüsyon
  *Refeeding sendromu *Aç kemik sendromu *Diyabetik ketoasidoz tedavisi *Akut pankreatit
- Gastrointestinal kayıp
  *Diyare, kusma *Nazogastrik tüp uygulama *Malabzorpsiyon *İntestinal rezeksiyon.
  *İlaçlar (**PPI**, resin, patiromer). *İnflamatuar bağırsak hastalığı *Hipovitaminozis D
- Herediter
  - Hiperkalsiürik hipomagnezemi sendromu * Gitelman benzeri hipoMg *Mitokondriyal hipomagnezemi
- İlaçlar
- **Platin-bazlı kemoteropatikler** (cisplatin, carboplatin and oxaliplatin)
- **EGFR monoclonal antibody inhibitörleri** (*panitumumab ,cetuximab* ,bevacizumab, zalutumumab)
- **Human EGF receptor-2 target inhibitors (HER2)** (trastuzumab ,pertuzumab)
- **Calcineurin inhibitors (**siklosporin takrollimus)
- **Tyrosine kinase inhibitors** (afatinib, erlotinib, gefitinib)
- diüretikler * pentamidin. * aminoglikozid * foskarnet

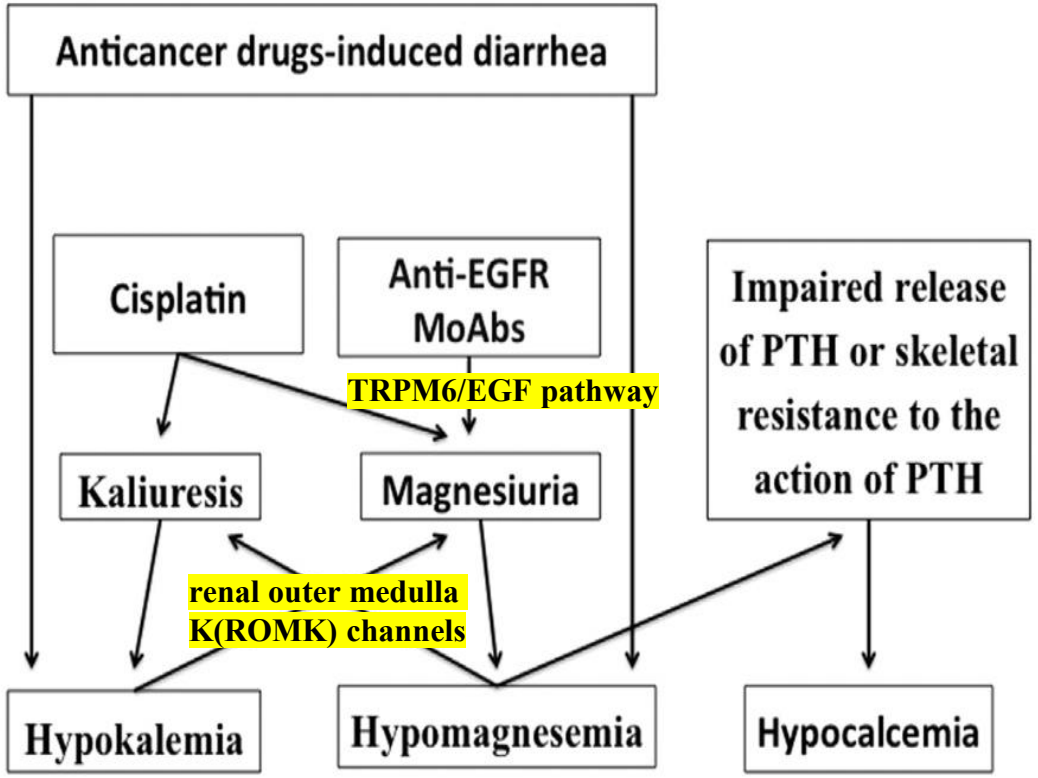
Diğer

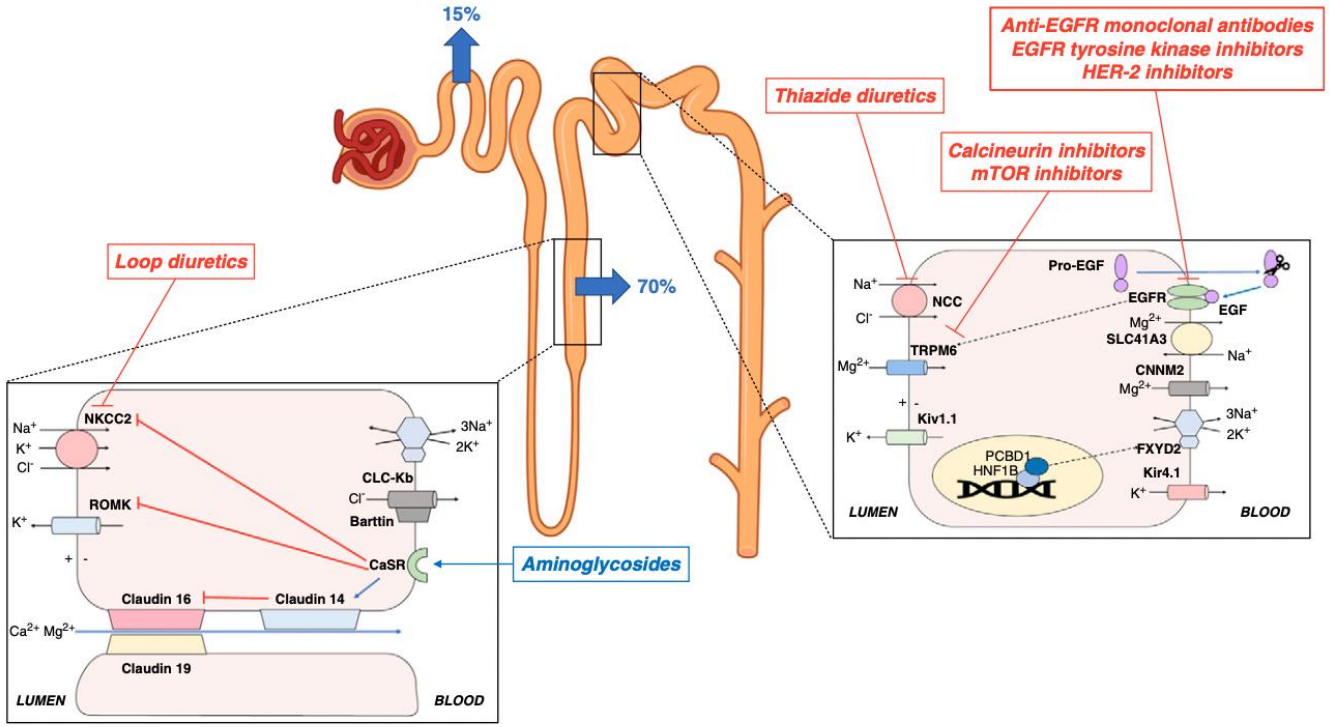
- Proteinüri, ozmotik diürez *Primer-sekonder hiperaldosteronizm
- Poliüri, postobstrüktif üropati, ATN

* Diyabetes mellitus/insülin direnci *Ağır ve uzun süreli egzersiz *Alkolizm

Van Laeke, 2018, Acta Clnıca Belgıca

Hipomagnezemi





KIDNEY360 2: 154–166, 2021

Hipomagnezeminin Klinik Bulguları ; önemli bir kofaktör

NÖROMÜSKÜLER

- **Chvostek ve Trousseu bulgusu**
- **Tremor, fasikülasyon, tetani, nöbet**
- Başağrısı, yorgunluk, asteni
- Koreiform
- Atetoid hareketler
- Vertikal nistagmus

ENDOKRİN

- Glikoz homeostazında değişiklik
- Diyabetik komplikasyonlar
- Osteoporoz

KARDİYOVASKÜLER

- Aterosklerotik vasküler hastalık (endotel disfonksiyonu, hiperkoagülabilite, lipid birikimi ↑)
- Na-K-ATPase fonksiyonu bozukluğu…**Aritmi** (atrial fibrilasyon, SVT, ventriküler fibrilasyon, Torsade de pointes)
- **EKG:QT ve PR↑, progresif QRS genişlemesi, sivri T ve ST depresyonu**
- Hipertansiyon
- **Digoxin toksisitesi**
- Konjestif kalp yetersizliği

DİĞER

- Hipokalemi
- Hipokalsemi
- Solunum yetersizliği
- Nefrolitiazis

Review Article

Kidney360

Hypomagnesemia in the Cancer Patient

Biruh T. Workeneh,[1] Nupur N. Uppal,[2] Kenar D. Jhaveri,[2] and Helbert Rondon-Berrios[3]

Table 1. Grades of hypomagnesemia according to common terminology criteria used by cancer societies for adverse events reported, version 4.0

Grade	Serum Magnesium (mg/dl)	Clinical Significance
1	1.2–1.7	Mild or no symptoms, fatigue
2	0.9–1.2	Muscle weakness, fasciculations
3	0.7–0.9	Neurologic deficits, atrial fibrillation
4	<0.7	Psychosis, seizures, tetany, nystagmus, lethal arrhythmia

KIDNEY360 2: 154–166, January, 2021

Kimleri Acil Tedavi Etmeliyiz?

Hipomagnezemi için tanımlanmış tedavi endikasyonu klinik
KARDİYOVASKÜLER (ARİTMİ) ya da **NÖROMUSKÜLER** semptomların varlığı
ve/veya **CİDDİ HİPOMAGNEZEMİ** (<0.5 MMOL/L YA DA 1.25 MG/DL) varlığıdır

- **Bu durumlarda IV parenteral replasman yapılır.**
- Mg replasman tedavi dozu ve yolu klinik bulguların ciddiyeti ve hipomagnezeminin düzeyine göre belirlenir.
- %15'lik 10 ml MgSO4 ampul……**1,5 gr=12 mEq** Mg
- İ.V. uygulamada hız dakikada 150 mg'ı geçmemelidir.



Hipomagnezemide Tedavi

Akut, hemodinamik olarak stabil olmayan ciddi semptomatik hasta

(aritmi-ventiküler fibrilasyon, Torsade de pointes, hipomagnezemik hipokalemi)

- **1-2 gr Mg sülfat, 2-15 dk IV bolus;**

durumun devamı halinde **5-15 dk** ara ile tekrar bolus uygulanabilir. Sürekli infüzyon ile takip

Hemodinamik olarak stabil ciddi semptomatik hasta

(serum Mg ≤ 1 mg/dl)

- 1-2 gr Mg sülfat 50-100 cc %5 Dekstroz içinde **5-60 dk** IV …takiben infüzyon ile devam

Acil olmayan hastalarda replasman

- 4-8 gr Mg sülfat 12-24 saatte yavaş IV infüzyon (1000 cc %5 dekstroz ya da salin)
- Mg düzeyi > 1 mg/dl olana dek bu doz tekrarlanabilir

1 gr=8 mEq= 4 mmol Magnezyum

UpToDate, Hypomagnesemia: Evaluation and Treatment, 2022

Hipomagnezemide Tedavi

Renal fonksiyonları bozuk hastalarda (**Cr klirensi <30 ml/dk/1.73 m2**)

- …ciddi hipermagnezemi riski!!!....dozu %50 azaltarak uygulama ve yakın Mg takibi gereklidir.
- Mg düzeyi her IV uygulama sonrası 6-12 saat ara ile ölçülmelidir.

- IV Mg sülfat hızlı ama geçici plazma Mg konsantrasyonu yükselmesi yapar.
- Henle kulbunda Mg reabzorpsiyonunu parsiyel olarak inhibe eder.
- İnfüze edilen Mg'un %50'si idrarla atılır.
- Mg hücresel alım da yavaştır.
- Hipomagnezeminin düzeltilmesi için uzun süreli relasman gerekir

Agus ZS. J Am Soc Nephrol 1999 Jul; 19(3):180-189 Brown RS.Am J Kidney Dis.2017 Apr;69(4):550-551

Hipomagnezemi- Tedavi

Semptom (-) / hafif semptomatik hasta

- Diyet düzenlemesi ve po Mg replasmanı yapılır……GI rahatsızlık ve diyare nedenli tolere edilemeyebilir!

- **Oral magnezyum tuzları** (MgCl2, MgO, Mg(OH2**)… iki doz halinde** (40-60 mEq/gün) **480- 720 mg/gün verilmesi yeterlidir**.

- Malabsorbsiyonlu veya üriner magnezyum kaybının devamlı ve fazla olduğu durumlarda magnezyum replasman tedavisine sürekli olarak devam edilmesi önerilir.









TEMD, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu

HİPOMAGNEZEMİ- TEDAVİ

Magnesium Supplement	Elemental Magnesium (Percent)	Bioavailability (as Fractional Absorption of the Administered Dose)	Bioavailability (Relative Comparison)	Tolerability (Diarrhea)
Magnesium Oxide	60	4%	Extremely low	++
Magnesium Carbonate	45	*	Extremely low	*
Magnesium Hydroxide	42	4%	*	++
Magnesium Citrate	16	12%	Good	++
Magnesium Lactate	12	12%	Excellent	+
Magnesium Chloride	12	12%	Good	+
Magnesium Aspartate	10	*	*	*
Magnesium Sulfate	10	4%	*	++
Magnesium Gluconate	5	*	Good	±

Data obtained from Guerrera et al [46], Firoz M [47], Ranade [48], Epocrates [49], The Schrier Atlas of Diseases of the Kidney [50]. * Data could not be obtained. ++ Indicates higher incidence of diarrhea, + indicates lesser incidence of diarrhea. ± Indicates equivocal incidence of diarrhea.

HİPOMAGNEZEMİ- TEDAVİ

Etyoloji belirlenmeli ve düzeltilmeli

- Renal Mg kaybı (+)... Potasyum tutucu diüretik –**amilorid-** ..toplayıcı kanallarda Mg reabzorpsiyonu ↑... idrar Mg atılımı azalır.
- Hipomagnezemi + **PPI....**PPI kesilir ve alternatif tedavilere geçilir.
  (bazı vakalarda PPI kesilmesi sonrası 1 hafta sonra Mg normale döner)
- Na-glucose cotransporter 2 **(SGLT2) inhibitors**

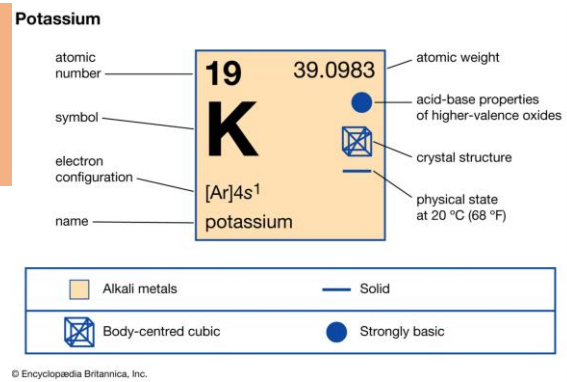
- Eş zamanlı **hipokalemi ve hipokalsemi** (+) ise...K+ ve Ca+2 replasmanları ile tedavi

  (sadece Mg replasmanı ile diğerlerinin düzelmesi uzun sürer!!!)

- Serum Mg düzeyi hızlı yükselir ancak **intraselüler Mg depolarının replasmanı daha uzun sürer**....replasman Mg normale döndükten sonra da **en az 1-2 gün devam edilmesi** gerekir.

KIDNEY360 2: 154–166, 2021

HİPOKALEMİ



- Plazma potasyumunun 3.5 meq/L düzeyinin altında olması
- %98'i hücre içi; Hücre içi kompartmanın birincil katyonudur
- Kanser hastalarının **%12** 'sinde
- Hücre dışı potasyum seviyesinin 1 meq azalması, total vücut potasyumunda 200-400 meq kadar azalmaya işaret etmektedir.
- **Hipokalemik bir olguda spot idrardaki potasyum / kreatinin oranı (mmol/mmol) 1 den küçük ise veya 24 saatlik idrar potasyumu 20 meq'dan az ise, bu durum böbrek dışı bir nedenle ortaya çıkan hipokalemi lehinedir.**

J Onco- Nephrology. (2017) 1:30–5
Front. Oncol. 2020 10:779.

HİPOKALEMİ

- **Platin-bazlı kemoteropatikler** (cisplatin, carboplatin and oxaliplatin)
- **EGFR Monoclonal Antibody İnhibitors** (panitumumab ,cetuximab ,bevacizumab, zalutumumab)
- **mTOR inhibitörleri** (Temsirolimus)
- **İfosfamide**

- Yetersiz potasyum alımı
- Kötü beslenme, anoreksi
- Aşırı gastrointestinal kayıplar
- Kusma (kemoterapi kaynaklı)
- İshal (kemoterapi kaynaklı, tümörle ilişkili,ameliyat sonrası rezeksiyon)
- Postüretosigmoid diversiyon
- Böbrek kayıpları
- Diüretikler
- Hiperkalsemi
- Hipomagnezemi

- Postobstrüktif diürez
- İlaçlar. ; Amfoterisin B - Aminoglikozitler - Sisplatin - İfosfamid - Glukokortikoidler
- Akut lösemi ile lizozimüri
- Mineralokortikoid fazlalığı
- Primer hiperaldosteronizm (adrenal adenom veya karsinom)
- Renin üreten tümörler
- Ektopik adenokortikotropin sendromu
- Hücre içi kaymalar
- Psödohipokalemi - Büyüme faktörleri ve B12 vitamini tedavisinin kullanımı

European Journal of Pharmacology 777 (2016) 78–87
Blood. 1977;49(3):345-353.

HİPOKALEMİ

- Klinik bulgular
- Asemptomatik
- Halsizlik , yorgunluk ve konstipasyon
- **Adinamik ileus**
- **Kardiyak aritmiler**
- **Flask paralizi**
- **Rabdomiyoliz ve *hatta solunum felci***
- Hepatik ensefalopatiyi proveke edebilir

- Hipertansiyon
- Tübülo intertisyel fibrozis
- Kist formasyonu
- Asit baz bozuklukları
- Nefrojenik diyabetes insipidusa
- İnsülin salınımı bozulabilir, insülin direnci

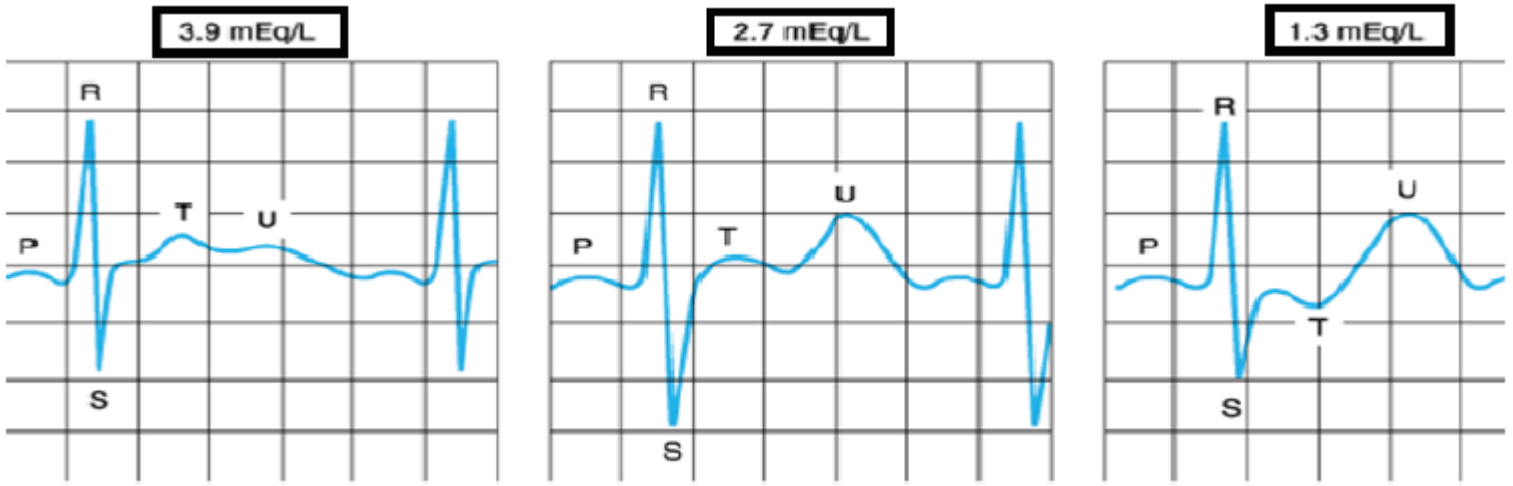
UpToDate, Hypokalemia: Evaluation and Treatment, 2022

HİPOKALEMİ

Klinik bulgular

Kardiyovasküler

- Düşük potasyum diyeti ile artmış hipertansiyon prevelansı
- Hipokaleminin kardiyak hiperpolarizan etkileri elektrokardiyogramda ST depresyonu, T dalgasında düzleşme veya yeni ortaya çıkan U dalgası olarak görülebilir
- Hem atriyal hem de ventrikuler aritmileri tetikleyebilir.



Şekil 3: Hipokalemide EKG değişiklikleri

HİPOKALEMİ

Tedavi

- **Acil düzeltme endikasyonları**
  - Serum potasyum konsantrasyonunun 2.5 meq/L'nin altında olduğu, ciddi kas güçsüzlüğü ve EKG değişikliklerinin fark edilir olduğu durumlarda
  - Acil cerrahiye gitmesi gereken hipokalemik bir hasta ve
  - Hipokalemik periyodik paralizi tablosu da hipokaleminin hızlı düzeltilmesi gereken klinik durumlardandır.

- Bu grup hastalarda 5-10 mEq potasyum klorür 15-20 dakika içinde iv yoldan verilebilir. Gereksinim halinde bu infüzyon tedavisi tekrarlanabilir.

- **Hipokalemik hastaların çoğunda acil tedavi gerekli değildir ve daha yavaş yaklaşım daha uygundur**.
- Agresif tedavi yaklaşımı, akut hiperkalemi gelişimine yol açarak ventriküler fibrilasyon ve ani ölüm riskini arttırmaktadır.

UpToDate, Hypokalemia: Evaluation and Treatment, 2022

HİPOKALEMİ



Tedavi

- iv infuzyon hızı saatte 10 mEq'dır.

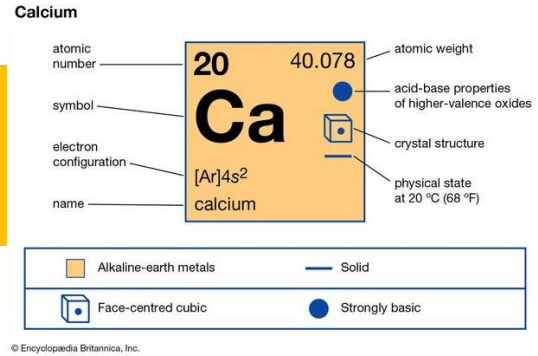
- Tıbbi gereklilikten saatte 20 mEq'nın üzerinde iv potasyum verilmeye devam edilecekse, santral venöz yol tercih edilmelidir. Periferik venlerin kullanılması halinde, infüzyon sırasında ağrı ve flebit gibi komplikasyonlar gelişebilir.

- **Periferik venden** verilecekse, 100-200 ml sıvı içinde en fazla 10 mEq, **1000 ml** icinde en fazla **60 mEq**,

- **Santral venden** verilecekse de **100 ml sıvı** icinde maksimum **40 mEq** şeklinde hazırlanması önerilmektedir
- Dekstrozlu sıvılar icinde IV potasyum verilmesi halinde hipokaleminin daha da derinleşebileceği akılda tutulmalıdır.
- Önerilen % 0.9'luk salin yapılması daha akılcı bir yaklaşımdır.

UpToDate, Hypokalemia: Evaluation and Treatment, 2022

HİPOKALSEMİ



- Plazmada, total kalsiyum konsantrasyonu yaklaşık 2.1-2.6 mmol/l (8.5-10.5 mg/dl).
- **Kanser hastalarının % 13**
- Plazmada bulunan kalsiyumunun yaklaşık %50'si serbest iyonize kalsiyum şeklinde
- Plazma kalsiyumunun yaklaşık %10'u **bikarbonat, sitrat, fosfat, laktat ve sülfat** gibi çeşitli anyonlarla birleşmiş durumda
- Plazma kalsiyumunun %40'ı ise, başlıca serum albumini olmak üzere, serum proteinlerine bağlı

- Chvostek ve Trousseau belirtileri
- Tetani
- **Bronkospazm, laringospazm**
- **Konvülsiyonlar**
- Anksiyete/depresyon
- Halüsinasyonlar
- **EKG'DE QT süresi uzaması**
- Aritmiler

Front. Oncol. 2020 10:779

Hipokalsemi Nedenleri

- Hipoparatiroidi
- D-Vitamini eksikliği
- Böbrek yetmezliği
- Nefrotik sendrom
- Akut pankreatit
- Aç kemik sendromu
- Akut respiratuvar alkaloz
- Sepsis

- **Platin bazlı KT :**
  (cisplatin, carboplatin ve oxaliplatin)
- **EGFR monoclonal antibody inhibitörleri**
  (panitumumab, cetuximab,
  bevacizumab, zalutumumab)
- **Tyrosine kinase inhibitörleri** Axitinib

Hipokalsemi Tedavi

- Tedavi, hipokalseminin ciddiyetine ve semptomların varlığına göre değişir.

Akut Semptomatik Hipokalsemi

- Kalsiyum glukonat (%5 dx veya % 0.9 Nal içerisinde ıv)
- Birlikte hipomagnezemi varsa tedavi edilmelidir

Kronik hipokalsemi

- Oral kalsiyum preparatları
- D vitamini

UpToDate, Hypocalcemia: Evaluation and Treatment, 2022

HİPOFOSFATEMİ (---PO_4)

- **< 2.5 mg/dL** [0.81 mmol/L] (2.5-4.5)
- **İleri evre kanser hastalarının %49**
- **Pseudohipofosfatemi**
- Paraproteinemiler
- Fosfat analizini etkileyen ilaçlar (lipozomal amfoterisin , mannitol)
- **Fosforun hücre içine artmış hareketi**
- Artan insülin salgılanması, refeeding sırasında,
- **Akut solunum alkalozu**
- Aç kemik sendromu
- **Azalmış bağırsak emilimi**
- Yetersiz alım
- Fosfat emiliminin inhibisyonu (antasitler, fosfat bağlayıcılar, niasin)
- Steatore ve kronik ishal
- D vitamini eksikliği veya direnci

- **Artan idrar atılımı** (24 st idrar P>100mg/l FEPO_4 atılımı>%5)
  - Primer ve sekonder hiperparatiroidizm
  - D vitamini eksikliği veya direnci
  - Kalıtsal hipofosfatemik raşitizm
  - Onkojenik osteomalazi
  - Fanconi sendromu
  - Diğer - asetazolamid, tenofovir, IV demir, **kemoterapötik ajanlar**

  Tyrosine kinase inhibitorleri
  (Imatinib, dasatinib, nilotinib, Sorafenib, bosutinib)

  Alkilleyici Ajan

  İfosfamid

  mTOR inhibitörleri

  (Temsirolimus and everolimus **)**

  Yüksek doz östrojen
- **Böbrek replasman tedavileriyle uzaklaştırma**

Up to date 2024;Hypophosphatemia: Evaluation and treatment
Clin Chem Lab Med. 2020;58(12):1971.
Front. Oncol. 10:779.

Hipofosfatemi Semptomlar

Semptomlardan intrasellüler ATP ve 2,3-DPG azalması sorumludur
Genellikle plasma fosfor< 1 mg/dl olması durumunda semptomlar gözlenir.

İskelet Kası ve Kemik

- Proksimal myopati, güçsüzlük ve kemik ağrısı.
- Kronik P eksikliği akut rabdomyolize neden olmaz.
- Kronik P eksikliği üzerine eklenen akut hipofosfatemide **rabdomyoliz** görülebilir.

Kardiyovasküler Sistem

- Miyokardial fonksiyon bozukluğu; **Kalp yetmezliği**
- Kardiyak aritmiler

Solunum Sistemi

- Diyafragmanın fonksiyon bozukluğuna bağlı **Solunum yetmezl**iği

Nörolojik Sistem

- Periferik ve santral nöropati görülebilir.
- **Parestezi**ler, tremor, nöropsikiyatrik bozukluklar, konvülziyon, koma
- Guillain-Barre sendromu benzeri ciddi nöropati
- Wernicke ensefalopatisi benzeri durum

Hematolojik Bulgular

- Hemoliz
- Granülosit kemotaksisi ve fagositoz azalması hipofosfatemik hastalardaki Gram-negatif sepsis insidans artışını açıklar.

Up to date 2024;Hypophosphatemia: Evaluation and treatment

HİPOFOSFATEMİ TEDAVİ

- Altta yatan nedenin tedavisi genelde yeterli
- Serum fosfor konsantrasyonu **2 mg/dL'nin (0,64 mmol/L)** altında fosfat takviyesi yapılmalıdır.
- **IV replasmanının geçici hiperfosfatemiye** ve buna bağlı da **hipokalsemi, akut böbrek hasarı ve aritmiler** gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceği için intravenöz (IV) fosfat tedavisinden ziyade **oral fosfat tedavisi önerilir**
- **Oral fosfat tolere edilemiyor veya 1mg/dl altındaysa ıv verilebilir**

Up to date 2024;Hypophosphatemia: Evaluation and treatment

Hipofosfatemi Tedavi

Hipofosfatemi

<1 mg/dL
ıv replasman
>1.5 olunca orale geç

1-2 mg/dL
Semptomatik mi?
***Kas-kemik ağrısı *Kas güçsüzlüğü**
***Respiratuvar / Kalp yetmezlik**
Nörolojik değişiklik (konfüzyon, huzursuzluk nöbet koma)

>2md/dL
Replasmana gerek yok
Nedeni tedavi et

Sepmtomatik ve

Asemptomatik ise oral replasman

Serum fosfat 1-1.5mg/dL ise ıv replasman

Serum fosfat 1.5-2 mg /dl oral replasman

Oral replasman
1.5-2mg/dl : 1 mmol/kg
(Min.-Max.:40-80mmol)
3-4 /24 saat
1-1.5 mg/dl : 1.3-1.4 mmol/kg
(Max:100 mmmol)
Son dozdan 2-12 saat sonra kontrol
Iv replasman
≥ 1.4 mg/dl ; 0.2mmol/kg 4 st
(Max 20 mmol)
≥ 1.1-1.3 MG/DL : 0.3mmol/kg 4st
(Max 30 mmol)

Yağsız süt de verilebilir (15 mmol/480 ml)
Kabak çekirdeği (100 gr): 1233 mg

Hypophosphatemia: Evaluation and treatment - UpToDate 2024

Phosphate Sandoz: 500mg elementer fosfor. (16,1 mmol)

1 mg fosfor=0,032 mmol



Hipofosfatemi Tedavi

Jolie solüsyonu

Oral Fosfor Solüsyonu

Reçete edilmesi:

NaP04-2H20 18,2 gr

NaP04-7H20 14,5 gr

100 cc distile su

Kullanılması:

3 x 1 cc/kg p.o. (30-90 mgr/gün)

1 cc' de 20 mg P04 bulunmakta



SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER