

Onkoloji Hastalarında Hiponatremi Sıklığı ve Sağ Kalımla İlişkisi

The Frequency of Hyponatremia in Oncology Patients and Possible Association of Hyponatremia with Survival

Fatma Şen* Rumeysa Çiftçi** Hacı Kemal Erdemli*** Ramazan Kocabaş***
 Leyla Kılıç** İbrahim Yıldız** Hamza Uğur Bozbey** Ethem Zobacı***
 Musa Zorlu****

* Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çorum, Türkiye

** İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*** Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Çorum, Türkiye

**** Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Çorum, Türkiye

Başvuru Tarihi: 12.03.2014

Kabul Tarihi: 09.04.2014

ÖZET

Amaç: Hiponatremi; asemptomatik seyredabilen, birçok hastalıkla birlikte bulunabilen nörolojik bozukluklara yol açarak mortalite hızını arttırabilen bir klinik durumdur. Kanser hastalarında kanserin kendisine ya da tedavisine bağlı olarak hiponatremi görülebilmektedir. Bu çalışmada onkoloji hastaları ile dahiliye kliniğine başvuran bireyler arasında hiponatremi görülme oranının karşılaştırılması ve hiponatremi varlığının sağ kalımla ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif çalışmamıza 01.05.2012-13.2.2013 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'ne başvuran bireylerden sodyum düzeyi ölçülmüş olan 2025 kişi ile, Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve sodyum düzeyi ölçülmüş 583 hasta dahil edildi. Serum sodyum düzeyleri iyon selektif elektrot yöntemi ile çalışıldı. Merkezimizde sodyum için kullanılan referans aralığı 134-148 mmol/L'di. Serum sodyum düzeyi ≤ 133 mmol/L değerler "hiponatremi" olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerinde Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) veya % değerler olarak verildi. Hiponatremi varlığının sağkalımla ilişkisi incelendi.

Bulgular: Dahiliye kliniğine başvuran 2025 (Erkek/Kadın: 772/1253) bireyin 141'inde (%6.96), onkoloji kliniğine başvuran 583 (Erkek/Kadın: 283/300) bireyin ise 70'inde (%12.01) hiponatremi saptandı (Ki-kare testi, $X^2=14.817$, $df=1$, $p=0.0001$). Onkoloji grubundaki hiponatremik erkeklerin [130 (111.0-133; n=45) mmol/L] dahiliye grubundaki hiponatremik erkeklere [132 (115-133; n=77) mmol/L] kıyasla serum sodyum düzeyleri daha düşük bulundu ($p=0.0066$). Hiponatremisi olan bayan hastaların sodyum düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.18$). Onkoloji hastalarında hiponatremi varlığı sağ kalımda belirgin kısalmaya neden oldu ($p<0.001$). Hiponatremisi olan kanser hastalarında cinsiyet, 70 yaş altı ve üstü olmak, performans skorunun düşük veya yüksek olması sağ kalımı değiştirmedi.

Sonuç: Hiponatremi, onkoloji hastalarında genel dahiliye hastalarına göre daha sık görülmektedir. Hiponatremi saptanan hastalarda sağ kalımın hiponatremi saptanmayan hastalara göre azaldığı

gösterilerek, onkoloji hastalarının yönetiminde serum sodyum düzeyi takibinin önemli olduğuna dikkat çekilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hiponatremi; onkoloji; performans; sağkalım

ABSTRACT

Objective: Hyponatremia may be asymptomatic and sometimes may increase the mortality rates of many diseases by resulting in neurological impairment. In patients with malignancies, hyponatremia may occur due to cancer itself or due to treatment of cancer. In this study, we aimed to investigate the frequency of hyponatremia in patients with malignancies and to compare this with patients without malignancy. Additionally, the possible affect of hyponatremia on overall survival in cancer patients were evaluated.

Materials and methods: Two thousand twenty five patients who were referred to out-patient clinics of internal medicine and 583 patients who were being followed up at Department of Medical Oncology at Hitit University, Corum Education and Research Hospital between 01.05.2014 and 13.02.2013 were included to this retrospective study. Patients who had no serum sodium analysis were excluded. Serum sodium levels were analysed by ion selective electrode method. Normal limits of serum sodium level is 134-148 mmol/L at our center. Serum sodium levels ≤ 133 mmol/L are accepted as hyponatremia. Chi-square test and Mann-Whitney U test were used during statistical analysis. The results were given as median (minimum-maximum) or as percentage (%). Possible association of hyponatremia with overall survival was evaluated.

Results: Hyponatremia was detected in 141 (%6.96) of 2025 internal medicine patients and 70 (%12.01) of 583 oncology patients (Chi-square test, $X^2=14.817$, $df=1$, $p=0.0001$). Serum sodium level [130 (111.0-133; $n=45$) mmol/L] of male oncology patients with hyponatremia were found to be lower than those [132 (115-133; $n=77$) mmol/L] of male internal medicine patients with hyponatremia ($p=0.0066$). Serum sodium level of female patients with hyponatremia were statistically same in 2 groups ($p=0.18$). Hyponatremia resulted in decreased survival in cancer patients with hyponatremia when compared to that in cancer patients without hyponatremia ($p<0.001$). Sex, age and performance status did not have any affect on survival in cancer patients with hyponatremia.

Conclusion: Hyponatremia is more frequent in oncology patients than internal medicine patients. Cancer patients with hyponatremia has shorter survival than those without hyponatremia. Thus, we suggest that, serum sodium levels should be analysed periodically during the management of cancer patients.

Key words: Hyponatremia; oncology; performance; survival

GİRİŞ

Hiponatremi, kanserli hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur (1). Kanserli hastalarda; kanserin kendisine, antineoplastik tedavilere, polifarmasi ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak hiponatremi daha sık görülmektedir. Onkoloji hastalarında hiponatremi prevalansı %4 ile %47 arasındadır (2). Başka nedenlerle hastanede yatan hastalardaki hiponatremilerin %14'ü altta yatan maligniteyle ilişkili bulunmuştur. Bunların da yarısı hastanede verilen intravenöz sıvıların etkisiyle ortaya çıkan 'iyatrojenik' hiponatremilerdir.

Hiponatremi; baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, kas krampları, somnolanstan komaya

kadar çeşitli düzeyde şuur bozukluğu şeklinde semptomlara yol açabileceği gibi asemptomatik de olabilir (3). Ayrıca özellikle halsizlik olmak üzere birçok özgül olmayan semptoma yol açarak yaşam kalitesini bozabilmektedir (4). Semptomların nedeni hiponatreminin gelişme hızı ve derecesine bağlı olarak ortaya çıkan beyin ödemidir. Ancak, tedavi esnasında hiponatreminin hızlı düzeltilmesi de pontin miyelinolizise ve ölüme yol açabilir. Bu açıdan, çok çeşitli nedenlerden kaynaklanabilen hiponatreminin tanı ve tedavisi iyi bilinmelidir.

Bu çalışmada kanserli hastalarda hiponatremi sıklığının belirlenmesi ve kanserli hastalarda hiponatremi varlığının sağ kalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif çalışmamıza 01.05.2012-13.2.2013 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği'ne başvuran bireylerden sodyum düzeyi ölçülmüş olan 2025 kişi ile Onkoloji Kliniği'ne başvuran ve sodyum düzeyi ölçülmüş 583 hasta dahil edildi. Onkoloji kliniğine başvuran ve malignitesi histopatolojik olarak doğrulanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Serum sodyum düzeyleri Roche Diagnostics Modüler P800 otoanalizör sisteminde iyon selektif elektrot yöntemi ile çalışıldı. Testin gün içi tekrarlanabilirliği CV %0.3, günler arası tekrarlanabilirliği ise CV %0.4'tü. Sodyum ölçümleri serumlar biriktirilmeden ve bekletilmeksizin hastaların kliniklere başvurdukları günlerde yapıldı. Hastanemizde sodyum için kullanılan referans aralığı 134-148 mmol/L'di. Serum sodyum düzeyi 133 mmol/L ve altındaki değerler hiponatremi olarak değerlendirildi. Onkoloji ve dahiliye gruplarının serum sodyum düzeyleri ve demografik özellikleri kıyaslandı.

İstatistik analizlerinde Ki-kare testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Normal dağılım testleri Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Sonuçlar medyan (minimum-maksimum) veya % değerler olarak verildi. Ayrıca onkoloji hastalarında serum sodyum düzeylerinin bakıldığı tarihten itibaren ölüme kadar geçen süreye hiponatremi varlığının etkisi Kaplan

Meier sağkalım eğrileri kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Genel dahiliye polikliniğine baş vuran hastaların yaşı 59 (15-97) yıl, Onkoloji polikliniğine baş vuran hastaların ise 62 (6-91) yıl olarak bulundu ($p=0.006$). Onkoloji grubunun %48.5'i erkek, genel dahiliye grubunun ise %38.3'ü erkek hastalardan oluşmaktaydı ($p < 0.001$) (Tablo 1). Onkoloji grubunda; en sık meme kanserli, akciğer kanserli, kolon kanserli ve üst gastrointestinal sistem kanserli hastalar bulunmaktaydı (Tablo 2). Genel dahiliye hastaları ise malign hastalık dışı nedenler ile hastaneye baş vuran hastalardan oluşmaktaydı.

Dahiliye kliniğine başvuran 2025 (Erkek/Kadın: 772/1253) bireyin 141 'inde (%6.96), onkoloji kliniğine başvuran 583 (Erkek/Kadın: 283/300) bireyin ise 70'inde (%12.01) hiponatremi saptandı (Ki-kare test, $X^2=14.817$, $df=1$, $p=0.0001$) (Şekil 1). İki grup birlikte incelendiğinde erkeklerin %11.6 (122/1055), kadınların %5.7'inde (88/1464) hiponatremi saptandı ($p < 0.001$). Serum sodyum düzeyi normal olan kanser hastalarının %100'ünde Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performansı 0-2 arasında iken hiponatremili hastaların 25'inde (%36) ECOG 0-2 bulundu. Hiponatremili 45 (%64) kanser hastasının ise ECOG performans skoru 3-4 saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 1. Onkoloji hastaları ile genel dahiliye hastalarının serum sodyum düzeyleri, yaş ve cinsiyetlerinin kıyaslanması

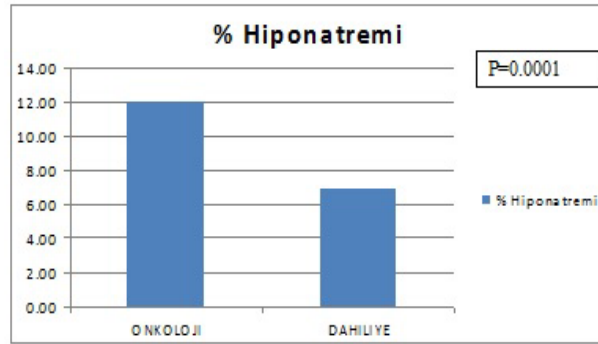
Özellik	Onkoloji hastaları (n=583)	Genel dahiliye hastaları (n=2025)	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	300	1253	<0.001
Erkek	283	772	
Yaş			
Median	62	59	0.006
Min-max	6-91	15-97	
Hiponatremi			
Var	70	141	0.0001
Yok	513	1884	
Hiponatremili hastalarda 1 yıllık sağkalım	%30	%74	< 0.001
ECOG PS			
≤2	%31	Bilinmiyor	
>2	%69	Bilinmiyor	-

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru; Min-max: minimum-maksimum; n: hasta sayısı

Tablo 2. Onkoloji hastalarında tanı dağılımı

TANI	Hasta sayısı	%
Meme kanseri	119	20,4
Akciğer kanseri	72	12,3
Kolon kanseri	60	10,3
Üst GİS maligniteleri	53	9,1
Jinekolojik maligniteler	43	7,4
Hematolojik maligniteleri	43	7,4
Erkek genital sistem maligniteleri	32	5,5
Böbrek & mesane maligniteleri	21	3,6
Baş & boyun maligniteleri	18	3,1
Pankreas kanseri	13	2,2
Yumuşak doku maligniteleri	12	2,1
Hepatobiliyer sistem maligniteleri	8	1,4
Diğer	80	13,7
Total	583	100,0

GİS: gastrointestinal sistem

**Şekil 1.** Onkoloji ve dahiliye hastalarında hiponatremi sıklığının karşılaştırılması

Onkoloji grubundaki hiponatremisi olan 45 erkek hastanın sodyum düzeyleri [130 (111.0-133) mmol/L] ile dahiliye grubundaki hiponatremisi olan 77 erkek hastanın sodyum düzeyleri [132.0 (115-133) mmol/L] karşılaştırıldığında onkoloji hastalarının serum sodyum düzeyleri anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi ($p=0.0066$). Hiponatremisi olan bayan hastaların sodyum düzeylerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.18$).

Serum sodyum düzeyi ölçüldüğü tarihten itibaren ölüme kadar geçen süre, hiponatremisi olan onkoloji hastalarında medyan 5 (min-max) ay iken, hiponatremisi olmayan hastalarda medyan 20 (min-max) ay bulundu (1 yıllık sağ kalım hiponatremisi olan kanserli hastalarda %30, hiponatremisi olmayan hastalarda %74, $p<0.001$). Hiponatremisi olan

kanser hastalarında genç (≤ 70 yaş) veya yaşlı (> 70 yaş) olmak, kadın veya erkek olmak, ECOG performansının iyi (≤ 2) veya kötü olması (> 2) sağ kalım süresini değiştirmedi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Hiponatremi hem onkoloji hastalarında hem de kansersiz hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur (1-3). Hiponatremi başlı başına kanserli hastanın yaşam kalitesini ve performans durumunu bozabilir (2,4). Hiponatreminin yol açtığı semptomlar özgül olmadığından tümör progresyonu ya da kemoterapinin toksisitesi sanılarak gereksiz tetkiklerin istenmesine ya da tedavi etkinliği ve toleransıyla ilgili yanılgılara yol açabilmektedir. Hiponatremi, özellikle sisplatin ve siklofosfamid gibi yoğun hidrasyon gerekti-

ren ajanlarla yapılan sistemik kanser tedavilerinde aksamalara da yol açabilmektedir (2).

Hiponatremi kanserli hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (2,5-7). Çalışmalar-da hiponatreminin hastanede yatış süresini yaklaşık 2 kat, 3 aylık mortalite riskini ise 3.5-4.5 kat artırdığı gösterilmiştir (5). Hiponatreminin onkoloji hastalarında olumsuz prognostik etkisinin, hastalığın şiddeti ve progresyonundan bağımsız olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Hiponatreminin mortalite üzerine olumsuz etkisi özellikle küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), Hodgkin dışı lenfoma (NHL) ve böbrek hücreli karsinomlarda gösterilmiştir (2,6,8,9). Biz de çalışmamızda kanser hastalarında hiponatreminin saptandığı tarihten itibaren sağ kalımı anlamlı olarak azalttığını saptadık.

Hiponatremi kanserli hastalarda bazen ya da sistemik kanser tedavisine doğrudan bağlı olsa da genellikle kansersiz hastalarda da görülebilen diğer nedenlere bağlıdır ve multifaktöriyel olabilmektedir (2,3,10,11). Doğrudan maligniteye bağlı olarak ortaya çıkan hiponatreminin en sık nedeni uygunsuz ADH sendromudur (1-3,12,13). Bu durumda idrar osmolalitesi 100 mOsm/kg'ın, idrar sodyumu 40 mmol/L'nin üzerindedir. Tanım itibarıyla diüretik kullanımının olmaması, kalp, karaciğer, böbrek, sürrenal, hipofiz ve tiroid fonksiyonlarının normal olması gereklidir. Uygunsuz ADH sendromunda hiponatremi bazen hafif düzeyde (130-135 mmol/L) ve asemptomatiktir. Bu hastalara parenteral sıvı tedavisi (özellikle de hipotonik sıvılar) uygulandığında derin hiponatremi ile sonuçlanabilmektedir.

Birçok kanser tipi ve antineoplastik ajan uygunsuz ADH sendromuna yol açabilmektedir. Tüm kanserler içinde uygunsuz ADH sendromu en sık KHAK'nde ve 2. sıklıkta baş-boyun kanserlerinde görülmektedir (2,6,12,13). Hücre serilerinde KHAK'nin doğrudan ADH ve ANP (atrial natriüretik peptid) sekrete ettiği ve ADH'nın tümör büyümesini uyardığı gösterilmiştir (14-16). Ayrıca, plazma ADH düzeyinin KHAK hastalarının %70'inde ciddi derecede yüksek olduğu, nükste yükseldiği, remisyonda azaldığı da gösterilmiştir (17). Ancak plazma ADH ölçümü teknik olarak zor

olduğu için günlük pratikte kullanılmamaktadır. KHAK hastalarında ilk başvuruda hiponatremi sıklığı %10-15'tir (2). Altta yatan kanserin çoğu zaman küratif tedavi edilememesi, onkoloji pratiğinde hiponatremiye yol açabilecek çok sayıda ilacın sıkça birlikte kullanılması ve kolaylıkla kesilememesi gibi nedenlerden dolayı kanserle ilişkili uygunsuz ADH sendromu ve hiponatreminin tedavisi daha zordur. Hiponatremik hastaların yalnızca %25'inin semptomatik olması hiponatreminin bu hastalarda yavaş ve sinsi bir şekilde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Kan sodyum düzeyi 130 mmol/L'nin altında olan KHAK hastalarında mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (2). Bizim çalışmamızda hiponatremisi olan kanser hastalarında hiponatremisi olmayan kanser hastalarına göre genel sağkalım anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmada spesifik kanser alt gruplarında hiponatreminin sağkalım üzerine etkisi yetersiz hasta sayısı nedeni ile incelememekle beraber genel olarak kanserli hastalarda serum sodyum düzeylerinin sağkalımı etkilediğini göstermiştir.

Genel olarak kanserde hiponatremi varlığı ve derecesinin tümör yüküyle ilişkisi tartışmalıdır. Ancak hiponatreminin NHL'de kemoterapi yanıt oranını ve tedaviye yanıtılık süresini azalttığı gösterilmiştir (8). Bizim çalışmamızda hastaların evre ve tedavi yanıtı ile hiponatremi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Ancak erkeklerde hiponatreminin hem tüm grupta hem de onkoloji hasta grubunda daha sık olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda onkoloji hastalarının medyan yaşı ile genel dahiliye hastalarının yaşı rakamsal olarak birbirine yakın olsa da istatistiksel olarak onkoloji hastalarının yaşı genel dahiliye hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Yaşla birlikte artan komorbidite ve polifarmasinin hiponatremi sıklığındaki artışa katkısı bu çalışmada değerlendirilememiştir.

Kanserin varlığı hiponatremiye genel yaklaşım prensiplerini değiştirmemektedir (3,11). Volüm durumu, semptomların varlığı ve hiponatreminin gelişme süresine göre tedavi yöntemi ve hızı belirlenmektedir. Tedavi yöntemi etyolojiye göre değişir ve yanlış

tedavi hiponatremiyi derinleştirebilmektedir. Hiponatremi tedavisi: sebebin ortadan kaldırılması [kansere yönelik tedavi uygulanması, pnömoni gibi selim akciğer hastalıklarının tedavisi, sebep olabilecek ilaçların (sisplatin, siklofosamid, vinka alkaloidleri, morfin, karbamezepin, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, selektif serotonin gerilim inhibitörleri, diüretikler vs.) kesilmesi ya da değiştirilmesi, gastrointestinal kayıpların önlenmesi], etyolojiye bağlı olarak hastaya uygun volümde sodyum verilmesi, sıvı kısıtlaması, furosemid ve ADH reseptör blokerleri (tolvaptan, conivaptan) seçeneklerini kapsamaktadır.

Biz çalışmamızda kliniğimize başvuran 583 kanserli hastada hiponatremi prevalansını değerlendirdik ve %12 olarak bulduk. Bu değer, literatürdeki değer aralığı (%4-47) içerisinde yer almaktadır. Bilinen malignitesi olmayan olgulara göre kanserli hastalarda hiponatremi sıklığı 2 kat artmaktadır ve çalışmamızda da benzer bulunmuştur (%6.96 vs %12.01). Hiponatremi derecesi, volüm durumu, kullanılan ilaçlar, hiponatremi semptomları ve gelişme süresi ve kanser hastalarındaki diğer prognostik faktörlerin analizde yer almaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır. Ayrıca hiponatreminin yaşam kalitesi üzerine etkisi de çalışmamızda ele alınmamıştır. Ancak, çalışmamızda elde edilen sonuçlar hem ülkemizde sık görülen tümörlerde hiponatremi sıklığı ile ilgili fikir vermekte, hem de kanserli hastalarda kanse- rin tipi, evresi ya da tedavisi ne olursa olsun hiponatreminin tespit edildiği andan itibaren sağkalımı anlamlı olarak azalttığını açığa çıkarmaktadır. Hiponatremisi olan kanser hastalarında iyi veya kötü performans skorunun sağ kalım süresini değiştirmediği gösterilmiştir. Hiponatremili kanser hatsala- rında performans skorunun sağkalıma etkisi geniş çaplı prospektif çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda kanserli hasta- larda hiponatreminin genel dahiliye hasta- larına göre daha sık olduğu ve kanserli hastalarda sağkalımı azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hiponatreminin erkek kanser hatsala- rında kanseri olmayan hiponatremili erkek hastalara göre daha derin olduğu ortaya konulmuştur. Hiponatremili kanser hasta-

larında performansın hiponatremisi olmayan- lara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle onkoloji hastalarında serum sodyum düzeylerinin yakından takip edilmelidir ve tedavi seçimlerinde göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-Related Hyponatremia. *Clin Med Res* 2007; 5(4): 228-37.
2. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(1): 7-17.
3. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. *Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients.* *Oncologist* 2012; 17(6): 756-65.
4. Ahluwalia V, Wade JB, Thacker L, Kraft KA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Differential impact of hyponatremia and hepatic encephalopathy on health-related quality of life and brain metabolite abnormalities in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59(3): 467-73.
5. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis* 2012; 59(2): 222-8.
6. Ma F, Liu X, Hu C, Huang M. Clinical features and prognosis analysis of small-cell lung cancer complicated with hyponatremia. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011; 36(1): 64-7.
7. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wille D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol* 2006; 65(2): 246-9.
8. Dhaliwal HS, Rohaniter AZS, Gregory W. Combination chemotherapy for intermediate and high grade non -Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer* 1993; 68(4): 767-74.
9. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2010; 102(5): 867-72.
10. Bose CK, Dey S, Mukhopadhyay A. Hyponatremia of non-small cell lung cancer: Indian experience. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011; 32(3):139-42.
11. Yıldız G, Kayatas M, Candan F. Hiponatremi; Güncel Tanı ve Tedavisi. *Türk Neph Dial Transpl* 2011; 20(2): 115-31.
12. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head neck cancers: review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 878-83.
13. Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53(2): 211-5.
14. Pettengill OS, Faulkner CS, Wurster-Hill DH, Maurer LH, Sorenson GD, Robinson AG, Zimmerman EA.

Isolation and characterization of a hormone-producing cell line from human small cell anaplastic carcinoma of the lung. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58(3): 511-8.

15. Sethi T, Rozengurt E. Multiple neuropeptides stimulate clonal growth of small cell lung cancer: effects of bradykinin, vasopressin, cholecystokinin, galanin, and neurotensin. *Cancer Res* 1991; 51(13): 3621-3.
16. Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, Bliss DP Jr, Brennan J, Le PT, Simmons A, et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res* 1993; 53(1):67-74.
17. Biran H, Feld R, Malkin A. Circulating arginine-vasopressin, calcitonin, carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and beta-2 microglobulin fluctuations during combined modality induction

therapy for small-cell bronchogenic carcinoma. Association of postchemotherapy AVP surge with high tumor response rate and durable remission. *Tumour Biol* 1991;12(3):131-7.

Yazışma adresi:

Dr. Fatma Şen
Hitit Üniversitesi, Çorum Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Çorum, Türkiye
Tel: 364 2230300
Faks: 364 2230323
E-mail: fkaragoz_2000@yahoo.com
