



## SİSPLATİN KEMOTERAPİSİNİ İZLEYEN PERSİSTAN HİPOMAGNEZEMİ VE TETANİ

### PERSISTENT HYPOMAGNESEMIA AND TETANY FOLLOWING CISPLATIN CHEMOTHERAPY

Fatma ESKİCİOĞLU

Yeşim BAYTUR

Ümit İNCEBOZ

Can POSTACI

Hüsnü ÇAĞLAR

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler :** cisplatin, hipomagnezemi, tetani, over kanseri**Key Words :** cisplatin, hypomagnesemia, tetany, ovarian cancer

#### ÖZET

*Bu makalede, over kanseri sonrası cisplatin içeren kemoterapi protokolü uygulanan iki hastada gelişen persistan hipomagnezemi ve buna sekonder tetani sunuldu. Ayrıca, cisplatine bağlı gelişen hipomagnezeminin klinik prezentasyonu, nedenleri, profilaksi ve tedavi seçenekleri, ilgili literatürün ışığında tartışıldı.*

#### SUMMARY

*In this paper, it is presented persistent hypomagnesemia and secondary tetany in two patients with ovarian cancer who have received cisplatin chemotherapy and it is also discussed clinical presentation, causes, prophylaxis and treatment choices of cisplatin induced hypomagnesemia by the literature.*

#### GİRİŞ

Sisplatin bir platinum analogudur ve jinekolojik kanserlerin hemen tamamında kemoterapi amacıyla kullanılır. Vücuttan çoğunlukla böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Akut gelişen hipomagnezemi, cisplatin kemoterapisinin sık görülen yan etkilerinden biri olmakla birlikte, genellikle subklinik seyrederek ve tetani gibi klinik semptomlara nadiren rastlanır (1). Sisplatinin böbreğe direk toksik etki sonucu, Henle Kulbu'nun çıkan kolundan ve distal tübülde magnezyum geri emilimini engellediği ve bu yolla hipomagnezemiye yol açtığı ileri sürülmektedir (2). Sisplatin tedavisinin sona ermesini takiben, hipomagnezemi uzun süre persiste edebilir, fakat persistansın kesin süresi bilinmemektedir (3). Bazı otörlerce cisplatin tedavisi ile birlikte ve sonrasında magnezyum tedavisi verilmesi önerilmesine rağmen, bu tedavinin hangi yolla (intravenöz ya da oral) yapılması gerektiği, dozu ve süresi tartışmalıdır (2,4,5).

Biz bu makalede, sık görülen bir komplikasyon olmakla birlikte, nadir olarak klinik semptom veren cisplatine bağlı hipomagnezeminin nedenlerini, klinik prezentasyon şekillerini ve tedavi seçeneklerini, kliniğimizde cisplatin kemoterapisi uygulanan ve sonrasında hipomagnezemiye sekonder tetani gelişen iki over kanseri olgusu nedeniyle yeniden gözden geçirdik.

#### OLGU 1

17 yaşında, bekar, gravida 0, para 0 olan ve kliniğimizde granüloza hücreli over kanseri nedeniyle opere edilen hastaya, operasyon sonrası bleomisin, etoposid ve cisplatinden oluşan kombine kemoterapi protokolü dörder haftalık aralıklarla dört kür halinde uygulandı. Sisplatin (Cis-platinum, Atafarm, Türkiye) 20 mg/m<sup>2</sup> dozda, intravenöz yoldan verildi. Kemoterapi öncesi bakılan serum elektrolit değerleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normal olan hastada, üçüncü kür kemoterapinin uygulanmasını takiben, elde ve ayakta şiddetli kramplar ve tetanik kasılmalar gelişti. Laboratuvar testlerinde, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normal sınırlarda iken, serum magnezyum seviyesi düşük olarak tespit edildi (0.7 mEq/dl, normal aralık 1.4-2.1 mEq/dl). Serum kalsiyum değeri ise normal idi (9,2 mg/dl, normal aralık 8.8-11.4 mg/dl).

Hastaya magnezyum sitrat 1830 mg çiğneme tabletleri (Magnezyum diasporal tablet, Med-İlaç, Türkiye) günde 2 kez oral yoldan başlandı. Magnezyum tedavisinin 2. gününde hastanın şikayetleri geriledi fakat, magnezyum seviyesindeki düşüklük 1. ay sonuna kadar devam etti. 1. ay sonunda magnezyumu 1.3 mEq/ dl olan hastaya kemoterapisinin son kürü verildi. Tedavi sonrası magnezyum seviyesi 0.9 mEq/ ml olarak ölçülen hasta herhangi bir klinik semptom vermemesi üzerine aynı dozda oral magnezyum sitrat verilerek taburcu edildi. Hastanın daha sonraki takipleri başka bir hastanede yapıldığından sonraki dönemdeki magnezyum seviyeleri tespit edilemedi.

## OLGU 2

On dokuz yaşında, bekar, gravida 0, para 0 olan ve kliniğimizde disgerminoma nedeniyle opere edilen hastaya, operasyon sonrası bleomisin, etoposid ve sisplatinle oluşan kombine kemoterapi protokolü dörder haftalık aralıklarla dört kür halinde uygulandı. Sisplatin (Cis-platinum, Atafarm, Türkiye) 20 mg/m<sup>2</sup> dozda, intravenöz yoldan verildi. Kemoterapi öncesi bakılan serum elektrolit değerleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normal olan hastada, üçüncü kür kemoterapinin uygulanmasını takiben elde ve ayakta şiddetli kramplar ve yüzde tetanik kasılmalar gelişti. Laboratuvar testlerinde, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normal sınırlarda iken, serum magnezyum ve kalsiyum seviyesi düşük olarak tespit edildi (sırasıyla 0.5 mEq/dl, normal aralık 1.4-2.1 mEq/dl ve 5.6 mg/dl, normal aralık 8.8-11.4 mg/dl). Hastanın nörolojik ve göz muayenesini içeren sistemik muayenesi tetani ve kasılmalar dışında normal idi. Tetani sebebinin hipomagnezemi olduğu ve hipokalseminin buna sekonder geliştiği düşünülerek hastaya %15'lik magnezyum sülfat Ringer laktat içinde intravenöz infüzyon yolu ile, günde 6 gr verildi. Hastanın tetanik kasılmaları ve krampları tedavinin 2. gününde sona erdi. Magnezyum düzeyi intravenöz tedaviye rağmen, 2. haftanın sonuna kadar normal değerlere ulaşmadı. 2. hafta sonunda magnezyum 2.4 mEq/dl, kalsiyum 9 mg/dl ve böbrek fonksiyonları normal olan hastanın 4. kür kemoterapisi verilerek tedavisi tamamlandı. Kemoterapi sonrası magnezyum 1.9 mEq/dl olan hastaya, oral yoldan magnezyum sitrat 1830 mg çiğneme tabletleri 2 tablet/gün başlandı ve taburcu edildi. İki hafta sonraki magnezyum düzeyi 1 mEq/dl olan hastanın ilaç dozu günde 6 tablete çıkarılarak tedavisine devam edildi. 3. ve 6. aydaki magnezyum seviyeleri düşük seyretmesine rağmen (sırasıyla 1,1 mEq/dl ve 1,3 mEq/dl) hastada hipomagnezemiye bağlı herhangi bir klinik semptom gelişmedi. Şu anda kemoterapi sonrası 8. ayında olan hastanın takibi devam etmektedir ve magnezyum tedavisi 6. ayda kesilmiştir.

## TARTIŞMA

Hipomagnezemi sisplatin kemoterapisinin iyi bilinen bir yan etkisidir. Eğer tedavi öncesi magnezyum desteği yapılmazsa %90 oranında gelişebileceği bildirilmiştir (2). Hipomagnezemi insidansı, uygulanan sisplatin dozuna ve kür sayısına göre değişebilmektedir. Genellikle subklinik seyretmesine rağmen, bizim her iki olgumuzda olduğu gibi klinik semptomlarla da ortaya çıkabilir. Hipomagnezeminin klinik semptomları, altta yatan hastalığının ya da kemoterapinin yan etkileri ile karışabileceğinden kolaylıkla atlanabilir (2). Kramplar ve tetani gibi hafif nörolojik bulgularla ortaya çıkabileceği gibi, ani körlük, oküler motilite bozuklukları ve ani koma gibi çok daha ciddi hastalıklarla da ilişkisi bildirilmiştir (6,7). Hipomagnezemi ve tetaninin, hipokalsemi ile birlikte

görülebileceği bildirilmiştir ve magnezyum tedavisi sonrası tetani hemen düzelmiştir (1,2). Rölatif hipoparatiroidizm ve kemik dokusunun parathormona refrakter olması hipomagnezemiye bağlı hipokalsemiden sorumlu tutulmaktadır (1).

Bizim ikinci olgumuzda hipomagnezemi 6. aya kadar devam etmiştir. İlk olguda ise hastanın takibi yapılamadığından, tam olarak ne kadar sürdüğünü bilmemekteyiz. Akut hipomagnezeminin sisplatin kesildikten sonra, ne kadar sürdüğüne dair bilgiler azdır. Sisplatin tedavisi almış olan hastaların tedavi sonrasında, 2. bir kemoterapi almaları gerektiğinde, magnezyum seviyeleri ölçülmüş ve %69'unda magnezyum düşük bulunmuştur. Bu hasta grubunda sisplatin almadan geçen ortalama süre 19 aydır ( 6-40 ay arası) (3). Persistansın tam olarak ne kadar devam ettiği ve nasıl takip edilmesi gerektiği yönünde ise tam bir protokol yoktur. Bizim görüşümüz sisplatinin Henle kulbu üzerindeki toksik etkisinin kalıcı olmasının, persistan hipomagnezemiye sebep olabileceğidir.

Bir diğer önemli konu hipomagnezeminin tedavisidir ve bu konuda değişik görüşler olmasına rağmen magnezyum tedavisinin verilmiş yolu ve miktarı konusunda kesinlik sözü konusu değildir. Biz ilk olgumuzda oral tedaviyi seçtik ve bu tedaviye yanıt aldık. 2. olguda ise semptomlar daha şiddetli olduğundan intravenöz yol tercih edildi, fakat tedaviye cevap verme süresi açısından iki olgu arasında bir fark olmadı. Oral ve intravenöz magnezyum profilaksisini karşılaştıran bir çalışmada, sisplatin kemoterapisi alacak hastalardan birinci gruba hiç magnezyum verilmezken, 2. grup her sisplatin kürü öncesi 3 gr intravenöz magnezyum almış, 3. grup 4 kür boyunca 2-21. günler arasında oral yoldan 8 saatte bir 2 gr magnezyum almıştır. Her iki tedavi şemasını alan grupta, almayan gruba göre magnezyum seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca intravenöz grupta %33, oral grupta %44, magnezyum almayan grupta ise %90 oranında hipomagnezemi gelişmiştir (4). Bu çalışmada hem oral hem de intravenöz tedavi etkin bulunmuştur. Tedavi sırasında magnezyum desteğinin nasıl yapılması gerektiği ile ilgili çalışmalar, serum magnezyum düzeyleri ve eritrosit magnezyum konsantrasyonuna dayandırılmaktadır. Ancak her iki parametre de vücuttaki magnezyum stoklarını göstermek açısından yetersizdir (2). Hipomagnezemi ve muhtemel komplikasyonlar arası ilişki tam netleşmediğinden, ayrıca tam bir tedavi protokolü oluşturulmadığından, en iyi yol hipomagnezemiden kaçınmak gibi görünmektedir. Bunun için en iyi yöntem kemoterapi öncesi ve sonrası hidrasyon sıvılarına magnezyum eklenmesi olabilir (2). Bizim olgularımızda, profilaktik magnezyum uygulaması yapılmadığı için hipomagnezemi klinik bulgu verecek seviyeye ulaşmış olabilir.



## KAYNAKLAR

1. Mune T, Yasuda K, Ishii M, Matsunaga T, Miura K. Tetany due to hypomagnesemia induced by cisplatin and doxorubicin treatment for synovial sarcoma. *Intern Med* 1993; 32(5): 434-7
2. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev* 1999; 25(1): 47-58
3. Markmann M, Rothman R, Reichman B, Hakes T, Lewis JL Jr, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Hoskins W. Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy in patients with ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117(2):89-90
4. Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, Lopez Vega JM, Sastre J, Almenarez j. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia. Results of a controlled trial. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(4): 348-51
5. McDermott KC, Almadrones LA, Bajonuras DR. The diagnosis and management of hypomagnesemia: a unique treatment approach and case report. *Oncol Nurs Forum* 1991; 18(7): 1145-52
6. Bachmeyer C, Decroix Y, Medioni J, Dhote R, Benfiguig K et al. Hypomagnesemic and hypocalcemic coma, convulsion and ocular motility disorders after chemotherapy with platinum compounds. *Rev Med Interne* 1996; 17(6): 467-9
7. Al-Tweigeri T, Magliocco AM, DeCoteau JF. Cortical blindness as a manifestation of hypomagnesemia secondary to cisplatin therapy: case report and review of literature. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1): 120-122.