

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
YOĞUN BAKIMA YATIŞI VE PROGNOZU BELİRLEYEN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özge YOĞURTÇU

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Mine MİSKİOĞLU

Manisa-2021

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA
YOĞUN BAKIMA YATIŞI VE PROGNOZU BELİRLEYEN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Özge YOĞURTÇU

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Mine MİSKİOĞLU

Manisa-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem eğitim sürecimde hem de tez çalışmalarında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin her aşamasında ve tamamlanmasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hayriye Mine Miskioğlu'na, tez çalışmalarında bilgisine ve deneyimine sıkça başvurduğum yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Prof. Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a verdikleri emekler için teşekkür ederim.

İyi bir doktor olma yolunda yanımda olan, hekimlik sanatını en güzel şekilde öğrenmemi sağlayan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, iyi kötü her anımı paylaştığım, daima yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma minnettarım.

Tüm yaşamımda ve eğitimimde en büyük paya sahip canım annem Sabriye Hatipoğlu ve canım babam rahmetli Necattin Hatipoğlu'na, çalışmam sırasında her zaman benim yanımda olan ve her konuda destekçim canım eşim Murat Yoğurtçu'ya en içten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Özge YOĞURTÇU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hematolojik Maligniteler	2
2.1.1. Akut Miyeloid Lösemi (AML)	7
2.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	8
2.1.3. Multiple Miyelom (MM)	10
2.1.4. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)	12
2.1.5. Hodgkin Lenfoma (HL).....	14
2.2. Yoğun Bakım ve Hematolojik Maligniteler.....	15
2.3. Yoğun Bakım İhtiyacına Sık Neden Olan Durumlar	18
2.3.1 Sepsis ve Septik Şok	18
2.3.2 Akut Solunum Yetmezliği.....	21
2.4. Yoğun Bakım Takibinde Kullanılan Skorum Sistemleri.....	23
2.4.1. APACHE-2 Skoru.....	25
2.4.2. SOFA Skoru.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
7. ÖZET	72
8. ABSTRACT	73
9. EKLER	74
10. KAYNAKLAR	77

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Miyeloid neoplazilerin ve akut löseminin 2016 DSÖ sınıflandırması

Tablo 2. Olgun lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazmların 2016 DSÖ sınıflandırması

Tablo 3. APACHE-2 Skorlama Sistemi değişkenleri

Tablo 4. SOFA Skorlama Sistemi değişkenleri

Tablo 5. Hastaların boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) değerleri ve mortalite

Tablo 6. Hastaların servise yatış öncesi var olan komorbiditeleri

Tablo 7. Yoğun bakıma devredilen hastaların tanıları

Tablo 8. Hastalarda servis yatışı sırasında verilen kan ürünü transfüzyonu çeşidi

Tablo 9. Hastalara servis yatışı sırasında kan ürünü transfüzyonu miktarı

Tablo 10. Kültürde üreme varlığı ve mortalite

Tablo 11. Kültür örneklerinde üreme bölgeleri ve mortalite

Tablo 12. Hastaların sepsis ve febril nötropeni açısından değerlendirilmesi

Tablo 13. Servis yatış süresi (gün) ile mortalite ilişkisi

Tablo 14. Hastaların devredildikleri yoğun bakım türü

Tablo 15. YBÜ türü ve mortalite

Tablo 16. Hastalarda yoğun bakıma yatış nedenleri

Tablo 17. Hastaların yoğun bakıma devri sırasındaki vital parametreleri, APACHE-2 ve SOFA skoru değerleri

Tablo 18. Hematolojik maligniteli hastalarda MV, vazopresör ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve mortalite

Tablo 19. Yoğun bakım yatış süresi (gün) ile mortalite

Tablo 20. Yoğun bakım mortalitesi ve genel mortalite

Tablo 21. Akut lösemi (ALL, AML) ve diğer malignitelerin (KML, KLL, MM, NHL, HL) mortalite açısından karşılaştırılması

Tablo 22. AML ve NHL tanılı hastaların mortalite açısından karşılaştırılması

Tablo 23. Hastaların tam kan sayımı sonuçları ve mortalite ile ilişkisi

Tablo 24. Hastaların biyokimyasal değerleri ile mortalite ilişkisi

Tablo 25. Kan gazı değerleri ile mortalite ilişkisi

1.GİRİŞ

Hematolojik maligniteler, solid tümörlere göre daha seyrek görülmekle birlikte hastalarda hastalığın kendisi veya komplikasyonları nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatışa neden olabilmektedir (1). Son yıllarda, hematolojik maligniteli hastaların prognozu, özellikle yoğun kemoterapötik rejimler, yeni kemoterapötik ilaçlar, monoklonal antikörler, allojenik veya otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu, destekleyici ve palyatif önleyici tedaviler sayesinde büyük ölçüde iyileşmiştir (2). Tedavideki ilerlemeler sayesinde kanserle yaşamına devam eden hematolojik maligniteli hasta sayısı artmakta, bu durum malignitelere bağlı komplikasyon sayısını da artırmaktadır (3). Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım yatışına neden olan durumlar onkolojik aciller, infiltratif kansere bağlı organ tutulumu veya organ fonksiyon bozukluğu, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı toksisite, tümör lizis sendromu, lökostat, hemofagositoz, immunosupresyon, sepsis ve graft-versus host hastalığıdır (4-8). Hematolojik maligniteli hastaların yoğun bakıma kabul öncesinde ve sonrasında prognozu belirleyen faktörleri yapılan çalışmalara rağmen belirlisizliğini korumakta ve uzun süreli prognoz da bilinmemektedir (9).

Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım takibi ve yatışı belirleyen hematolojik maligniteye özel bir skora sistemi bulunmamaktadır. Bu konuda araştırmaların artırılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada hematolojik maligniteye yönelik özel prognoz kriterleri belirlenip belirlenemeyeceğinin araştırılması planlanmıştır. Hastaların prognozu ile ilgili yatış ve yoğun bakım takibi sırasında yorum yapabilmek hastanın hematolog ve yoğun bakım hekimi tarafından daha iyi yönetilmesine ve hastada komplikasyon geliştiğinde yoğun bakıma yatış endikasyonu ve prognoz açısından daha doğru kararlar verilmesine neden olacaktır (10).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematolojik Maligniteler

Tüm malignitelere dair insidans, prevalans ve ölüm verileri The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Programı tarafından toplanmıştır (2018'e kadar). Bu programın çalışmalarına göre 2021 yılında en sık görülmesi beklenen 10 kanser türü sırasıyla; meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser, malign melanom, mesane kanseri, non-Hodgkin lenfoma, böbrek/renal pelvis kanser, rahim kanseri ve lösemidir. 2021 yılında en fazla ölüme neden olması beklenen malignite türleri ise sırasıyla; akciğer kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri, prostat kanseri, lösemi, non-Hodgkin lenfoma, mesane kanseri, böbrek/renal pelvis kanseri, rahim kanseri ve malign melanomdur. Hematolojik maligniteler bir bütün olarak değerlendirildiğinde erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserden sonra en sık görülen kanser olmakla beraber kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra en sık görülen dördüncü kanser türüdür. En sık görülen hematolojik maligniteler non-Hodgkin lenfomalardır (11). Çocukluktan yetişkinliğe, yaşlılığa kadar her yaş grubunda görülebilmektedir. Sıklık yaş arttıkça artmaktadır (bazı hematolojik malignite türleri hariç) (12).

2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) miyeloid maligniteler ve akut lösemi ile lenfoid maligniteler sınıflandırmasının revizyonu yayınlanmış olup hematolojik maligniteler sınıflandırması güncellenmiştir (13, 14). Birbirinde çok farklı özellik, prognoz, tedavilere sahip bu hastalıkların sınıflamaları Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Miyeloid neoplazilerin ve akut lösemnin DSÖ sınıflandırması (13)

Miyeloproliferatif neoplaziler	Kronik miyeloid lösemi Kronik nötrofilik lösemi Polisitemia vera Primer miyelofibrozis Esansiyel trombositoz Kronik eozinofilik lösemi Kronik eozinofilik lösemi Sınıflandırılmamış miyeloproliferatif neoplaziler Mastositoz
Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1'in yeniden düzenlenmesi ile veya PCM1-JAK2 mutasyonu ile miyeloid/lenfoid neoplazmlar	PDGFRA yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmlar PDGFRB yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmlar FGFR1 yeniden düzenlenmesi ile miyeloid/lenfoid neoplazmlar PCM1-JAK2 mutasyonu ile miyeloid/lenfoid neoplazmlar
Miyelodisplastik/ miyeloproliferatif neoplazmlar (MDS/MPN)	Kronik miyelomonositik lösemi Atipik kronik miyeloid lösemi, BCR-ABL1(-) Juvenil miyelomonositik lösemi Ring sideroblastları ve trombositozlu MDS/MPN Sınıflandırılmamış MDS/MPN
Miyelodisplastik sendromlar (MDS)	Tek seri displazisi MDS Ring sideroblastlar ile beraber MDS Çok seride displazi ile beraber olan MDS Kemik iliğinde blast artışı ile giden %5-9 blast olan (MDS-EB-1) Kemik iliğinde blast artışı ile giden %10-19 blast olan (MDS-EB-2) Sınıflandırılmayan MDS İzole 5q delesyonu ile beraber MDS Geçici antite: Çocukluk çağının refrakter sitopenisi
Akut miyeloid lösemi (AML) ve ilgili neoplaziler	Tekrarlayan genetik anormalliklerle AML Miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle AML Tedaviye bağlı AML AML, NOS (eritroid alt tipi olmayan) Miyeloid sarkom Down sendromu ile ilişkili miyeloid lösemi
Blastik plazmasitoid dendritik hücreli neoplazi	
Belirsiz kökenli akut lösemiler	Akut farklılaşmamış lösemi T (9;22) (q34.1; q11.2) ile karışık fenotip akut lösemi (MPAL); BCR-ABL1 T (v;11q23.3) içeren MPAL; KMT2A yeniden düzenlenmesi ile MPAL, B/miyeloid, NOS MPAL, T/miyeloid, NOS
B-lenfoblastik lösemi/lenfoma	B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma, başka türlü tanımlanmamış Tekrarlayan genetik anomaliler ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma Hipodiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma Hiperdiploidili B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(9;22) (q34;q11.2) [BCR-ABL1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

Tablo 1. Devamı

	(q34;q11.2) [BCR-ABL1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(v;11q23) [MLL yeniden düzenlenmesi] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(12;21)(p13;q22) [ETV6-RUNX1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(1;19)(q23;p13.3) [TCF3-PBX1] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma t(5;14)(q31;q32) [IL3-IGH] ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma Geçici antite: Kromozom 21'in intrakromozomal amplifikasyonu ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (iAMP21) Geçici antite: Tirozin kinazları ya da sitokin reseptörlerini içeren translokasyonlar ile B-hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma (BCR-ABL benzeri ALL)
T-lenfoblastik lösemi/lenfoma	Geçici antite: Erken T-hücreli prekürsör lenfoblastik lösemi Geçici antite: Natural killer (NK) hücreli lenfoblastik lösemi/lenfoma

Tablo 2. Olgun lenfoid, histiyositik ve dendritik neoplazilerin 2016 DSÖ sınıflandırması (14)

Olgun B hücreli neoplazmlar	Kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma Monoklonal B hücreli lenfositoz B hücreli prolenfositik lösemi Dalak marjinal zon lenfoması Tüylü hücreli lösemi Splenik B hücreli lenfoma/lösemi, sınıflandırılmayan Lenfoplazmasitik lenfoma Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), IgM γ ağır zincir hastalığı α ağır zincir hastalığı μ ağır zincir hastalığı Belirsiz önemi olan monoklonal gamopati (MGUS), IgG/A Plazma hücreli miyelom Kemiğin soliter plazmasitomasi Ekstraosseöz plazmasitoma Monoklonal immünoglobulin birikim hastalıkları MALT (mukoza ile ilişkili lenfoid doku) lenfoma Nodal marjinal zon lenfoma Foliküler lenfoma Pediatrik tip foliküler lenfoma IRF4 yeniden düzenlemesine sahip büyük B hücreli lenfoma Primer kutanöz folikül merkezli lenfoma Mantle hücreli lenfoma Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) T hücresi/histiosit açısından zengin büyük B hücreli lenfoma Merkezi sinir sisteminin primer DLBCL Primer kutanöz DLBCL EBV (+) DLBCL, NOS EBV (+) mukokutanöz ülser Kronik iltihaplanma ile ilişkili DLBCL Lenfomatoid granülomatoz Primer mediastinal (timik) büyük B hücreli lenfoma İntravasküler büyük B hücreli lenfoma ALK (+) büyük B hücreli lenfoma Plazmablastik lenfoma Primer efüzyon lenfoması HHV8 (+) DLBCL Burkitt lenfoma 11q aberasyonlu Burkitt benzeri lenfoma MYC ve BCL2 ve/veya BCL6 yeniden düzenlemelerine sahip yüksek dereceli B hücreli lenfoma Yüksek dereceli B hücreli lenfoma DLBCL ve DLBCL arasında ara özelliklere sahip, sınıflandırılmayan B hücreli lenfoma Klasik Hodgkin lenfoma
------------------------------------	---

Tablo 2. Devamı

Olgun T ve NK neoplazileri	T hücreli prolenfositik lösemi T hücreli büyük granüler lenfositik lösemi NK hücrelerinin kronik lenfoproliferatif bozukluğu Agresif NK hücreli lösemi Çocukluk çağı sistemik EBV (+) T hücreli lenfoma Hydroa vacciniforme benzeri lenfoproliferatif bozukluk Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma, nazal tip Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma Gastrointestinal kanalın durgun T hücreli lenfoproliferatif bozukluğu Hepatosplenik T hücreli lenfoma Deri altı pannikülit benzeri T hücreli lenfoma Mikozis fungoides Sezary sendromu Primer kutanöz CD30 (+) T hücreli lenfoproliferatif bozukluklar Primer kutanöz T hücreli lenfoma Primer kutanöz CD8 (+) agresif epidermotropik sitotoksik T hücreli lenfoma Primer kutanözakral CD8 (+) T hücreli lenfoma Primer kutanöz CD4 (+) küçük/orta T hücreli lenfoproliferatif bozukluk Periferik T hücreli lenfoma Anjiyoimmünoblastik T hücreli lenfoma Foliküler T hücreli lenfoma TFH fenotipli nodal periferik T hücreli lenfoma Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (+) Anaplastik büyük hücreli lenfoma, ALK (-) Meme implantıyla ilişkili anaplastik büyük hücreli lenfoma
Hodgkin lenfoma	Nodüler lenfosit baskın Hodgkin lenfoma Klasik Hodgkin lenfoma -Nodüler sklerozan klasik Hodgkin lenfoma -Lenfosit zengin klasik Hodgkin lenfoma -Mikst sellüler klasik Hodgkin lenfoma -Lenfosit yoksun klasik Hodgkin lenfoma
Nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluklar (NSLB)	Plazmasitik hiperplazi NSLB Enfeksiyöz mononükleoz NSLB Florid foliküler hiperplazi NSLB Polimorfik NSLB Monomorfik NSLB (B- ve T-/NK- hücre tipleri) Klasik Hodgkin lenfoma NSLB
Histiyositik ve dendritik hücreli neoplazmlar	Histiyositik sarkom Langerhans hücreli histiyositoz Langerhans hücre sarkomu Belirsiz dendritik hücre tümörü İç içe geçmiş dendritik hücre sarkomu Foliküler dendritik hücre sarkomu Fibroblastik retiküler hücreli tümör Yaygın juvenil ksantogranülom Erdheim-Chester hastalığı

Çalışma grubunda en sık yer alan hastalıklar 4 büyük kategori altında; akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfositik lösemi (ALL), Hodgkin lenfoma (HL), non-Hodgkin lenfoma (NHL) ve multiple miyelom (MM) olarak aşağıda incelenecektir.

2.1.1. Akut Miyeloid Lösemi (AML)

AML, anormal (lösemik) blast hücrelerinin, özellikle kemik iliğinde anormal şekilde çoğalıp birikmesi ve normal kan hücrelerinin üretimini bozmasıyla seyreden, hematopoietik dokuların klonal ve malign bir hastalığıdır. Kemik iliğinde lösemik hücre infiltrasyonuna bağlı anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositoz görülür. Ortaya çıkan anemi, halsizliğe ve efor kapasitesinin azalmasına; trombositopeni genellikle deri ve mukozadan spontan kanamaya, nötropeni ise enfeksiyonlara yatkınlığa neden olur. Tanı hemogram, periferik yayma incelemesi, kemik iliği biyopsisi ve sitogenetik incelemelere dayanır (15).

Hastalık insidansı yaşla ilişkilidir: hastaların çoğu yetişkindir ve ortalanca başlangıç yaşı 70'tir (16). 1 yaşından küçük bebeklerde AML görülme oranı yaklaşık olarak 100 000'de 1,5'tir, 5-9 yaşları arasındaki 100 000 çocukta yaklaşık 0,4'e düşer, 25 yaşına kadar kademeli olarak 100 000 nüfus başına yaklaşık 1 kişiye yükselir ve daha sonra insidans hızla artar. Bu oran 65 yaş civarında 100 000 kişide yaklaşık 10'a ulaşır (15).

Etiyolojide çevresel faktörler içinde radyasyon, benzen, alkile edici ajanlar, topoizomeras 2 inhibitörleri ve diğer sitotoksik ajanlar, sigara, edinilmiş hastalıkları içinde kronik miyeloid lösemi (KML), miyelofibrozis, esansiyel trombositopeni, polisitemia vera, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, aplastik anemi, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HİV) enfeksiyonu, langerhans hücreli histiositoz mevcuttur. Çok fazla kalıtsal neden olmakla birlikte bazıları ise yakın akrabada AML tanısı olması, Bloom Sendromu, Konjenital Agranülositoz (Kostmann Sendromu), Diamond-Blackfan

Sendromu, Down Sendromu, Fanconi Anemisi, Nörofibromatozis, Noonan Sendromu, Shwachman Sendromudur (15).

AML alt tiplerinin belirlenmesinde morfolojik (FAB), sitokimyasal, sitogenetik sınıflandırma, immunfenotipleme ve moleküler çalışmalar gereklidir. FAB sınıflamasına göre AML alt tipleri M0 (Minimal Diferansiye AML), M1 (Az Diferansiye AML), M2 (Maturasyonun Olduğu AML), M3 (Akut Promyelositik Lösemi), M4 (Miyelomonositik Lösemi), M5 (Monositik Lösemi), M6 (Eritrolösemi), M7 (Megakaryositik Lösemi) şeklindedir (16).

Hastanın yaşı, performansı yanında lösemik klonun sitogenetik ve moleküler özellikleri prognozu belirleyen en önemli özelliklerdir. Genetik hastalıkların bazıları iyi iken bazıları kötü prognozla ilişkilidir. Blastik hücrelerdeki kötü genetik yapı (örn. kompleks karyotip, monozomal karyotip), tek kemoterapi ile remisyona girmeme, çok yüksek lökosit sayısı, ileri yaşlı hastalar, yüksek risk grubunda yer alırlar. Buna karşın, iyi prognoz belirten sitogenetik bozuklukları ise [t(15;17), t(8;21), inv16], NPM1 mutasyonu (FLT3 mutasyonu olmaksızın), CEBPA mutasyonu olmasıdır (15).

AML genellikle sitarabin ve antrasiklin kemoterapötiklerinin kombinasyonu ile tedavi edilir. Akut promiyelositik lösemide diğer AML türlerinden farklı olarak all-trans-retinoik asit veya arsenik trioksit gibi tedaviler kullanılır. Hastanın genel durumu, yaş, kemik iliği donörü olup olmaması gibi birçok faktörün ilaç ve kemoterapi seçiminde etkisi bulunmaktadır. Yüksek doz kemoterapi, sonrasında otolog kök hücre nakli veya allojenik hematopoietik kök hücre nakli, kemoterapi sonrasında relaps saptanan veya relaps riski yüksek olan hastalarda tedavinin bir parçasıdır (15). Bu tedavilere rağmen AML'de 5 yıllık sağkalım oranı %29,5, ortalama ölüm yaşı ise 70'tir (11).

2.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

ALL, tek B veya T lenfosit progenitör hücresinden kaynaklanan malign ve heterojen bir hastalık grubudur. Kemik iliğinde klonal blastların çoğalması ve birikmesi, hematopoezin baskılanmasına, anemi, trombositopeni ve nötropeni

gibi istenilmeyen etkilere yol açabilir (17). Lenfoblastlar çeşitli ekstramedüller bölgelerde, özellikle meninks, gonadlar, timus, karaciğer, dalak ve lenf düğümlerinde birikebilir (18).

ALL çoğunlukla çocukluk çağında görülür, ancak ALL'den kaynaklanan ölümlerin çoğu (yaklaşık beşte dördü) yetişkinlerde meydana gelir. ALL için tanı anındaki ortalama yaş 13'tür. ALL insidans oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde 100 000 erkekte 1,6 ve kadınlarda 1,2 saptanmıştır. ALL görülme sıklığı 5 yaşın altındaki çocuklarda en yüksektir. Risk yirmili yaşların ortasına kadar yavaş yavaş azalır ve 50 yaşından sonra tekrar yükselmeye başlar (17).

ALL'nin oluşumuna neden olan olaylar halen net olarak saptanmamıştır. Bilinen bazı genetik risk faktörleri; Down Sendromu, Ataksi-Telenjiektazi ve Bloom Sendromudur. Çevresel faktörler fazla doğum tartılı olmak, ebeveyn mesleği, annenin reproduktif öyküsü, ebeveyn alkol veya sigara kullanımı, prenatal vitamin kullanımı, pestisitlere veya çözücülere maruziyettir. Bu nedenler tartışmalıdır ve net değildir (17).

ALL belirtileri letarji, yorgunluk, bitkinlik, iştahsızlık, mukozal kanama, kemik ve eklem ağrısı, hepatomegali, splenomegali, lenfadenomegali, mediastinal kitle, ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri vb. şeklindedir. Tanı; hemogram, periferik yayma incelemesi, kemik iliği biyopsisi, immunhistokimyasal ve sitogenetik incelemelere dayanır (17).

ALL birçok alt tipe sahiptir ve immünolojik, sitogenetik ve moleküler genetik yöntemlerle sınıflandırılabilir. FAB sistemi lenfoblastları üç gruba ayırmaktadır (L1, L2 ve L3) (19). İmmünolojik olarak göre B serisi (erken pre-B, pre-B, geçiş pre-B, matür B) veya T serisi (pre-T ve matür T hücreli) şeklinde sınıflanır. B hücreli ALL, T hücreli ALL'ye göre daha sık görülür (20-22).

Uygun tedavinin belirlenmesi tanı anında hastanın risk grubunun ve prognozunun doğru şekilde saptanması ile mümkündür. ALL tanılı hastalarda prognoz faktörleri yaş (>60 yaş), başvuru sırasındaki lökosit sayısı, immunfenotipik özellikler (pro-B hücreli, erken T hücreli), sitogenetik özellikler

[t(4;11), t(9;22) saptanması, hipodiploidi ve kompleks karyotip olması], tedavi yanıtı, tedavi sonrası minimal rezidüel hastalık saptanmasıdır (17).

ALL, birçok farklı alt tipi olan heterojen bir hastalık olduğu için, tek tip tedavi yaklaşımı görülmemektedir. Hastalar risk gruplarına uygun kemoterapi protokolleri belirlenerek tedavi edilirler. Genellikle kısa süreli ve yoğun kemoterapi (yüksek doz metatoksat, sitarabin, siklofosfamid içeren) protokolleri tercih edilir (23). ALL'de 5 yıllık sağkalım AML'ye göre daha yüksek olup %69,9'dur. Ortanca ölüm yaşı ise 58'dir (11).

2.1.3. Multiple Miyelom (MM)

MM, kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal çoğalması ile karakterize, sitopeniler (özellikle anemi), hipogamaglobulinemi, osteolitik kemik lezyonları, hiperkalsemi ve böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan malign bir hastalıktır (24). Semptomlar, tümörün kitle etkisine, miyelom hücreleri tarafından sitokin salınımına veya artan hatalı proteinlerin hedef organlarda birikiminin bir sonucudur. MM, plazma hücre diskrazileri adı verilen bir hastalık spektrumunun parçasıdır (25).

MM, tüm kanserlerin %1,4'ünü ve hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturur. En yaygın görülen ikinci hematolojik malignitedir. Hastalık insidansı 100.000'de 5 ile 7 arasında değişmektedir (26). Hastaların çoğu 65-74 yaşları arasında teşhis edilir ve ortanca başlangıç yaşı 69'dur; vakaların sadece %4'ü 45 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (27-29).

MM'un en yaygın klinik olarak ortaya çıkış şekli, yaşlı bir hastada açıklanamayan sırt ağrısı, normokromik normositik anemi ve/veya böbrek yetmezliği görülmesidir. Son yıllarda hastada kanda sedimantasyon hızı ve globulin artışı nedeniyle araştırma sırasında tetkik edilirken idrar veya kanda artan M proteini ile saptanabilmektedir (30).

Hastaların birçoğunda, MM tanısı öncesinde asemptomatik selim bir evre olan önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) bulunduğu kabul edilmektedir (31). MM, genellikle tedavi gerektirmeyen, semptom

saptanmayan sessiz miyelom (Smoldering Multipl Miyelom) ve tedavi gerektiren aktif multiple miyelom olmak üzere sınıflandırılabilir. Semptomatik miyelom, anemi, hiperkalsemi, litik kemik lezyonları, böbrek yetmezliği, hiperviskozite, amiloidoz veya tekrarlayan enfeksiyonlarla kendini gösteren organ veya doku hasarı ile tanı alır (genellikle "CRAB" kriterleri olarak bilinir; hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, anemi ve kemik lezyonları) (32,33).

MM evrelemesinde Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) sık kullanılır. Yaygın olarak bakılan iki parametreye dayanır: serum $\beta 2$ mikroglobulin ve albümin. Evre I, $\beta 2$ mikroglobulin 3,5 mg/L'den az ve albümin 3,5 g daha fazla olarak; evre III, $\beta 2$ mikroglobulin 5,5 mg veya daha fazla ile karakterize edilir. Evre II, evre I veya III'ün özelliklerine sahip olmayan ve bu iki evre arasındaki evredir (32). Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlıdır. Bu faktörler hastaya ve hastalığa özgü faktörler şeklinde sınıflandırılabilir. Hastaya özgü faktörler; yaş, komorbiditeler (kardiyak hastalıklar, Diabetes Mellitus vb.), düşük performans durumu, böbrek hastalığı olmasıdır. Hastalığa özgü faktörler ise ISS evresi, kötü prognostik etkileri bilinen sitogenetik anomalilerin varlığı, yüksek LDH, hücre morfolojisi, artmış plazma hücre proliferasyon hızı, ilik dışı hastalık (ekstramedüller plazmasitom veya plazma hücreli lösemi), tedaviye yanıtızsızlık durumu, tedavi sonrası minimal kalıntı hastalık ve kötü sitogenetik özelliklerdir [17p delesyonu, t(4;14), t(14;16), t(14;20) vb.] (25).

MM'da tedavi, asemptomatik hastaların tedavisiz takibinden yüksek doz kemoterapi uygulaması sonrasında otolog kök hücre nakline kadar geniş bir yelpazede yer almaktadır. MM tedavi şeması hastaya ve riske göre bireysel olarak belirlenmektedir. Sık kullanılan kemoterapötik ajanlar; melfalan, siklofosfamid ve glukokortikosteroidler, proteozom inhibitörleri (bortezomib ve carfilzomib), immunmodülatör ajanlar (talidomid ve lenalidomid) MM'da etkili olan ilaçlardır (27). MM'da 5 yıllık sağkalım %55,6'dır. Ortanca ölüm yaşı ise 75'tir (11).

2.1.4. Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)

NHL, B veya T lenfositlerinin malign proliferasyonu ile karakterize malign hastalıklardır. Lenfoid sistemin tümörü olan NHL'da lenf nodları, waldeyer halkası, dalak, kan, merkezi sinir sistemi ve kemik iliğinde tutulum olabilir. İnsan T-Hücreli Lösemi/Lenfoma Virüsü 1 (HTLV-1), Epstein-Barr Virüsü (EBV), Hepatit C Virüsü (HCV) ve İnsan Herpes Virüs-8 (HHV-8), Helicobacter pylori, Chlamydia psittaci, İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) gibi enfeksiyonlar, radyasyon, kimyasal maruziyetler, kemoterapötik ajanlar, immünsupresif ilaçlar ve genetik yatkınlık NHL etiolojisinde önemli faktörlerdendir (34).

Spesifik patolojik tanı genellikle alınan doku kesitlerinin histopatolojik olarak incelenmesi, immünohistokimyasal profilin belirlenmesi, spesifik sitogenetik bulgular, özellikle translokasyonlar, immünohistokimyasal belirteçler ve spesifik doku konumu (örneğin, mukozayla ilişkili lenfatik doku) ile konur (25). Kan, kemik iliği, efüzyonlar ve aspiratların sitolojik incelemesinde lenfomadan şüphelenilebilir, ancak tanı koymak için ilgili lenfoid veya lenfoid olmayan dokudan eksizyonel biyopsi almak gereklidir, ince iğne biyopsisi genellikle önerilmez (35-37).

Hastalık tanı anında lokalize veya yaygın olabilir. Lenfadenopatiyi, ektranodal hastalığı ve etkilenen organların fonksiyonel bozukluklarını saptamak için tüm hastalara tam anamnez almak ve fizik muayene yapmak gereklidir. Hastanın yüksek ateşi olması, gece terlemeleri olması ve son 6 ay içinde vücut ağırlığının yüzde 10'undan fazlasını kaybetmesi B semptomu olarak adlandırılır. B semptomlarının HL için olumsuz prognostik önemi vardır, ancak son çalışmalar B semptomlarının NHL için bağımsız bir prognostik önemi olmadığını göstermiştir (35). Lenf nodları tipik olarak ağrılı değildir ve lastiksi kıvamdadır. Boğaz, orofaringeal lenfoid doku (Waldeyer halkası) tutulumu açısından incelenmelidir. Deri ve merkezi sinir sistemi tutulumu açısından hasta araştırılmalıdır. Karaciğer, dalak boyutu ve batındaki lenf nodları karın palpasyonunda değerlendirilmelidir (25).

DSÖ sınıflandırmasına göre lenfomalar patolojik, immünolojik ve genetik özelliklerine göre sınıflandırılır. Sık görülen NHL türleri; diffüz büyük B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma, marjinal zon B hücreli lenfoma, MALT lenfoma, periferik T hücreli lenfoma, küçük lenfositik lenfoma, mediastinal büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, anaplastik T hücreli lenfoma, lenfoblastik lenfoma, marjinal zon B hücreli lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma, burkitt lenfoma vb.dir (38).

B hücreli lenfomalar, genellikle lenf düğümlerinin anatomik dağılımını takip etmesine rağmen, T hücreli lenfomalar daha geniş doku dağılımı gösterme eğilimindedir. CD4-pozitif T hücrelerinin klonal genişlemesinden kaynaklanan T hücreli lenfomalar çoğunlukla cilt bulguları ile seyreder, bazen başlıca belirtileri deri infiltrasyonlarıdır (mikozis fungoides gibi). Hem T hem de B hücreli lenfomaların kemik iliği tutulumu ve lösemik bileşeni olabilir (25).

NHL tedavisindeki başarı oranı, hastalığın derecesi ve prognostik faktörlerle ilişkilidir. Yaşlı hastalarda genellikle yaygın hastalık olarak görülen düşük dereceli lenfomalar çoğunlukla yavaş bir seyir gösterir fakat kemoterapiden az etkilenip kür olmayabilir. Yüksek dereceli lenfomalar ise hızlı progresyona sahiptir ve agresif kemoterapiden daha fazla yarar görebilir. En sık görülen düşük dereceli lenfoma türü foliküler lenfomadır, en yaygın yüksek dereceli lenfoma türü ise diffüz büyük B hücreli lenfomadır. NHL tedavisi hastalığın alt tipine, komorbid durumlara ve hastanın yaşı ve performans durumuna göre uyarlanmalıdır. Bu tedaviler; radyoterapi, kemoterapi (fludarabin, klorambusil, siklofosamid, doksorubusin, vinkristin vb.), immunoterapi (ritüksimab, alemtuzumab vb.) ve hematopoietik kök hücre transplantasyonudur. Yeni ilaçlar ortaya çıktıkça tedavi modaliteleri değişmektedir (34). NHL'da 5 yıllık sağkalım %73,2'dir. Ortanca ölüm yaşı ise 76'dır (11).

2.1.5. Hodgkin Lenfoma (HL)

Klasik HL, karakteristik bir immünofenotip ve hücresel yapıya sahip malign Reed-Sternberg ve Hodgkin hücrelerinin varlığı ile tanımlanan, bir germinal merkez B lenfositinden kaynaklanan bir lenfoid doku malignitesidir (39). HL'da çoklu sinyal yolları ve transkripsiyon faktörleri düzensizliği mevcuttur. Nükleer faktör-κB ve JAK-STAT yollarını içeren genetik bozukluklar yaygın saptanmaktadır (40, 41).

İmmünofenotipik ve morfolojik özellikler, klasik HL'nın dört alt tipini (vakaların %95'ini) oluşturur. Nodüler lenfosit predominant HL (vakaların yüzde 5'ini oluşturur) bu diğer türlerden ayrılır. Güncel olarak kullanılan sınıflama, WHO sınıflamasıdır (38). HL alt tipleri nodüler sklerozan HL, mikst sellüler HL, lenfositten zengin HL ve lenfositten fakir HL'dır. Nodüler Lenfosit Predominant HL tipi, klasik formlardan farklı bir patolojidir (39).

HL insidansı yaklaşık 2,9/100 000'dur. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 38'dir ve bimodal insidans tepe noktaları 15-34 yaşlarında ve 60 yaşın üzerinde görülmektedir (39). Nodüler sklerozan alt tipi genç yetişkinlerde baskınken, mikst sellüler alt tipi pediatrik popülasyonda ve ileri yaşlarda daha yaygındır. Hastalık erkeklerde daha sık görülür (1,3:1) (10). HL insidansı, çevresel, sosyoekonomik durum, enfeksiyonlar ve genetik gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmiştir (42). Yüksek sosyoekonomik durum, genç yetişkin popülasyonda artmış HL riski ile ilişkilendirilmiştir. Otoimmün hastalıklar, özellikle sarkoidoz öyküsü, HL riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. EBV, HL patogenezinde önemli bir çevresel faktördür. Human Papilomavirus (HPV) 6, 7, 8, Sitomegalovirüs (CMV), JC polyomavirus, Adenovirus tip 5-12, HTLV ve İnsan Retrovirus 5 HL etiolojisinde suçlanan diğer virüslerdir (39).

HL genellikle ergen veya genç erişkinlerde izole bir servikal veya mediastinal lenf düğümünün, daha seyrek olarak aksiller veya inguinal lenfadenopati olarak ortaya çıkar. Kilo kaybı, yüksek ateş, gece terlemeleri ve yorgunluk gibi sistemik, yapısal semptomlar (B semptomları) ortaya çıkabilir. Yaygın intratorasik hastalığı olan hastalar öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı

gibi semptomlar ile gelebilir. Lenfadenopati genellikle ağrılı ve hassas değildir, lastiksi bir kıvama sahiptir. Hepatosplenomegali görülebilir. Eksizyonel lenf nodu örneklemesi ile tanı konur (42). Görüntüleme yöntemleri evrelemede kullanılır (genellikle FDG-PET). Evrelemede lenf düğümlerinin dağılımı, yaş, sedimantasyon, B semptomlarının varlığı, kitlesel (bulky) hastalık, tutulan alan sayısı gibi değişkenlere dayanır (39).

Evrelemede mevcut 2014 Lugano evreleme sistemi, tarihsel Ann Arbor sınıflandırmasının geliştirilmiş halidir. Hastalar 4 evreye ayrılır. HL evrelemesinde, “B” semptomlarının varlığı veya yokluğu belirtilir ve evrelemede önemlidir (39). Prognoz belirteçleri erken evre için kötü prognoz faktörleri ve ileri evre için prognoz kriterleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Erken evre için kötü prognoz gösteren belirteçler bulky hastalık olması, tutulan bölge sayısının fazla olması, sedimantasyon hızının yüksek olması, B semptomu varlığı ve yaşıdır (43). İleri evre hastalık için ise Uluslararası Prognoz Skoru kullanılmaktadır. Yaşın 45’ten büyük olması, erkek cinsiyet, albumin düşüklüğü, anemi, evre IV hastalık, lökosit sayısının yüksek olması, lenfopeni olmasıdır (44).

HL, kemoterapi ve radyoterapi kullanımı ile tedavi edilebilir bir malignite haline gelmiştir. En çok tercih edilen kemoterapi şeması doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) ve radyoterapi kombinasyonudur (45, 46). Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu nükseden hastalarda uygulanabilir, brentuksimab vedotin (anti-CD30 antikoru) ve nivolumab (anti-PD1 bloke edici antikör) dahil olmak üzere yeni ve birçok umut verici biyolojik ajan mevcuttur (39). HL’da 5 yıllık sağkalım NHL’ya göre daha yüksek olup %88,3’tür. Ortanca ölüm yaşı ise 69’dur (11).

2.2. Yoğun Bakım ve Hematolojik Maligniteler

Yoğun bakım tarihi incelendiğinde başlangıcı hemşire Florence Nightingale’e ve Kırım Savaşı’na dayanmaktadır. Çağdaş yoğun bakım ünitelerinin oluşumunda temeller burada 19. yüzyıl sonlarında atılmıştır (47).

Gerçek anlamda ilk modern yoğun bakım 1932 yılında John Hopkins Hastanesi Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin cerrahisi hastalarının ameliyat sonrası bakımı için kurulmuştur (48). YBÜ hastanenin özel dizayn edilmiş bölgelerinde gelişmiş araç ve gereçler ile altyapısı geliştirilmiş, hasta-hemşire oranı uygun, özellikli ve eğitilmiş personel ile kritik hastaların bakımının yapıldığı yerlerdir. Gün geçtikçe artan nüfus ve tedavilerdeki ilerlemeler ile yaşlı nüfusun, kritik hasta sayısının artması ile yoğun bakım ihtiyacı ve sayısını artmaktadır (49). YBÜ verilen sağlık hizmetinin derecesine göre sınıflandırılabilir. Bunlar birinci, ikinci ve üçüncü basamak YBÜ'dür. Birinci basamak YBÜ genel servis izlemine uygun olmayan yakın ve monitorize takip gerektiren, yaşamsal fonksiyonlarının bozulma riski bulunan hastaların takip edildiği yerdir. İkinci basamak YBÜ invaziv mekanik ventilasyon (MV) yapılabilen, hemodinamik destek verilen ara YBÜ'dür. Üçüncü basamak YBÜ ise solunum veya çoklu organ yetmezliği olan, sepsis, septik şok, multitravma, hemorajik şok, izolasyon gerektiren enfektif hastalıkları ve immunsupresif hastalar izlemektedir (50)

Genel olarak malignitelerin tedavisindeki ilerlemeler nedeniyle kanserle yaşayan hasta sayısı artmaktadır. Buna hematolojik maligniteler de dahildir. Son yıllarda, yoğunlaştırılmış kemoterapi, monoklonal antikorlar, otolog ve allojenik kemik iliği transplantasyonu, destek tedavileri sayesinde hayatta kalma oranını iyileştirmiştir. Ancak agresif terapötik protokollerin uygulanması, kemoterapötik ajanların toksisitesinin yanı sıra derin veya kronik immunsupresyona, otolog ve allojenik kök hücre nakilleri graft-versus host hastalığına (GVHD) ve yoğun bakım ünitelerinde tedavi gerektiren ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Hastalığın seyri sırasında malignite ile ilgili komplikasyonlar da yaygındır. YBÜ'ye kabul edilen ve hematolojik maligniteleri olan hastalar için prognozun kötü olduğu ve YBÜ mortalitesinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu hasta grubunda YBÜ'ye kabul edilmesinin ana nedenleri arasında akut solunum yetmezliği, sepsis veya septik şok, postoperatif bakım, kardiyak patolojiler, kanamalar yer alır (51). Literatüre bakıldığında hematolojik maligniteli yoğun bakıma devredilen hastalarda mortalite %33,7 ile %84,1 arasında değişmektedir (9).

Yoğun miyelosupresif kemoterapinin kullanımı ile hematolojik maligniteli hastaların surveyinde artış olsa da bu hastalarda ortaya çıkan lökopeni ve immunsupresyon nedeniyle bu hastalarda enfeksiyona yatkınlık artmaktadır. Enfeksiyon kontrol altına alınamazsa bu sepsis, septik şok ve sonrasında multiorgan yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Hematolojik malignitenin komplikasyonu, verilen kemoterapötiklerin toksisitesi, hastalığa bağlı veya tedavi esnasında gelişen trombositopeninin neden olduğu kanamalar bu hastalarda yoğun bakımda takibe ve hayatı tehdit eden durumlara neden olmaktadır. Genel durumu bozulan hastayı YBÜ'ye devretme kararı hematologlar ve yoğun bakım uzmanları için bir ikilem oluşturmaktadır. Yoğun bakıma devir kararı hastalara göre uyarlanmış prognoz belirteçlerine dayanmalıdır. Bazı çalışmalarda, yaşam süresini artırmayı, hasta ve hasta yakınları açısından gereksiz acı ve maliyeti azaltmayı amaçlayan prognostik faktörler tanımlanmış olsa da bu konu ancak son yıllarda dikkati çekmeye başlamış, bu alanda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çalışmaların artırılmasına ve yoğun bakım öncesi prognoz belirteçlerinin netleştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu konudaki ölçütlerin belirlenmesi hastaların yoğun bakıma devir ve yoğun bakımdaki takip kararında hematoloji ve onkoloji uzmanı ile yoğun bakım uzmanına yardımcı olacaktır (52).

YBÜ'ye kabul edilen beş hastadan birinde malignite tanısı olduğu saptanmıştır. YBÜ yapı ve organizasyonunun, hasta sonuçlarını ve kritik hasta bakımının kalitesini etkilediği iyi bilinmektedir (53). YBÜ'ye erken transfer, yoğun bakım uzmanı tarafından yürütülen bir YBÜ'ye veya fazla sayıda hasta kapasitesine sahip bir merkeze kabul, daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (54-56). YBÜ'de klinik eczacıların bulunması, belli durumlara karşı protokollerin uygulanması, onkologlar ve yoğun bakım uzmanlarının hasta bakımı ve tedavisinde birlikte görev alması, YBÜ'nün organizasyon ve süreç özelliklerinin daha yüksek hayatta kalma ve daha verimli kaynak kullanımı ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Buna rağmen malignite üzerine uzmanlaşmış merkezlerde bulunan YBÜ'nün genel hastanelerdeki YBÜ'den daha iyi performans gösterip göstermediği net değildir. Hematolojik

maligniteli ve solid tümörlü hastalara özel yoğun bakımların prognoz üzerine etkisi ile ilgili araştırmaların artırılmasına ihtiyaç vardır (57).

Son yıllardaki çalışmalarda ortaya konan yoğun bakımdaki hematolojik maligniteli hastalarda bazı prognoz belirteçleri invaziv MV kullanımı, Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (SOFA), Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru-2 (APACHE-2) skoru, vazopresör ilaç ihtiyacı, yatış nedeninin sepsis olması, YBÜ'ye kabul sırasında nötropeni ve nötropenik ateş olması, otolog ve allojenik kök hücre nakli yapılmış olması, organ yetmezlikleri, renal replasman tedavisi yapılması, yoğun bakımda yatış süresi, hematolojik malignitenin türüdür (1, 5, 9, 10, 58).

2.3. Yoğun Bakım İhtiyacına Sık Neden Olan Durumlar

2.3.1. Sepsis ve Septik Şok

Hematolojik maligniteler; malign hastalığın etkisi, verilen kemoterapiler, kök hücre nakilleri ve uzun hastane yatışları nedeniyle enfeksiyon hastalıklarına yakalanmaya yatkındırlar ve bahsedilen nedenler yüzünden bu enfeksiyonlar ile savaşmak için güçlü bağışıklık sistemleri çoğu zaman bulunmamaktadır (59). Kullanılan yoğun sitotoksik kemoterapilerin ortaya çıkardığı immünsupresyon ve uzamış nötropeni hastanede yatan hastalarda ölümcül enfeksiyonlara neden olmakta ve yatış sürelerini uzatmaktadır. Enfeksiyonlar hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (60). Günümüzde yeni geliştirilen tedavi modalitelerinin kullanımıyla birlikte hastaların primer hastalığa bağlı sağkalım süreleri uzamış ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden biri nötropenik dönemde gelişen enfeksiyonlar olmuştur (61-63).

1991 yılında Chicago'da, American College of Chest Physicians (ACCP), Society of Critical Care Medicine (SCCM) sepsis ile ilgili tanımlamalara açıklık getirme, klinik çalışmaları; planlama, yorumlama ve sonuçları kıyaslama, tedaviye standardizasyon getirmek üzere bir uzlaşma toplantısı

düzenlemiştir. Bu toplantıda enfeksiyon, bakteriyemi, Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS), sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok tanımlamaları yapıldı. Bir süre bu tanımlamalar kullanıldıktan sonra 2001 ve 2012 yıllarında yapılan geniş toplantılar ile kılavuzlarda değişimler sağlanmıştır. Son olarak 2016 yılında The Sepsis Definitions Task Force Third International Consensus Definitions (SEPSİS-3) toplantısı yapılmıştır. Bu toplantıda sepsis ve septik şok üzerinde durulmuş ve SIRS, şiddetli sepsis gibi tanımlar önemini yitirmiştir. Bunun nedeni, daha önceki tanımlamaların kısıtlılığı, inflamasyon üzerine aşırı odaklanması, enfeksiyonun septik şoka doğru düzenli bir sıra izlemesi ile ilgili yanıltıcı bir model olması, SIRS kriterlerinin özgünlüğü ve duyarlılığının yetersiz olması, septik şok ve organ fonksiyon bozukluğu için halen çoklu tanımlamalar ve terminolojiler kullanılması ve bu durumda bildirilen insidans ve mortalite verilerinde tutarsızlık oluşturması, sepsis epidemiyolojisinde ve yönetimindeki ilerlemelerdir. Sepsis, enfeksiyona sistemik ve düzensiz bir konak tepkisinin inflamatuvar bir yanıtı neden olduğu hayatı tehdit eden organ işlev bozukluğudur (40).

Organ disfonksiyonu, SOFA skorunda iki veya daha fazla puanın ani değişimi olarak tanımlanır. Sepsisin klinik tanısı kanıtlanmış enfeksiyon ve yaşamı tehdit eden organ yetmezliği olmasıdır (Acil servise, YBÜ dışındaki hasta grubunda Quick SOFA kullanılabilir). Bakteriyemi, hastadan uygun şekilde alınan kan kültürlerinde bakteri üretilmesi olarak tanımlanır, ancak sepsis teşhisi için mutlaka olması gereken bir kriter değildir. Septik şok mortaliteyi oldukça artıran, özellikle ağır dolaşımsal, metabolik ve hücresel anormalliklerle seyreden sepsisin alt grubu olarak tanımlanmıştır. Septik şok kriterleri arasında sepsis ve ek olarak yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen serum laktat konsantrasyonu 2,0 mmol/L üzerinde olması ile ortalama arter basıncını 65 mmHg'ye çıkarmak için vazopresör desteğine ihtiyaç duyulması yer alır (64).

Patofizyolojide birçok faktör rol oynamaktadır. Bakterilerin sahip olduğu patojen lipidler proinflamatuvar sistemi aktive eder. Yaygın endotel hasarı endotel geçirgenliğini artırır. Doku hipoksisi laktat ve nitrik oksit salınımına neden olur. Pıhtılaşma sistemi prokoagülan yönde harekete geçer ve sepsise

bağlı koagülopatiye neden olur. Kardiyovasküler açıdan vazodilatasyon, hipovolemi, azalmış ventriküler kasılma ve artmış vasküler geçirgenlik bulunur. Septik şok ayrıca akciğer ve bağırsaktaki epitel hücrelerine de zarar verir. Bağırsak epitel hasarı, bağırsak geçirgenliğini ve bağırsak bakterilerinin ve endotoksinin epitelyal translokasyonunu artırır (65).

Septik şoka neden olan en yaygın enfeksiyonlar, pnömoni (vakaların yaklaşık yarısı), peritonit, piyelonefrit, apse (özellikle batın içi), bakteriyemi, selülit, nekrotizan fasiit, kolanjit ve menenjitir. Nozokomiyal pnömoni, nozokomiyal enfeksiyondan kaynaklanan en yaygın ölüm nedenidir. Kan kültürleri, septik şoklu hastaların yalnızca üçte birinde pozitif ve vakaların %20-30'unda tüm kültürler negatif bulunabilir (65).

Yapılan çalışmalarda sepsis sonrası hastaneden taburcu olan hastaların, takip eden aylar ve yıllarda artmış ölüm riski bulunmaktadır. Hayatta kalan hastalarda fiziksel veya nörobilişsel işlev bozukluklukları, duygudurum bozuklukları ve düşük yaşam kalitesi görülebilir. Hayatta kalan hastaların sepsisten sonraki 90 gün içinde hastaneye yeniden yatış oranı %40'ı aşmaktadır. Sepsis ve septik şokta yüksek mortalite riski için, sepsisi önleme, önlenemez ölümleri azaltmak için en iyi yaklaşımlardan biridir. Fakat sepsisin önlenmesi zordur. Nüfusun yaşlanması, uygunsuz antibiyotiklerin aşırı kullanımı, dirençli mikroorganizmaların artması, kalıcı cihaz ve kateterlerin kullanımı sepsis vakalarının artışına neden olur. Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınarak, kalıcı cihaz ve kateter kullanımını sınırlandırarak, ihtiyaç duyulmadığında immünsupresyonu en aza indirerek, hastane ve kliniklerde enfeksiyon kontrol programlarına uyumu artırarak vaka sayısı azaltılabilir. Bununla birlikte, eğitim, gözetim, izleme ve organ disfonksiyonu için destekleyici bakımın hızlı şekilde başlatılması gibi gelişmelere rağmen, sepsis ve septik şoka bağlı ölüm oranı birçok çalışmada %20'ye yakındır (64).

2.3.2. Akut Solunum Yetmezliği

Akut solunum yetmezliği, solunum sistemi disfonksiyonu ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden anormal gaz; oksijen (O_2) ve karbondioksit (CO_2) değişimi sonucu ortaya çıkan tablodur. O_2 'nin dokulara dağılması veya CO_2 'nin dokulardan uzaklaştırılmasının başarısız olması durumudur. Bu disfonksiyona, anormal gaz değişiminin, akciğerin kendisindeki anormalliklere ek olarak solunum sisteminin herhangi bir unsurundaki anormalliklerden (örneğin solunumu düzenleyen bölgeyi etkileyen merkezi sinir sistemi anormalliği veya ventilasyonu etkileyen kas-iskelet sistemi anormalliği) neden olabilir. Tüm hastalar içinde en sık görülen klinik nedenler kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, Guillain-Barre Sendromu gibi nöromüsküler hastalıklar ve aşırı ilaç dozlarıdır. Klinik olarak, yaşamı tehdit eden hipoksemiye sık olarak pnömoni, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), kardiyojenik pulmoner ödem ve pulmoner tromboembolizm gibi hastalıklar neden olur. Akciğerlerle kan arasındaki gaz alışverişinde (O_2 - CO_2) akut bozulma sonucunda parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) 60 mmHg'nın altında ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) 45 mmHg'nın üzerinde olması solunum yetmezliği olarak değerlendirilir. Akut solunum yetersizliği dakikalar, saatler veya günler içinde gelişebilir. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar verileri (göğüs radyografik görüntüleme ve arteriyel kan gazı sonuçları vb.) ile yapılan klinik değerlendirme, hastanın solunum yetmezliğinden sorumlu klinik bozukluğun tanısının konulmasına yardımcı olur (66).

Akut solunum yetmezliği patofizyolojik olarak; hipoksemik solunum yetmezliği (Tip 1), hiperkapnik solunum yetmezliği (Tip 2), perioperatif solunum yetmezliği (Tip 3) ve şoka bağlı solunum yetmezliği (Tip 4) olarak sınıflandırılır. Tip 1 solunum yetmezliğinde şant, difüzyon bozukluğu, alveoler hipoventilasyon, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, solunan havadaki oksijenin azalması sonucu ortaya çıkabilir. Temel özelliği hipokseminin (PaO_2 'nin 60 mmHg olması) ön planda olmasıdır. Tip 2 solunum yetmezliği sıklıkla alveoler hipoventilasyon, CO_2 üretiminin artması, ölü boşluk

solunumunun artması sonucu gelişir. Ön planda hiperkapni ile karakterizedir (PaCO_2 'nin 45 mmHg'den yüksek olması). Tip 3 solunum yetmezliğinde temel patoloji akciğerlerde gelişen atelektazidir. Operasyon sırasında verilen anestezi maddelere veya operasyonun kendisine bağlı gelişebilir. Tip 4 solunum yetmezliği öncesinde bilinen akciğer patolojisi saptanmayan hastalarda çeşitli nedenlerle gelişen şoka bağlı solunum kaslarında hipoperfüzyon sonucunda gelişir (67).

Tedavide ilk hedef doku oksijenlenmesini iyileştirmektir. Nefes alabilen hastada yüz maskesi veya nazal kanül ile O_2 , daha ağır hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) veya nemlendirilmiş yüksek akımlı oksijen (10 ila 60 litre/dakika) vb. yöntemler ile verilebilir. Şiddetli hiperkapni olan ve spontan solunum yapabilen hastalarında, genellikle invaziv olmayan pozitif basınçlı ventilasyon (NİMV) endikedir. Hastanın hipoksemi veya hiperkapni yukarıdaki müdahaleler ile yönetilemezse, pozitif basınçlı ventilasyon ile endotrakeal entübasyon endikedir. Bunun dışında tedaviler mevcut veya olası etkenlere göre şekillendirilmelidir (66). Genel destekleyici önlemler arasında pulmoner konjesyonu azaltmak için diüretikler, şüpheli pulmoner enfeksiyon veya sepsisi olan hastalarda ampirik veya hedef saptandıysa hedefe yönelik antimikrobiyal tedavinin başlatılması vb. yer alır. Akut solunum yetmezliği, hematolojik maligniteye sahip hastalarda YBÜ'ye yatışların önde gelen nedenlerinden biridir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (68). Gelişen akciğer disfonksiyonu ve solunum fonksiyonlarının geri dönmesi için harcanan zaman nedeniyle, altta yatan malignite tedavisi etkilenip gecikebilir (69). Akut solunum yetmezliği, akut lösemi veya lenfomalı hastaların %10-20'sinde ve nötropenili veya kök hücre nakli olmuş hastaların yaklaşık %50'sinde görülür (70). ARDS gelişen hastalar için YBÜ mortalitesi %75'i aşmaktadır ve bu hastalarda entübasyon ve MV ihtiyacı prognozun önemli belirleyicilerindendir (71).

Hematolojik maligniteli hastalarda akut solunum yetmezliğinin çok sayıda nedeni mevcuttur. Pulmoner enfeksiyonlar, kemoterapilerin ve yeni anti-kanser ilaçların komplikasyonları, malignitenin spesifik pulmoner tutulumu vb. görülebilir. Vakaların %20'sinde birden fazla neden tanımlanmıştır. Durumu

kritik olan hematolojik maligniteli hastalarda, yoğun bakıma devredilecek hastaların daha iyi seçilmesi, kanser tedavilerinde ve YBÜ yönetiminde iyileştirmeler sayesinde sağkalım, son yirmi yılda büyük ölçüde iyileşmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda akut solunum yetmezliği nedeni saptanamadığında prognozun kötü olduğunu belirtilmiştir (72).

Hematolojik maligniteli hastalarda ASY'nin enfeksiyöz olmayan etiyolojileri arasında kardiyojenik pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, aspirasyon pnömonisi, radyasyona bağlı pnömoni, venöz tromboembolizm, transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarı (TRALI), all-trans retinoik asit (ATRA) sendromu, lösemik pulmoner lökostatiz, lösemik pulmoner infiltrasyon bulunur. Enfeksiyöz nedenler hematolojik maligniteli hastalarda sık görülür. Sık görülen bakteriyel nedenler içinde, Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, Nocardia asteroides, Rhodococcus equi ve Mycobacterium tuberculosis kaynaklı enfeksiyonlar yer alır (73-75). Viral etkenler olarak İnfluenza, Parainfluenza ve Respiratuar Sinsitiyal Virüs (RSV) çoğu vakadan sorumludur (76). Fungal etkenler ise Pneumocystis jirovecii, Aspergillus ve Fusarium türleridir (77-79).

2.4. Yoğun Bakım Takibinde Kullanılan Skorlama Sistemleri

Yoğun bakım; hastanenin bazı bölümlerinden farklı olarak, 24 saat sürekli bakım ve tedavi, ileri düzeyde yaşam desteği ihtiyacı olan heterojen bir hasta grubunun etkin tedavilerinin yoğun bakım konusunda teknolojik aletlerle ve eğitimli personelle sağlandığı hastanenin bir bölümüdür (80). Hastaların hayati fonksiyonlarının ağır derecede etkilenmiş olması nedeniyle, hastalardaki mortalite ve yoğun bakım hizmetlerinin maliyeti yüksektir. Bu nedenle hastalığın ciddiyet derecesini belirlemek son derece önemlidir (81, 82). Bunu engellemek için uzun zamandır çeşitli skorlama sistemleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu skorlama sistemlerinin kullanılmasıyla, hastalığın sonucu önceden tahmin edilebilmekte ve eldeki imkanların doğru ve bu

tedavilerden fayda görebilecek hastalar için kullanılmasına uğraşılmaktadır (83).

YBÜ'de hastalıklar sıklıkla ciddiyet derecesine göre sınıflandırılır. Son otuz yılda çok sayıda hastalık şiddeti skorum sistemi geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Bu puanlama sistemleri, kritik hasta popülasyonlarını değerlendirmek için araçlar olarak onaylanmış olsa da bireysel hasta sonuçlarını tahmin etmedeki faydaları hala çok net değildir. Puanlama sistemleri, kritik hasta popülasyonlarını tanımlamak için önemlidir. En yaygın olarak kullanılan skorum sistemleri SOFA, APACHE ve SAPS (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru) sistemleridir (83). Bu skorum sistemlerinde laboratuvar, klinik değişiklikler, fizik muayene bulgularını içeren değişkenler kullanılmaktadır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile genellikle paralellik gösterir (84).

Skorum sistemleri 2'ye ayrılır. Organ disfonksiyonunu değerlendirenler (LODS, MODS, SOFA) ve mortalite beklentisini değerlendirenler (APACHE, SAPS, MPM, TISS) olarak iki ayrı grup bulunmaktadır (85).

Skorum sistemlerinin önemli kullanım alanları; değişik randomize kontrollü çalışmalar ve klinik çalışmaları karşılaştırmak, klinik çalışmalara dahil edilecek hastaların tanımlanmasını kolaylaştırmak, klinisyenlerin pratiğinde çalışma hastalarını karşılaştırmak, hastalığın ciddiyetini tanımlamak, yoğun bakım kaynaklarının nasıl tüketildiğini tanımlamak, yoğun bakımın performansını değerlendirmek, değişik yoğun bakımların ve hastanelerin (değişik ülkelerdeki merkezler de dahil) performanslarını karşılaştırmak, hastaları triaj açısından değerlendirmek, vakaların sayısal değerlendirmesini yapmak ve yoğun bakıma kabul kararını vermek, sonuç olasılıklarını tahmin etmek, tedaviye devam etme ve geri çekme kararını vermektir (86).

Skorum sistemleri, hastayı bir bütün olarak ele alarak, hastalığın ciddiyetinin değerlendirilmesini tüm kritik hastalar için standardize etmek amacıyla geliştirilmişlerdir. Bu skorlamalar, hastanın veya hastalığın sonuçlarını etkileyecek birçok değişkendeki anormallik derecesini

puanlandırmaktadırlar. Puanlamalar sayesinde hastalığın ciddiyeti ve hastalarda görülebilecek mortalite tahmin edilmeye çalışılır (87).

2.4.1. APACHE-2 Skoru (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru-2)

APACHE puanlama sistemi ilk kez 1981’de kullanıma girmiştir. Bir grup araştırmacı tarafından hasta sağlığı açısından önemli olan çok sayıda değişkenin, uygun şekilde bir araya getirilmesiyle hastalık şiddetinin belirlenmesini sağlayan APACHE puanlama sistemi subjektif bir skorelama sistemi olup yoğun bakım üniteleri için hastalık şiddeti tayininde kullanılan ilk nicel yöntemdir (88). 34 parametreden oluşmaktadır. Çok sayıda parametre olması nedeniyle değerlendirilmesi güç olduğu için günümüzde kullanılmamaktadır (85). Sonrasında ilk önce APACHE 2, daha sonra da APACHE 3-4 güncellenmiş versiyonları yayınlanmıştır (89, 90).

APACHE-2 sistemi, Kuzey Amerika’da kritik hasta takibinde en yaygın kullanılan puanlama sistemidir ve APACHE-2’nin mortalite ile iyi bir korelasyon gösterdiği bilinmektedir (82). Knaus ve arkadaşları tarafından 1985’te geliştirilen ve APACHE skorelama sisteminin basitleştirilmiş hali olan APACHE-2, 3 temel puanın toplamıdır: Yaş, kronik sağlık durumu ve Glasgow koma skoru (GKS) olmak üzere, 12 fizyolojik ölçüme dayalı akut fizyoloji puanı. Hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatindeki en kötü değerlerin kullanıldığı APACHE-2 skorunda yapılan fizyolojik ölçümlerin sayısı 34’ten 12’ye azaltılmıştır. Bu parametreler, yatış tanısı ve operasyon planı olup olmadığı da değerlendirilerek, mortalite beklentisinin hesaplanmasında kullanılır (91). APACHE-2 sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının karşılaştırılmasını olanak sağlamıştır. Skordaki her bir puan artış, hastane mortalitesinde aşağı yukarı %1’lik bir artış göstermektedir (86).

Kullanılan parametreler;

- Yaş,
- Kronik sağlık durumu: ciddi bir organ yetmezliği varlığı [KOAH, hipoksi, sekonder polisitemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, kronik hemodiyaliz, siroz, portal hipertansiyon, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, hepatik ensefalopati, klas IV kardiyovasküler hastalık vb.] veya immunsupresyon [lösemi, lenfoma, kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu (AİDS) vb.] anamnezi olması,
- Operasyon gerektirmeyen veya acil, elektif operasyon gerektiren hastalıklara sahip olma,
- Akut Fizyoloji Skoru [Acute Physiology Score (APS)]: Bu ölçümler rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PaO₂, arteriyel pH, serum sodyumu, potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır,
- GKS'dir (86).

Yapılan çalışmalar sonucunda APACHE'de yer alan laktik asit düzeyi, anerji için cilt testi ve serum osmolaritesi gibi fizyolojik ölçümler çıkarılmış, kan üre nitrojeni (BUN) yerine serum kreatinin, serum bikarbonatı yerine ise arteriyel pH kullanılmıştır. Serum albumin ve glukoz düzeyi, santral venöz basınç, idrar debisi gibi değişkenlerin tedavideki değişikliklerden daha çok etkilendiklerinden, sonucu belirlemede daha az önemli oldukları kabul edilmiştir. APACHE-2'de, bazı fizyolojik değişkenlerin eşik değerleri ve puanlarının ağırlığı da değiştirilmiştir. GKS daha ağırlıklı puana sahip hale gelmiştir (92).

Renal disfonksiyonun kötü prognozu gösterdiği saptandığından, tüm akut renal yetmezlik durumlarında serum kreatinin değerinin aldığı puan iki katına çıkarılmıştır. APACHE sisteminde değerlendirmeye katılan alveolo-arteriyel oksijen basınç gradiyenti hesaplamak için kullanılan denklem inspire edilen oksijen (FiO₂) düzeyine bağımlı olduğundan, FiO₂'nin 0,5'ten düşük olduğu durumlarda PaO₂ değerlendirildiği bir sistem geliştirilmiştir. APACHE-2

skorlama sisteminin yetersizlikleri de mevcuttur. Akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, MV için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamakta ve yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmektedir (84).

Son yıllarda ülkemizde klinik çalışmalarda ve ünite performansının değerlendirilmesinde, prognostik skorlama sistemlerinin kullanım sıklığı artmıştır. Fakat bunlar kişisel çabaların ötesine geçememekte, kurumsal bir boyuta çoğu zaman ulaşamamaktadır (85).



Tablo 3. Apache-2 Skorlama Sistemi değişkenleri (91)

Fizyolojik değişkenler	Yüksek Değerler				Düşük Değerler				
Puan	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Isı (rektal °C)	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Ortalama arter basıncı(mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Kalp hızı(atım/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (/dk)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FiO ₂ <0,5 ise PaO ₂					>70	61-70		55-60	<55
FiO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar-arteriyel gradient	≥500	350-499	200-349		<200				
Arteriyel pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodyum (mEq/lt)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasyum (mEq/lt)	≥7,7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Serum kreatinin (mg/dL)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematokrit (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Lökosit (/mm ³ x 1000)	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Nörolojik puan	15-Gerçek GKS								
(A)- Akut Fizyoloji Skoru (Yukarıdaki 12 verinin puan toplamı)									
(B)-Yaş Puanları <44= 0 puan 45-54= 2 Puan 55-64= 3 Puan 65-74= 5 Puan ≥75 = 6 Puan	(C) Kronik Sağlık Durumu: Geçmişte ciddi organ yetmezliği veya immunsupresyon varsa* a) Non-operatif veya acil opere edilmiş hastalar için 5 puan b) Elektif postoperatif hastalar için 2 puan							APACHE II SKORU A()+B()+C()=	

Tablo 3. Devamı

***Hepatik:** Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon verileri, portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanamaları, ensefalopati, hepatik yetmezlik, koma epizodları.

***Kardiyovasküler:** İstirahatte veya minimal aktivitede angina veya kardiyak semptomlar.

***Respiratuvar:** Merdiven çıkma, ev işlerini yapma gibi egzersizleri kısıtlayan kronik restriktif, obstrüktif hastalık veya kronik hipoksi, hiperkapni, ağır pulmoner hipertansiyon ($>40\text{mmHg}$), sekonder polisitemi veya ventilatör bağımlılığı olan hastalar.

***Renal:** Kronik hemodiyaliz veya periton diyalizi uygulananlar.

***İmmunsupresyon:** Immunsupresif ilaçlar, kemoterapi, radyoterapi, uzun süreli veya yakın zamanda yüksek doz steroid tedavisi alanlar, lösemi, lenfoma, AIDS gibi enfeksiyona rezistansı baskılayacak kadar ilerlemiş hastalığı olanlar.

2.4.2. SOFA Skoru (Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru)

SOFA skortlama sistemi “European Society of Intensive Care and Emergency Medicine” tarafından biraraya gelinen bir konferansta, organ yetmezliği ve dinamik sürecini, kantitatif ve objektif olarak değerlendirmek üzere geliştirilmiştir. Önceleri sepsis ilişkili organ yetersizlik değerlendirme skoru olarak adlandırılmış olup, septik olmayan hastalarda da eşit şekilde uygulanabilirliği görüldüğünden sıralı organ yetersizliği değerlendirme skoru olarak yeniden adlandırılmıştır (93).

SOFA skoru izlem skoru olduğundan bu skorun günlük hesaplanması hasta takibi açısından önemlidir. Burada önemli bir sorun tüm verilerin her gün ölçülememesidir. Bu durumda bir önceki günün değeri kullanılabileceği gibi, bir önceki ve bir sonraki ölçümün ortalaması alınarak da kullanılabilir. Altı organ sistemi (solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, renal sistem, koagülasyon ve karaciğer sistemi), toplam skor 6-24 arasında olacak şekilde 1 ile 4 puan arasında alacak şekilde değerlendirilir. Ölçülmeyen değer varsa en yakın ölçüm değerine göre puanlanır. SOFA skoru kardiyovasküler sistem disfonksiyonunu değerlendirmede kan basıncı yanında hastanın vazopresör ilaç infüzyonu alıp almadığını da değerlendirmeye katar. SOFA skorunun 3 ve 3’ten büyük olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır (84).

Şüpheli enfeksiyonu olan hastaların, aşağıdaki klinik kriterlerden en az ikisine sahip olmaları durumunda tipik olarak sepsis için kötü sonuçlara sahip olacağı tahmin edilebilir: solunum hızı 22/dk'dan fazla olması, değişen mental durum ve sistolik kan basıncı 100 mmHg'dan düşük olmasıdır. Son zamanlarda, yukarıdaki klinik kriterlerden iki veya daha fazlasını kullanan yeni bir yatak başı klinik skoru ortaya çıkmıştır ve Quick SOFA (qSOFA) olarak adlandırılmıştır. qSOFA, hastaları hastane dışı, acil servis ve hastaneservisi ortamlarından YBÜ'ye kabul için taramaya yönelik kullanılabilen daha basit bir skora sistemidir (82).

SOFA gibi organ disfonksiyonu değerlendirme skorları ve mortalite beklentisini değerlendirenler (APACHE, SAPS, MPM, TISS) birbirinin alternatifi olmaktan ziyade birbirini tamamlayan sistemler olarak ele alınmalıdır (85).

Tablo 4. SOFA Skorlama Sistemi değişkenleri (93)

	0	1	2	3	4
Respiratuar sistem PaO ₂ /FiO ₂	≥400	≤400	<300	≤200 ve MV Var	≤100 ve MV Var
Koagülasyon Trombosit 10 ³ /mm ³		≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler sistem Hipotansiyon		OAB<70 mmHg	Dopamin≤5 ve Dobutamin (herhangi bir doz)	Dopamin>5 ya da Adrenalin ≤0,1 ya da Noradrenalin ≤0,1*	Dopamin≥15 ya da Adrenalin>0,1 ya da Noradrenalin>0,1*
Nörolojik sistem Glaskow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek Kreatin mg/dL ya da Günlük İdrar Çıkışı		1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 Debi ≤500ml/gün	>5 Debi≤200 ml/gün

*En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı

OAB: Ortalama Arter Basıncı, MV: Mekanik Ventilasyon

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif ve kesitsel olarak Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Hematoloji Servisi ile, hastane Birinci ve Üçüncü Basamak YBÜ'lerde yürütülmüştür. Hastanemiz Hematoloji Servisi'nde yatmakta iken yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi üzerine Dahiliye Birinci ve Üçüncü Basamak Yoğun Bakım, Anestezi Üçüncü Basamak YBÜ'ye devirleri yapılan hematolojik malignite tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 01/01/2017-01/09/2020 yılları arasında Hematoloji servisinde takip edilip yoğun bakım ihtiyacı gelişen ve devredilen hastalarda servise yatış yapıldığı ve yoğun bakım ihtiyacı olduğu sıradaki laboratuvar sonuçları ve klinik durumları değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, tanıları, servis takibi sırasında geçirdikleri enfeksiyonlar, kan ürünü transfüzyonlarının sayısı ve çeşidi, kemoterapi alıp almadıkları, hastada kültür üremelerinde saptanan mikroorganizmalar, hemodiyaliz öyküsü, hastanın yatışı ve yoğun bakım kabulü sırasındaki laboratuvar değerleri, APACHE-2 ve SOFA skoru puanları hasta dosyaları ve hastane bilgi sistemi kayıtlarından incelenmiştir.

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışmaya 1 Ocak 2017–1 Eylül 2020 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Hematoloji Servisi'nden YBÜ'lerine devredilen 88 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterleri; hematolojik malignite tanısı olan ve hematoloji serviste yatmakta iken yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi nedeniyle YBÜ'ye kabul edilen hastalar.

Dışlama kriterleri; 18 yaş altı hastalar, hematolojik malignitesi olmayan hastalar, acil servis veya başka bir merkezden yoğun bakıma kabul edilen hematolojik malignite tanısı olan hastalar.

3.2. Çalışma Planı

Çalışmamızda YBÜ'lere devredilen hematolojik maligniteli hastaların servis izlem kayıtları, servisteki son 24 saati ve yoğun bakım mortaliteleri araştırıldı. Hastalara ilişkin demografik özellikleri, serviste yatışı sırasındaki komorbiditeleri, tanıları, kemoterapi alıp almadıkları, yoğun bakıma devir nedeni (akut böbrek yetmeliği, akut karaciğer yetmezliği, akut respiratuar yetmezlik, kalp yetmezliği, sepsis, septik şok, nörolojik bozukluk, kanama vb.) servise yatış ve yoğun bakıma devir sırasında laboratuvar değerleri; kreatinin, BUN, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin, pH, laktat, beyaz kan hücresi (WBC), nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), bilirubin, albumin, ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), fibrinojen], enfeksiyon varlığı ve yeri, kültürde üreyen mikroorganizma yeri ve çeşidi, serviste yatış süresi, nötropenik ateş olup olmadığı, serviste yatışı sırasında verilen kan ürünü çeşit ve sayısı, boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ), yoğun bakıma devir planı esnasında vital bulguları (ateş, tansiyon arteriyel, nabız, oksijen saturasyonu vb), yoğun bakıma devir nedeni, yoğun bakıma devir sırasında APACHE-2 (hasta kabul anındaki değerlere göre hesaplanmıştır) ve SOFA (hasta kabul anındaki değerlere göre hesaplanmıştır) skoru, yoğun bakıma devir öncesi bakılan laboratuvar test sonuçları (kreatinin, BUN, AST, ALT, CRP, prokalsitonin, pH, laktat, nötrofil, lenfosit, trombosit, Hb, Hct, bilirubin, albumin, ürik asit, LDH, APTT, INR, fibrinojen), yoğun bakımda MV, hemodiyaliz uygulanıp uygulanmadığı ve vazopresör ilaç kullanımı incelendi. Son olarak hastaların yoğun bakımda yatış günü sayısı, exitus durumu incelendi ve olgu rapor formuna kaydedildi. Bu değişkenlerin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi araştırıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz IBM SPSS 23.0 Statistics programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği shapiro wilk testi yapılarak gösterildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare exact testi kullanıldı. Mortaliteyi belirleyen risk faktörlerinin tesbiti için multivaryant logistik regresyon analizi yapıldı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından (karar no: 20.478.486 tarih:02/09/2020) etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Hematoloji Servisinden Dahiliye ve Anestezi Üçüncü Basamak Yoğun Bakım ve Dahiliye Birinci Basamak YBÜ'ye devredilen 18 yaş üstü hematolojik maligniteli 88 hasta dahil edildi.

4.1. Demografik Bulgular

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde 88 hastanın 56'sı (%63,6) erkek, 32'si (%36,4) kadın olup ölen hastaların 43'ü (%76,8) erkek, yaşayan hastaların ise 13'ü (%23,2) erkek olarak saptandı. Kadınların 26'sının (%81,2) exitus, 6 tanesinin ise (%18,8) sağ olduğu görüldü. Cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,624$). Hasta grubunun yaş ortalaması $56,3\pm15,3$ yıl olup sağ olan hastalarda ortalama $55,1\pm12,0$ yıl iken ölen hastalarda ortalama $56,7\pm16,1$ yıl olarak bulundu. Yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,325$).

4.2. Antropometrik Ölçümler

Hastaların boy, kilo ve beden kitle indeksi (BKİ) değerleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. Hastaların boy, kilo, BKİ değerleri ve mortalite

	Ort±SS	Mortalite Gelişmeyen (Ort±SS)	Mortalite Gelişen (Ort±SS)	p*
Boy	165,9±8,6	167,8±8	165,4±8,8	0,497
Kilo	68,3±11,0	68,4±13,7	48,3±10,4	0,778
BKİ	24,6±4,4	23,2±4,9	24,9±4,3	0,084

Ort: ortalama, SS: Standart Sapma

*Student-t testi kullanıldı.

4.3. Hastaların Komorbiditeleri ve Hematolojik Malignite Tanıları

Hastalar komorbiditeleri açısından değerlendirildiğinde 38 (%43,2) hastanın komorbiditesinin olduğu, 43 (%48,9) hastanın komorbiditesinin olmadığı, 7 (%8) hastanın ise ikiden fazla komorbiditeye sahip olduğu bulundu. Yaşayan hastaların 6 (%13,3) tanesinin komorbiditesi bulunmaktayken, ölen hastaların 38 (%88,4) tanesinin komorbiditesi bulunmamaktaydı. Hastanın komorbiditeleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,809$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların servise yatış öncesi var olan komorbiditeleri

Komorbidite Varlığı	n (%)	p*
Yok	43 (48,9)	0,780
Var	38 (43,2)	
2 ve üzeri	7 (8,0)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları; AML 46 hasta (%52,2), ALL 7 hasta (%8), KML ve KLL tanılı hasta 2 (%2,3), MM 6 hasta (%6,8), NHL 23 hasta (%26,1), HL 4 hasta (%4,5) bulundu. Yaşayan hastaların 8'i (%42,1) AML, 4'ü (%21,1) MM, 1'i (%5,3) ALL, 4'ü (%21,1) NHL, 2'si (%10,5) HL olarak saptandı. Ölen hastaların ise 38'i (%53,6) AML, 2'si (%2,9) MM, 6'sı (%8,7) ALL, 19'u (%27,5) NHL, 2 si (%2,9) HL, 2'si Kronik Lösemi (KLL ve KML) (%2,9) olarak saptandı. Hematolojik malignite alt tipi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,095$) (Tablo 7). Hastaların 77'si (%87,5) servise yatış öncesi veya servis yatışı sırasında kemoterapi aldığı görüldü.

Tablo 7. Yoğun bakıma devredilen hastaların tanıları

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
ALL	1 (5,2)	6 (8,7)	0,06
AML	8 (42,1)	38 (55)	
Hodgkin Lenfoma	2 (10,5)	2 (2,9)	
KLL-KML	0 (0,0)	2 (2,9)	
MM	4 (21)	2 (2,9)	
NHL	4 (21)	19 (27,5)	
Toplam	19 (100)	69 (100)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

4.4. Servis Takibi Sırasındaki Bulgular

Hastalar servis yatışları sırasında aldıkları kan ürünü replasmanları açısından araştırıldığında 67 (%76,1) hastanın eritrosit süspansiyonu aldığı görüldü. Hastaların kan transfüzyonu alma yüzdeleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde serviste eritrosit transfüzyonu miktarı ortalanca 2,9 (1-21) ünite bulundu. Mortalite gelişen hastalar ortalanca 3,66 (1-21) ünite eritrosit transfüzyonu alırken, mortalite gelişmeyenler ortalanca 1,77 (1-11) ünite eritrosit transfüzyonu aldı. Eritrosit transfüzyon sayıları ile mortalite değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,028$). Servis yatışı sırasında 65 (%73,9) hasta aferez trombosit süspansiyonu aldı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalanca 4,37 (1-37) ünite saptandı. Mortalite gelişen hastalarda ortalanca 4,71 (1-37) ünite aferez trombosit süspansiyonu alırken, mortalite gelişmeyenler ortalanca 3 (1-14) ünite aferez trombosit süspansiyonu aldı. Aferez trombosit süspansiyonu sayıları ile mortalite değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,470$). Servis yatışları sırasında 37 (%42,0) hasta TDP-kriyopresipitat transfüzyonu aldı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalanca 2,87 (1-34) ünite saptandı. Mortalite gelişen hastalarda ortalanca 2,78 (1-34) ünite TDP/kriyopresipitat transfüzyonu alırken, mortalite gelişmeyenler ortalanca 2,6 (2-28) ünite TDP/kriyopresipitat transfüzyonu aldı. TDP/kriyopresipitat transfüzyon sayıları ile mortalite değerlendirildiğinde

istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,115$). Mortalite ile eritrosit transfüzyon veriliş verilmemesi ($p=0,377$), aferez trombosit süspansiyonu veriliş verilmemesi ($p=0,085$) ve TDP-kriyopresipitat veriliş verilmemesi ($p=1,000$) ile anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalara verilen kan ürünü miktarı Tablo 9'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastalara servis yatışı sırasında verilen kan ürünü transfüzyonu çeşidi

Verilen kan ürünü		Genel n (%)	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Eritrosit	Var	67 (76,1)	13 (19,4)	54 (80,6)	0,377
	Yok	21 (23,9)	6 (28,6)	15 (71,4)	
Aferez Trombosit	Var	65 (73,9)	11 (16,9)	54 (83,1)	0,085
	Yok	23 (28,1)	8 (34,8)	15 (65,2)	
TDP/ Kriyopresipitat	Var	37 (42)	5 (13,5)	32 (86,5)	1,000
	Yok	51 (58)	14 (27,5)	37 (72,5)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Tablo 9. Hastalara servis yatışı sırasında kan ürünü transfüzyonu miktarı

Verilen kan ürünü		Ortanca ünite (Min-Max)	p*
Eritrosit	Mortalite Gelişen	3,66 (1-21)	0,028
	Mortalite Gelişmeyen	1,77 (1-11)	
Aferez Trombosit	Mortalite Gelişen	4,71 (1-37)	0,470
	Mortalite Gelişmeyen	3 (1-14)	
TDP/Kriyopresipitat	Mortalite Gelişen	2,78 (1-34)	0,115
	Mortalite Gelişmeyen	2,6 (2-28)	

Min: minimum değer, Max: maximum değer

*Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda servis yatışı sırasında alınan kültürlerinde üreme olan hasta sayısı 55 (%62,5), üreme olmayan hastaların sayısı 33 (%37,5) bulundu. Tablo 10'da gösterildiği üzere servis yatışı sırasında alınan kültürlerde üreme olup olmaması ile mortalite karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan mortalite ile ilişkili bulundu ($p=0,009$) (Tablo 10).

Tablo 10. Kültürde üreme varlığı ve mortalite

		Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Kültürde Üreme	Var	7 (36,8)	48 (69,6)	0,009
	Yok	12 (63,2)	21(30,4)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların servis yatışı sırasında alınan kültürlerinde üreme saptanan bölgeler değerlendirildiğinde mortalite gelişenlerde balgam kültüründe üreme olan hasta sayısı 10 (%15,2), mortalite gelişmeyenlerde 4 (%22,2) olarak saptandı. Kan kültüründe üreme olanlar değerlendirildiğinde mortalite gelişenlerde kan kültürde üreme olan hasta sayısı 20 (%30,3), mortalite gelişmeyenlerde 1 (%5,6) olarak saptandı. Araştırmaya alınan hastalarda mortalite gelişenlerde birden fazla yerde üreme olan hasta sayısı 15 (%22,7), mortalite gelişmeyenlerde 2 (%11,1) bulundu. Kültür sonuçlarında üreme olmayan hasta sayısının mortalite gelişenlerde 15 (%22,7), mortalite gelişmeyenlerde 11 (%61,1) olduğu görüldü. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde servis yatışı sırasında alınan kültürlerde üreme bölgesi değerlendirilip mortalite ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p=0,01$). Kan, üriner sistem ve birden fazla bölgede üreme saptanması mortalite risk artışı ile ilişkiliydi (Tablo 11).

Tablo 11. Kültür örneklerinde üreme bölgeleri ile mortalite karşılaştırması

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Akciğer	4 (22,2)	10 (15,2)	0,01
Kan	1 (5,6)	20 (30,3)	
Üriner Sistem	0	6 (9,1)	
Birden fazla	2 (11,1)	15 (22,7)	
Yok	11 (61,1)	15 (22,7)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Hastalar servisten yoğun bakıma devir öncesinde sepsis ve febril nötropeni açısından incelendi. Mortalite ile sepsis ($p=0,052$) ve febril nötropeni ile mortalite arasındaki ilişkili incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,684$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların sepsis ve febril nötropeni açısından değerlendirilmesi

		Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Sepsis	Var	3 (6,3)	45 (93,8)	0,052
	Yok	8 (20,0)	32 (80,0)	
Febril Nötropeni	Var	7 (24,1)	22 (75,9)	0,684
	Yok	12 (20,3)	47 (79,7)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Serviste yatış süresi ortanca 19,4 (1-75) gün saptandı. Tablo 13'e görüldüğü üzere servis yatış günü ile mortalite değerlendirildiğinde servis yatışının uzun olması artmış mortalite ile ilişkili bulundu ($p=0,026$).

Tablo 13. Servis yatış süresi (gün) ile mortalite ilişkisi

	Ortanca (Min-Max)	Servis yatış süresi Ortanca (Min-Max)	p*
Mortalite gelişenler	19,4 (1-75)	21,5 (1-75)	0,026
Mortalite gelişmeyenler		9,5 (3-43)	

*Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4.5. Hastaların Yoğun Bakıma Devir Bulguları

Dahiliye YBÜ'ye yatan hasta sayısı 33 (%37,5), Anestezi YBÜ'ye yatan hasta sayısı 35 (%39,7), Dahiliye Birinci Basamak YBÜ'ye yatan hasta sayısı 20 (%22,7) saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların devredildikleri yoğun bakım türü

	Yatan Hasta n (%)
Dahiliye Üçüncü Basamak YBÜ	33 (37,5)
Dahiliye Birinci Basamak YBÜ	20 (22,7)
Anestezi Üçüncü Basamak YBÜ	35 (39,7)

Yoğun bakıma en sık yatış nedenleri 33 hastada solunum yetmezliği (%29), 48 hastada sepsis (%42,1), 13 hastada akut kardiyovasküler olay/aritmi (%11,4), 16 hastada nörolojik nedenler (serebrovasküler olay, intrakraniyel kanama vb) (%14,0), 4 hastada (%3,5) ise diğer nedenler saptandı. Yaşayan hastaların 2'sinde (%10,5) solunum yetmezliği, 5'inde (%26,3) sepsis, 4'ünde (%21,1) nörolojik sebepler, 5'inde (%26,3) akut kardiyovasküler olay mevcuttu. Ölen hastaların 13'ünde (%18,8) solunum yetmezliği, 43'ünde (%62,3) sepsis, 6'sında (%8,7) nörolojik nedenler, 2 neden (%2,9) ve 3 veya daha fazla (%2,9) neden, 1 hastada (%1,4) diğer nedenler mevcuttu. Yoğun bakıma yatış nedeniyle mortalite arasında istatistiksel olarak istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Solunum yetmezliği ve sepsis/septik şok artmış mortalite ile ilişkiliydi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Solunum Yetmezliği	2 (10,5)	13 (18,8)	<0,001
Kardiyovasküler Olaylar	5 (26,3)	2 (2,9)	
Nörolojik Olaylar	4 (21,1)	6 (8,7)	
Sepsis/Septik Şok	5 (26,3)	43 (62,3)	
2 neden	0 (0,0)	2 (2,9)	
3 veya daha fazla neden	0 (0,0)	2 (2,9)	
Diğer	3 (15,8)	1 (1,4)	
Toplam	19 (21,6)	69 (78,4)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Hastaların yoğun bakıma devir sırasındaki vital parametreleri, hesaplanan APACHE-2 ve SOFA skorları Tablo 17’de görülmektedir.

Tablo 17. Hastaların yoğun bakıma devir sırasındaki vital parametreleri, APACHE-2 ve SOFA Skoru değerleri

	Ort±SS	Mortalite Gelişmeyen (Ort±SS)	Mortalite Gelişen (Ort±SS)	p*
Sistolik KB	110,6±26,4	117,6±22,5	109,0±27,2	0,313
Diastolik KB	65,6±16,5	71,8±9,8	64,2±17,4	0,158
Nabız (/dk)	119,5±23,9	112,4±19,5	121,3±24,8	0,142
Ateş (°C)	36,9±0,8	36,8±0,5	36,9±0,9	0,572
SPO₂	91,3±9,01	94,5±3,3	90,6±9,7	0,361
APACHE-2	21,2±8,1	13,4±3,3	23,5± 7,6	<0,001
SOFA	7,7±2,9	4,9±2,0	8,4±2,6	0,001

*Student-t testi kullanıldı.

SPO₂: Oksijen Saturasyonu, KB: Kan basıncı

Yoğun bakım takibi süresince tüm hastaların 68’inde (%77,2) vazopresör ilaç ihtiyacı olurken, yine 65 hasta (%73,8) invaziv MV ihtiyacı gösterdi. Yoğun bakımda hemodiyaliz gereksinimi olan hastalar 8 (%9) bulundu. Yaşayan hastalardan 7’sinin (%10,3) vazopresör tedavi ihtiyacı olurken, yine yaşayan hastalardan 6’sının (%9,7) invaziv MV ihtiyacı oldu. Ölen hastaların 61’inde (%89,7) vazopresör tedavi ihtiyacı saptanmış iken ölen hastaların 59’unda (%90,3) invaziv MV ihtiyacı oldu. Vazopresör tedavi ihtiyacı ($p<0,001$) ve invaziv MV ihtiyacı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Hemodiyalizle ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=1,000$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hematolojik maligniteli hastalarda MV, vazopresör ilaç kullanımı, hemodiyaliz ve mortalite

		Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
MV İhtiyacı	Var	6 (9,7)	59 (90,3)	<0,001
	Yok	13 (50,0)	13 (50)	
Vazopresör Tedavi	Var	7 (10,3)	61 (89,7)	<0,001
	Yok	12 (60,0)	8 (40,0)	
Hemodiyaliz	Var	2 (25,0)	6 (75,0)	1,000
	Yok	17 (21,3)	63 (78,8)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yoğun bakımda yatış günü sayısı ve mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde yoğun bakım yatış günü sayısı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı ve yoğun bakımda kısa süre kalanların mortalite oranı yüksek bulundu (p=0,037) (Tablo 19).

Tablo 19. Yoğun bakım yatış süresi (gün) ile mortalite

	Ortanca (Min-Max)	YBÜ yatış süresi Ortanca (Min-Max)	p*
Mortalite Gelişen	2,93 (1-65)	2,65 (1-65)	0,037
Mortalite Gelişmeyen		4,42 (2-20)	

*Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmamızdaki hastalarda yoğun bakım mortalitesi %78,4, genel mortalite (%87,5) saptandı (Tablo 20). Yoğun bakımdan taburcu olan 19 hastanın 8'inde taburculuk sonrası mortalite geliştiği görüldü. Mortalite gelişen hastaların 2'sinin (%25) ilk 1 aylık sürede öldüğü saptandı.

Tablo 20. Yoğun bakım mortalitesi ve genel mortalite

	Yoğun Bakım Mortalitesi n (%)	Genel Mortalite n (%)
Mortalite Gelişen	69 (78,4)	77 (87,5)
Mortalite Gelişmeyen	19 (21,6)	11 (12,5)
Toplam	88 (100)	88 (100)

Yoğun bakımlara göre mortalite oranları Tablo 21’de görülmektedir. Hastanın devredildiği YBÜ türü istatistiksel olarak mortalite ile ilişkili saptanmıştır ($p=0,02$).

Tablo 21. YBÜ türü ve mortalite

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
Dahiliye Üçüncü Basamak YBÜ	5 (7,1)	28 (25,9)	0,02
Dahiliye Birinci Basamak YBÜ	10 (15,7)	10 (4,3)	
Anestezi Üçüncü Basamak YBÜ	4 (7,6)	31 (37,4)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Çalışmamızda akut lösemi ve diğer tanılara sahip hastalar mortalite açısından karşılaştırıldı. Tablo 21’de görüldüğü gibi akut lösemi tanılı olup mortalite gelişen hasta sayısı 43 (%82,7), mortalite gelişmeyen hasta sayısı 9 (%17,3) saptandı. Diğer malignitelerden mortalite gelişenler 25 (%72,4), hayatta kalanlar 10 (%28,6) saptandı. Akut lösemi tanılı hastaların mortalite yüzdesi daha yüksek olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,212$). (Tablo 21) Çalışmamızda en büyük iki hasta grubunu oluşturan NHL ve AML tanılı hastalar mortalite açısından karşılaştırıldığında mortalite gelişen AML tanılı hasta sayısı 37 (%82,2), gelişmeyen hasta sayısı ise 8 (%17,8), mortalite gelişen NHL tanılı hasta sayısı 25 (%72,4), gelişmeyen hasta sayısı 10 (%28,6) idi. AML tanılı hastalarda diğerlerine ve NHL’ye göre daha fazla mortalite gelişmesine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,968$) (Tablo 22).

Tablo 21. Akut lösemi (ALL, AML) ve diğer malignitelerin (KML, KLL, MM, NHL, HL) mortalite açısından karşılaştırılması

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
AML ve ALL	9 (17)	44 (83)	0,196
KML, KLL, MM, NHL, HL	10 (28,6)	25 (71,4)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

Tablo 22. AML ve NHL tanılı hastaların mortalite açısından karşılaştırılması

	Mortalite Gelişmeyen n (%)	Mortalite Gelişen n (%)	p*
AML	8 (17,4)	38 (82,6)	1
NHL	4 (17,4)	19 (82,6)	

*Ki-kare exact testi kullanıldı.

4.6. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Çalışmamıza dahil edilen hastaların servis yatışı sırasında bakılan Hb düzeyi ortanca 8,9 g/dL (4,6-14,7) iken mortalite gelişenlerde 8,6 g/dL (4,6-14,7), mortalite gelişmeyenlerde 9,9 g/dL (6,4-14,7) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,123$). Yoğun bakım devri sırasında bakılan Hb düzeyi ortanca 8,5 g/dL (5,1-17,7), mortalite gelişenlerde 8,4 g/dL (5,1-17,7) ve mortalite gelişmeyenlerde 9,3 g/dL (6,7-14,8) saptandı. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,061$).

İncelenen hastaların servis yatışı sırasında bakılan Hct düzeyi ortanca %27,9 (13,6-44,8) iken mortalite gelişenlerde %26,1 (13,8-43,2), mortalite gelişmeyenlerde %30,4 (19,3-44,8) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,054$). Yoğun bakım yatışı sırasında bakılan Hct düzeyi ortanca %25,2 (14,8-43,7) iken mortalite gelişenlerde %25 (14,8-41,3), mortalite gelişmeyenlerde %28 (19,9-43,7) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,038$).

Çalışmamızdaki hastaların servis yatışı sırasında bakılan trombosit düzeyi ortalanca 62 000/ μ L (3 000-165 000) iken mortalite gelişenlerde 57000/ μ L (3 000-165 000), mortalite gelişmeyenlerde 112 000/ μ L (13 000-316 000) olup mortalite gelişenlerde trombosit sayısı daha düşük olmakla birlikte, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$). Yoğun bakım yatışı sırasında bakılan trombosit düzeyi ortalanca 29 500/ μ L (3 000-414 000) iken mortalite gelişenlerde 22 000/ μ L (3 000-414 000), mortalite gelişmeyenlerde 49 000/ μ L (27 000-254 000) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hastaların tam kan sayımı sonuçları ve mortalite ile ilişkisi

		Toplam (n=88) (Ortanca ve Min-Max)	Mortalite Gelişmeyen (Ortanca ve Min-Max)	Mortalite Gelişen (Ortanca ve Min- Max)	p*
WBC (10³/μL)	Yatış	6,46 (0,3-307,1)	6,7 (1,1-140,5)	6,4 (0,3-307,1)	0,408
	Devir	2,4 (0,02-140)	5,34 (0,08-78,9)	1,4 (0,02-140)	0,328
Hb (g/dL)	Yatış	8,9 (4,6-14,7)	9,9 (6,4-14,7)	8,6 (4,6-14,7)	0,123
	Devir	8,5 (5,1-17,7)	9,3 (6,7-14,8)	8,4 (5,1-17,7)	0,061
Hct (%)	Yatış	27,9 (13,6-44,8)	30,4 (19,3-44,8)	26,1 (13,8-43,2)	0,054
	Devir	25,2 (14,8-43,7)	28 (19,9-43,7)	25 (14,8-41,3)	0,038
Trombosit (10³/μL)	Yatış	62 (3-165)	112 (13-316)	57 (3-165)	0,05
	Devir	29,5 (3-414)	49 (27-254)	22 (3-414)	<0,001
Nötrofil (10³/μL)	Yatış	3,1 (0-33,8) ^a	3,8 (0,6-33,8)	2,9 (0,24-4)	0,263
	Devir	3 (0-72,8)	3,5 (0-72,8)	1,5 (0-67,5)	0,538

*Mann-Whitney U testi kullanıldı.

n sayıları harflerle gösterilmiştir.(a=60)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların servis yatışı sırasında bakılan kreatinin düzeyi ortalanca 0,8 mg/dL (0,2-7,7) iken mortalite gelişenlerde 0,8 mg/dL (0,2-3,4), mortalite gelişmeyenlerde 0,6 mg/dL (0,2-7,7) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$). Yoğun bakım devri sırasında

bakılan kreatinin düzeyi ortanca 1,08 mg/dL (0,3-8,12) iken mortalite gelişenlerde 1,2 mg/dL (0,3-5,7), mortalite gelişmeyenlerde 0,6 mg/dL (0,3-8,1) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,023$).

Çalışma grubumuzdaki hastaların servis yatışı sırasında bakılan albumin düzeyi ortanca 3,3 mg/dL (1,8-5,4) iken mortalite gelişenlerde 3,2 mg/dL (1,8-5,4), mortalite gelişmeyenlerde 3,4 mg/dL (1,8-4,2) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,264$). Yoğun bakım devri sırasında bakılan albumin düzeyi ortanca 2,4 mg/dL (1,5-8,1) iken mortalite gelişenlerde 2,3 mg/dL (1,5-8,1), mortalite gelişmeyenlerde 2,9 mg/dL (1,7-4,8) olup mortalite gelişenlerde albumin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$).

İncelediğimiz hastaların servis yatışı sırasında bakılan bilirubin düzeyi ortanca 0,7 U/L (0,2-9,7) iken mortalite gelişenlerde 0,8 U/L (0,2-9,7), mortalite gelişmeyenlerde 0,6 U/L (0,2-3,6) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Yoğun bakım devri sırasında bakılan bilirubin düzeyi ortanca 1,1 U/L (0,2-20,7) iken mortalite gelişenlerde 1,5 U/L (0,4-20,7), mortalite gelişmeyenlerde 0,7 U/L (0,2-6,9) olup mortalite gelişenlerde bilirubin düzeyi daha yüksek bulundu. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların servis yatışı sırasında bakılan CRP düzeyi ortanca 7,4 mg/L (0,1-45,4) iken mortalite gelişenlerde 7,8 mg/L (0,1-45), mortalite gelişmeyenlerde 2,5 mg/L (0,2-23,7) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,061$). Yoğun bakım devri sırasında bakılan CRP düzeyi ortanca 18,1 mg/L (0,8-47,1) iken mortalite gelişenlerde 19,9 mg/L (0,8-47,1), mortalite gelişmeyenlerde 11,2 mg/L (0,9-37,3) olup hayatını kaybeden hastalarda CRP düzeyi daha yüksek bulundu, bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$).

Çalışma grubu içindeki hastaların servis yatışı sırasında bakılan prokalsitonin düzeyi ortanca 0,3 ng/mL (0,01-15) iken mortalite gelişenlerde 0,39 ng/mL (0,03-15), mortalite gelişmeyenlerde 0,13 ng/mL (0,01-4,3) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$). Yoğun bakım devri sırasında bakılan prokalsitonin düzeyi ortanca 2,7 ng/mL (0,01-258) iken

mortalite gelişenlerde 2,7 ng/mL (0,2-258), mortalite gelişmeyenlerde 2,3 ng/mL (0,01-100) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,118) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların biyokimyasal değerleri değerleri ile mortalite ilişkisi

		Toplam (n=88) (Ortanca ve Min-Max)	Mortalite Gelişmeyen (Ortanca ve Min-Max)	Mortalite Gelişen (Ortanca ve Min-Max)	p*
BUN (mg/dL)	Yatış	18,3 (4,2-105) ^a	15,4 (4,2-46,3)	18,5 (7,5-105)	0,156
	Devir	37,8 (0,9-118,7)	3,6 (5,1-108)	39,8 (0,9-118)	0,128
Kreatinin (mg/dL)	Yatış	0,8 (0,2-7,7)	0,6 (0,2-7,7)	0,8 (0,2-3,4)	0,063
	Devir	1,08 (0,3-8,1)	0,6 (0,3-8,1)	1,2 (0,3-5,7)	0,026
AST (U/L)	Yatış	28 (5-513)	31 (11-250)	27,7 (5-513)	0,459
	Devir	39,6 (7-605)	50 (14-196)	38,6 (7-605)	0,420
ALT (U/L)	Yatış	20,8 (4-604)	23,1 (7-171)	20,6 (4-604)	0,608
	Devir	24 (4-391)	34,3 (8-176)	22,3 (4-391)	0,308
Bilirubin (U/L)	Yatış	0,7 (0,2-9,7) ^b	0,6 (0,2-3,6)	0,8 (0,2-9,7)	0,01
	Devir	1,1 (0,2-20,7)	0,7 (0,2-6,9)	1,5 (0,4-20,7)	0,001
Ürik asit (mg/dL)	Yatış	5,4 (1,4-28,3) ^c	5,4 (2,7-14)	5,4 (1,4-28,3)	0,573
	Devir	4,8 (1-21,7)	4,6 (1,6-10)	4,8 (1-21,7)	0,488
Albumin (g/dL)	Yatış	3,3 (1,8-5,4)	3,4 (1,8-4,2)	3,2 (1,8-5,4)	0,264
	Devir	2,4 (1,5-8,1)	2,9 (1,7-4,8)	2,3 (1,5-8,1)	0,008
CRP (mg/dL)	Yatış	7,4 (0,1-45,4) ^d	2,5 (0,2-23,7)	7,8 (0,1-45)	0,061
	Devir	18,1 (0,8-47,1)	11,2 (0,9-37,3)	19,9 (0,8-47,1)	0,021
Prokalsitonin (ng/mL)	Yatış	0,3 (0,01-15) ^e	0,13 (0,01-4,3)	0,39 (0,03-15)	0,043
	Devir	2,7 (0,01-258)	2,3 (0,01-100)	2,7 (0,2-258)	0,118
LDH (U/L)	Yatış	429 (116-4416) ^f	434 (132-2694)	424 (116-4416)	0,457
	Devir	478,5 (1,8-7286)	399 (114-7286)	508 (1,8-4257)	0,956
APTT	Yatış	28,3 (17,7-38,2) ^g	27,9 (20,4-33,5)	28,5 (17,7-38,2)	0,458
	Devir	31,8 (16,6-70,8)	30,9 (16,6-50,2)	32,3 (16,6-70,8)	0,11
INR	Yatış	1,2 (0,9-2,2) ^h	1,1 (0,9-2,2)	1,2 (0,9-2,2)	0,246
	Devir	1,4 (0,9-11,3)	1,3 (0,9-2)	1,5 (0,9-11,3)	0,089
Fibrinojen (mg/dL)	Yatış	398,3 (19-1025) ^j	395 (19-869)	399 (71-1025)	0,305
	Devir	345 (57-832)	357,5 (66-767)	345 (57-832)	0,629

a=49, b=80, c=87, d=84, f=63, g=86, h=86, j=78

*Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların servis yatışı sırasında bakılan pH düzeyi ortalca 7,45 (7,3-7,58) iken mortalite gelişenlerde 7,45 (7,3-7,58), mortalite gelişmeyenlerde 7,43 (7,35-7,5) olup bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,010$). Yoğun bakım deviri sırasında bakılan pH düzeyi ortalca 7,45 (6,96-7,84) iken mortalite gelişenlerde 7,45 (7,3-7,58), mortalite gelişmeyenlerde 7,49 (7,26-7,55) olup mortalite gelişen hastalarda pH değeri daha düşük olup bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$). (Tablo 25)

Tablo 25. Kan gazı değerleri ile mortalite ilişkisi

		Toplam (n=88) (Ortanca ve Min-Max)	Mortalite Gelişmeyen (Ortanca ve Min-Max)	Mortalite Gelişen (Ortanca ve Min-Max)	p*
pH	Yatış	7,45 (7,3-7,58)	7,43 (7,35-7,5)	7,45 (7,3-7,58)	0,01
	Devir	7,45 (6,96-7,84)	7,49 (7,26-7,55)	7,44 (6,96-7,84)	0,001
Laktat (mmol/L)	Yatış	1,7 (0,6-5,7) ^a	2 (0,6-3,4)	1,6 (0,6-5,7)	0,293
	Devir	3,1 (0,5-24)	2,3 (0,5-7,3)	3,3 (0,7-24)	0,085

^a=44

*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Hematolojik maligniteli hastaların yoğun bakım mortalitesini belirleyen univaryant (bağımlı) risk faktörleri olarak; APACHE-2 ve SOFA skoru, MV ve vazopresör ilaç ihtiyacı, yoğun bakıma yatış endikasyonu, serviste yatışı sırasında alınan kültür örneklerinde üreme olması, kültür üremesinin olduğu bölge, yoğun bakım yatış gününün az, servis yatış gününün ise fazla olması olarak bulundu. Ayrıca laboratuvar değerlerinden servise yatışı sırasında değerlendirilen bilirubin, prokalsitonin, pH, trombosit değerleri; yoğun bakıma devir sırasında ise Hct, trombosit, albumin, pH, kreatinin, bilirubin ve CRP mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili olarak saptandı.

Anlamlı bulunan değerler olan APACHE-2, SOFA, MV ve vazopresör ilaç ihtiyacı, yatış nedeni, kültürde üreme ve enfeksiyon odağı değerlendirildiğinde multivaryant (bağımsız) risk faktörü SOFA [OR 1,74 (%95 CI 1,04-2,91) $p=0,001$] olarak saptandı.

5. TARTIŞMA

YBÜ morbidite ve mortalitesi hematolojik malignitesi olan hastalar için önemli bir konu olarak görülmektedir, bu konudaki çalışmalar mortalite oranlarındaki iyileşmeyi ortaya koymaktadır (2). Hematolojik malignite ile YBÜ'ye kabul edilen hastalarda mortalitenin öngördürücüleri iyi tanımlanmış olsa da bu hasta grubunda servis yatışı ve takibi sırasındaki değişkenlerin yoğun bakım mortalitesine etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda servis yatışı sırasında klinik kötüleşme sonrası yoğun bakıma kabul edilen hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalitesi %78,4, genel mortalite %87,5, yoğun bakıma en sık kabul edilen hematolojik malignite alt tipi AML, yoğun bakıma en sık geliş sebebi ise sepsis/septik şok olarak bulundu. Mortaliteyi etkileyen bağımsız (multivaryant) risk faktörü SOFA skoru olarak saptandı. Ayrıca servis yatışı sırasında fazla sayıda eritrosit transfüzyonu ihtiyacı, bakteriyolojik üreme varlığı ve yeri, serviste yatış gününün fazla olması mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, yaş, BKİ, altta yatan malignite türü ve febril nötropeni ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Vijenthira ve ark. tarafından 2009-2015 yılları arasında Kanada'da yapılan retrospektif kohort çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım yatışının belirleyici faktörleri incelenmiştir. 179'u (%22) YBÜ'ye devredilen 820 hematolojik maligniteli hastanın incelendiği bu çalışmada servis yatışı sırasında YBÜ'ye yatış için önemli bulunan faktörler; küratif amaçlı olmayan kemoterapi, Plt $50 \times 10^9/L$ 'den az olması, akut lösemi tanısı, düşük albümin, yükselmiş LDH olarak bulunmuştur (94).

Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalitesini araştırmak amacıyla yapılan birçok çalışmada APACHE-2 ve SOFA skoru, MV ve vazopresör ilaç ihtiyacı değerlendirilmiştir. Yeo ve ark.'nın 2009-2011 yılları arasında Güney Kore'de 227 hematolojik maligniteye sahip hastada, yoğun bakım mortalitesini araştırdıkları çalışmada yoğun bakımdaki mortalite oranı %84,1, hastane içi mortalite oranı %89,9 bulunmuştur. Bu çalışmada akut lösemi, nötropeni, kardiyak disfonksiyon varlığı, invaziv MV ihtiyacı,

vazopresör ilaç kullanımı, trombosit sayısı, AST, pH ve APACHE-2 skoru mortalite açısından anlamlı bulunmuştur. Multivaryant analizde MV ihtiyacı, vazopresör ilaç ihtiyacı, hastanın akut lösemi tanılı olması ve APACHE-2 skoru bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (52).

Medic ve ark.'nın 2011 ve 2013 yılları arasında, Hırvatistan'da 170 hematolojik maligniteli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yoğun bakım mortalitesi ve bunu etkileyen faktörler araştırılmış ve mortalite oranı %53,5 olarak bulunmuştur. Yoğun bakıma devir nedeni, hastada nötropeni olması, MV ihtiyacı, vazopresör ilaç ihtiyacı, yoğun bakıma kabul sırasında APACHE-2 ve SOFA skorunun yüksek olması mortalite açısından anlamlı olarak bulunmuş, MV ve vazopresör ilaç ihtiyacı bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada APACHE-2 ve SOFA skoru bağımsız risk faktörü olarak saptanmamıştır (10).

Bird ve ark. tarafından Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada 5 yıl boyunca YBÜ'ye kabul edilen 199 hematolojik maligniteli hasta, prognoz ve mortaliteyi etkileyen faktörler açısından araştırılmıştır. YBÜ mortalitesi ve hastane içi ölüm oranını sırayla %37 ve %45,7 olarak bildirilmiştir. Univaryant analizde yoğun bakıma kabul gününden önce 6 günden fazla hastanede olmak, renal replasman tedavisi, invaziv MV ihtiyacı, vazopresör ilaç kullanımı, ikiden fazla organ yetmezliği olması, düşük trombosit sayısı, bilirubin yüksekliği ve APACHE-2 skoru mortalite ile ilişkili bağımlı risk faktörleri olarak bulunmuştur. MV ihtiyacı ve ikiden fazla organ yetmezliği olması ise bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızla benzer biçimde APACHE-2'nin bağımsız risk faktörü olmadığı görülmüştür (58).

Aygencel ve ark.'nın 2009-2011 yılları arasında Türkiye'de solid tümörlü ve hematolojik maligniteli toplam 162 hastada yaptıkları çalışmada, APACHE-2 ve SOFA skoru her iki grupta da mortalite ile bağımsız ilişkili bulunmuştur (95). Benzer şekilde çalışmamızda da invaziv MV ihtiyacı, vazopresör kullanımı, trombosit sayısı ve pH mortalite için risk faktörü olarak bulundu. Yeo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama APACHE-2 skoru yaşayanlarda $13,0 \pm 1,1$, ölenlerde ise $20,6 \pm 0,5$ olarak bulunmuştur (52). Çalışmamızda yaşayan hastalarda ortalama APACHE-2 skoru $13,4 \pm 3,3$ iken

ölen hastalarda ortalama APACHE-2 skoru $23,5 \pm 7,6$ saptandı. İki çalışma karşılaştırıldığında, çalışmamızda APACHE-2 skorunun hayatta kalanlarda ve ölenlerde daha yüksek olduğu bulundu. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ve APACHE-2 skorunun yükselmesi yoğun bakım mortalitesi açısından risk faktörü olarak saptandı. Ayrıca bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer olarak mekanik ventilatör ve vazopresör ilaç ihtiyacı mortalite ile anlamlı olarak ilişkilendirildi.

Irie ve ark.'nın 2009-2016 arasında, Japonya'da, yoğun bakıma kabul edilen 169 hematolojik maligniteli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, yoğun bakım mortalitesi %33,7 saptanmıştır. İnvaziv MV, SOFA ve APACHE-2 skoru ve hastanın hangi maligniteye sahip olduğu, YBÜ mortalitesi ile ilişkili faktörler olarak tespit edilmiştir. Ayrıca yoğun bakıma kabulde bilirubin ve kreatinin yüksekliği ile trombosit sayısının düşük olması, mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili olan laboratuvar değerleri olarak bulunmuştur. 180 günlük mortalite değerlendirildiğinde SOFA skoru yüksekliğinin artan mortaliteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların ortalama SOFA skoru 9 (7–12) yaşayanlarda ortalama SOFA skoru 8 (5–11), ölenlerde ise 11 (9–14) olarak bulunmuştur. Logistik regresyon analizi ile invaziv MV ihtiyacı ve SOFA skoru bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (9). Buna karşın Oğul ve ark.'nın 2012-2014 yılları arasında yoğun bakıma kabul edilen solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalitesini araştıran çalışmasında APACHE II ve SOFA skorlama sisteminin taburculuk sonrası hastaların mortalite tayininde kullanılmadığı belirlenmiştir (96).

Greenberg ve ark. tarafından 2017'de hematolojik maligniteli hastalar üzerinde yapılan çalışmada tekrarlayan/progresif bir hematolojik malignite bulunması ve YBÜ'ye kabul edilmeden önce hastanede daha fazla gün kalmış olmak mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar APACHE-2, SOFA ve modifiye SOFA (SOFA-HM) açısından değerlendirilmiştir. SOFA-HM'de "en son enfeksiyondan bu yana geçen gün" bir değişken olarak ele alınmıştır. 90 gün içinde enfeksiyon olmaması için 0 puan, YBÜ'ye girişten 31-90 gün önce enfeksiyon için 2 puan ve YBÜ'ye yatıştan 30 gün önce enfeksiyon için 4 puan SOFA'ya ek olarak puanlanmıştır. SOFA-HM, SOFA ve APACHE-2

yoğun bakım mortalitesi ile ilişkili saptanmıştır. Ölen hastaların invaziv MV ve vazopresör tedaviye ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. (97). Çalışmamızda da diğer çalışmalar ile benzer olarak SOFA skoru artışı mortalite ile ilişkili bağımsız risk faktörü olarak saptanmış olmakla birlikte çalışmamızda SOFA-HM skorunu değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastanın primer hematolojik malignite türü ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeninin toplam hasta sayısı ve malignite alt gruplarında bulunan hasta sayısının fazla bulunmamasının olabileceği düşünülmüştür.

Mortaliteyi belirlemede APACHE-2 ve SOFA gibi skarlama sistemlerinin faydasının değişken olduğu görülmektedir. Hem APACHE-2 hem de SOFA skorları solunum ve dolaşım parametrelerini içeren birçok değişkenden oluşmaktadır; multivaryant analizde solunum ve dolaşım sistemi parametreleri kullanıldığından bu skorların bağımsız tahminler olmadığı görülmektedir. Ayrıca literatürdeki çalışmalarda APACHE-2 ve SOFA skorları yoğun bakım yatışı sonrasında ölçülen değerlere dayanmaktadır. Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak APACHE-2 ve SOFA skoru hastanın yoğun bakıma devrinin hemen öncesinde ölçülen vital bulguları ile son klinik ve laboratuvar bulgularına dayanmaktadır. Birçok çalışmada yoğun bakım mortalitesini belirlemede APACHE-2 ve SOFA skarlama sistemlerinin başarılı olduğu bulunmuş olup buna karşın hastaların uzun süreli mortalitesini değerlendirmede APACHE-2'nin yeterli olmadığı belirtilmiştir (9). Çalışmamızda hastalar yoğun bakıma devir kararı verildiği sırada hesaplanan APACHE-2 ve SOFA skorunun mortaliteyi tahmin etme açısından anlamlı olduğu görülmüştür. Fakat hasta sayısının fazla olmaması nedeniyle uzun süreli mortalite değerlendirilememiştir.

Literatür yoğun bakım mortalite oranları açısından incelendiğinde her çalışmada farklı sonuçlar bulunduğu görülmektedir. Farklı sonuçlar, vakaların kabul edilme nedenleri dağılımının, yoğun bakıma kabul edilme kriterlerinin, yoğun bakıma devredilen hastaların primer hastalığının ve çalışmaya dahil edilen hasta sayısının farklı olması, gelişen komplikasyonların tedavisindeki farklılık ve bazı yoğun bakımların hematoloji ve onkoloji hastalarına özel

olması, bazılarının ise tüm hastalar için ortak olmasından kaynaklanabilir. Bizim çalışmamızda hastanemizde biri birinci diğer ikisi üçüncü basamak olan YBÜ'de yatan hastalar değerlendirilmekle birlikte, bu yoğun bakımlar hematoloji ve onkoloji hastalarına özel yoğun bakımlar değildi. Bu YBÜ'lerin mortalite ile ilişkileri araştırıldığında birinci basamak yoğun bakıma devir azalmış mortalite ile ilişkilendirildi. Bunun nedeninin bu yoğun bakıma hemodinamik açıdan daha stabil, organ yetmezliği sayısı veya ciddiyeti daha az olan ve MV ihtiyacı olmayan hastaların kabul edilmesinin olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda akut solunum yetmezliği, sepsis/septik şoktan sonra ikinci en sık yoğun bakım yatış nedeni olmuştur. Bu durum, hematolojik maligniteye sahip hastalarda verilen tedavilere veya hastalığa bağlı immunsupresyona sekonder fırsatçı enfeksiyon, ARDS, hastanın altta yatan başka bir akciğer hastalığı olması, pulmoner emboli ve hematolojik malignitenin pulmoner tutulumu gibi nedenlerle sık gelişebilmektedir (98). Bu durumlar invaziv MV ihtiyacının da artmasına neden olabilmektedir. Barotravma, oksijen toksisitesi, hemodinamik bozukluklar, ventilatör kaynaklı akciğer hasarı ve pnömoni, tümörün lokal, sistemik etkileri ve altta yatan akut solunum yetmezliğinin nedeni, MV ile ilişkili daha yüksek mortalite oluşmasına yol açabilmektedir (99, 100). Çalışmamızda da invaziv MV ihtiyacı mortalite için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Yoğun bakıma yatışta sepsis/septik şok ve akut solunum yetmezliği hemodinamik dengesizliğe neden olabilmektedir. Hemodinamik dengesizlik ve sepsis, vazopresör ilaçlara ihtiyacı artırabilir. Solunum yetmezliği ve hemodinamik dengesizliği olan hastaların organ yetmezliği (SOFA) skorları da yüksektir (101, 102). Bu, vazopresör ilaç kullanımının mortalite üzerine etkisini açıklamaktadır. Yukarıda sözü edilen çalışmalara da bakıldığında hematolojik maligniteleri olan hastalarda mortaliteyi öngörmede solunumsal ve hemodinamik durumun önemi açıktır (5, 9, 10, 52, 54).

Vijenthira ve ark. tarafından yapılan çalışmada altta yatan akut lösemi YBÜ devri için risk faktörü olarak bulunmuştur (94). Medic ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise altta yatan hematolojik malignite ve yoğun bakım

mortalitesi karşılaştırıldığında çalışmaya dahil edilen 170 hastanın 71'i (%41,8) akut lösemi, 16'sı (%9,4) kronik lösemi, 53'ü (%31,2) agresif lenfoma, 1'i (%0,6) indolen lenfoma, 23'ü (%13,5) MM, 6'sı (%3,5) diğer hematolojik malignite olarak bulunmuştur. Hastaların çoğunun tanısı akut lösemi ve agresif lenfoma olarak saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda ise 88 hastanın 46'sı AML (%52,2), 7'si (%8) ALL, 2'si (%2,3) kronik lösemi, 6'sı (%6,8) MM, 23'ü (%26,1) NHL, 4'ü (%4,5) HL'dır. Medic ve ark.'nın çalışmasında yoğun bakıma devrolan hastaların tanı oranları ve malignite gruplamaları farklı bulunmuş olup tanılar ve mortalite açısından anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yeo ve ark. ise çalışmalarında AML tanısının hematolojik maligniteli hastaların yoğun bakım mortalitesi için bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemiştir. Ayrıca yoğun bakıma devir nedeni, hastanın MV ve vazopresör tedavi ihtiyacının olması, mortalite ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir (52). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hematolojik malignite tanısı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Ñamendys-Silva ve ark.'nın Meksika'da 2008-2011 yılları arasında YBÜ'ye kabul edilen hematolojik maligniteli 102 hastada yaptığı prospektif kohort çalışmada, yoğun bakım mortalitesi araştırılmış, altta yatan löseminin mortalite ile ilişkili olmadığı bulunmuştur ($p=0,055$) (103). İrie ve ark.'nın yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak hastaların büyük bölümünün AML ve lenfoma tanılı hastalardan oluştuğu görülmektedir. Fakat bu çalışmada NHL ve HL ayrımı yapılmamış, malign lenfoma tanısı yüksek sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (9). Massion ve ark.'nın 2002'de, hematolojik malignitenin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkili olup olmadığını araştırdıkları retrospektif çalışmasında hematolojik malignitenin prognozu ile YBÜ veya hastane mortalitesi arasında ilişki bulunmadığı ve 6 aylık mortalite açısından daha kötü prognozlu olanların AML ve NHL olduğu gösterilmiştir. Yine, kısa süreli prognozun hematolojik malignitenin prognozu ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada transplant durumunun, mantar enfeksiyonunun ve çoklu organ yetmezliğinin hastane mortalitesini en iyi tahmin eden faktörler olduğu bulunmuştur (104). Çalışmamızda akut lösemiler (AML, ALL) ve diğer maligniteler (NHL, HL, MM, KML, KLL)

mortalite açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ayrıca çalışma grubunda en büyük kısmı oluşturan NHL ve AML tanılı hastalar mortalite açısından karşılaştırıldığında; AML tanılı hastalarda daha fazla mortalite gelişmesine rağmen arada anlamlı bir fark gösterilememiştir. Hastalığa bağlı mortalite değerlendirildiğinde, genel olarak akut lösemilerin prognozunu lenfoma ve MM'den daha kötü olduğu bilinmektedir. Fakat her zaman altta yatan malignite prognozu belirleyememektedir. Gerek lösemi gerek lenfoma ve diğer malignitelere sahip hastalar hastalığın doğası gereği veya verilen kemoterapiden dolayı genellikle immunsuprese hastalardır. Servis veya yoğun bakımda yatışları enfeksiyon riskini beraberinde getirmekte, dahası hızlı şekilde sepsis/septik şok gelişebilmektedir. Ayrıca yoğun kemoterapiler ilaç ilişkili yan etki, komplikasyon ve immunsupresyona yatkınlık sağlayabilmektedir. Bu da tüm immunsuprese hastaları benzer şekilde etkileyebilmekte ve mortalite farkını yok edebilmektedir (104).

Yoğun bakıma devrolan hastalar komorbiditeleri açısından incelendiğinde, Vijenthira ve ark. tarafından yapılan çalışmada Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) puanının yüksek olması hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım devri açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (94). Azoulay ve ark. tarafından 2013'te yapılan Fransa ve Belçika merkezli, prospektif, hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalitesinin incelendiği çalışmada; yoğun bakıma kabul edilen hastalarda CKİ ve hastanın performans durumu değerlendirilmiştir, yüksek CKİ ve düşük performans durumu artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (54). Benitez ve ark.'nın 2014-2015 yılları arasında Küba'da, onkolojik hastalara özel YBÜ'de yaptıkları çalışmada, yoğun bakıma kabul edilen, 522 solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hasta değerlendirilmiştir. YBÜ'ye kabul edilen onkoloji hastalarının CKİ puanı incelenmiştir. Bu çalışmada da CKİ ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (5). CKİ değişkenleri içinde hastanın lösemi, lenfoma ve solid tümöre sahip olması da bulunmaktadır (105). Aygencel ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların sahip oldukları komorbiditeler alt grupları ile incelenmiş ve hastaların altta yatan

hastalıklarının KOAH, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık olması ayrı ayrı değerlendirildiğinde hem hematolojik malignitelere hem de solid tümörlerde mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır (95). Çalışmamızda hastaların servise yatış öncesinde mevcut komorbiditeleri incelenmiştir. CKİ ile değerlendirilmemiş, komorbiditelerin çeşit ve sayısı araştırılmıştır. Bu komorbiditelere hastanın primer malignitesi eklenmemiştir. Bir adet komorbiditesi olan hasta sayısı 38 (%43,2), ikiden fazla komorbiditeye sahip hasta sayısı 7 (%8), olmayanların sayısı ise 43 (%48,8), olarak saptanmış olup bu üç kategori karşılaştırıldığında mortaliteyle komorbidite varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Birçok çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakıma yatış endikasyonu ile mortalite ilişkisi incelenmiştir. Yeo ve ark.'nın yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakıma yatış endikasyonları değerlendirilmiş; solunum yetmezliği, sepsis/septik şok, kardiyak disfonksiyon ve nörolojik hastalıklar yoğun bakım yatışlarının nedeni olarak bulunmuştur. Hastalarda solunum yetmezliği, sepsis/septik ve nörolojik hastalıklar olması mortalite ile ilişkili bulunmamış, kardiyojenik disfonksiyon varlığında diğer yoğun bakım yatışı nedenlerine göre daha az oranda mortalite görüldüğü birleştirilmiştir (52). Çalışmamızda da kardiyojenik nedenlerin sepsis/septik şok ve akut solunum yetmezliğinden daha az oranda mortaliteye neden olduğu görülmüştür. Irie ve ark. tarafından yapılan çalışmada da yoğun bakıma yatış endikasyonları ile malignite ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri; solunum yetmezliği, sepsis, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, nörolojik hastalıklar ve diğerleri şeklinde sınıflandırılmış, en sık yatış nedenleri solunum yetmezliği ve sepsis olarak saptanmış ve lojistik regresyon analizi ile 180 günlük mortalite ve sepsis arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tüm yatış nedenleri ile mortalite araştırıldığında, yine, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (9).

Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalitesi ile yoğun bakıma yatış endikasyonu ilişkisini araştıran bir diğer çalışmada, Medic ve ark. hastaların en sık yatış nedenlerini şok ve solunum yetmezliği olarak

bulmakla birlikte böbrek yetmezliğini, bilinç bozukluğunu ve monitörize izlem gerekliliğini diğer nedenler olarak saptamışlardır. Hastaların yaklaşık %84'ü yoğun bakıma solunum yetmezliği ve şok ile kabul edilmiş, bu nedenler mortalite ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (10). Namendys-Silva ve ark. çalışmalarında sepsis varlığı ile yoğun bakım mortalitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmamıştır (103). Yine Aygencel ve ark.'nın çalışmasında yoğun bakım yatış endikasyonu olarak en sık nedenler sepsis/septik şok ve solunum yetmezliği olarak saptanmıştır. Çalışmadaki 58 hematolojik maligniteli hasta ayrı olarak değerlendirildiğinde yoğun bakım mortalitesi %57 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada; hastalığın remisyonda olmaması, APACHE II skoru, hastanın yoğun bakımda kaldığı süre içinde sepsis/septik şokta olması ve vazopresör tedavi ihtiyacı hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalitesi için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (95).

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yoğun bakım yatış nedenleri; solunum yetmezliği, sepsis/septik şok, kardiyak nedenler (kardiyak yetmezlik, akut koroner olay, aritmiler), nörolojik nedenler (serebrovasküler kanama ve emboli vb.), 2 ve 3 nedene sahip olanlar ve diğer nedenler, şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastaların 33'ünde (%29) solunum yetmezliği, 48'inde (%42,1) sepsis/septik şok saptanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda sepsis/septik şok sıklığının solunum yetmezliğine göre daha fazla olduğu görülmüştür. Yoğun bakım mortalitesi ile yatış nedenleri karşılaştırıldığında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Solunum yetmezliği ve sepsis/septik şokun mortalitede artışla birlikte olduğu görülmüştür. Yalnızca sepsis ve yoğun bakım mortalitesi karşılaştırıldığında ise anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p=0,052$). Yoğun bakıma yatış nedenleri sıklığının diğer çalışmalardan farklı olmasının nedeni çalışmamızın retrospektif olması, yatış nedenlerinin hasta kayıtlarından elde edilmesi ve hastalarda birden fazla yatış nedeninin bulunması olarak düşünülmüştür.

Şok ve/veya akut solunum yetmezliği ile sonuçlanan ciddi enfeksiyonlar, kanser hastalarında çok sayıda komplikasyona ve malignitenin çeşidine ve evresine bakılmaksızın ölümlere neden olabilir. Malignite tanılı hastalar

sepsis yönetimindeki iyileşmeden fayda görmekle birlikte şiddetli sepsis ve septik şokta önde gelen çalışmalardan dışlanabilmektedir. Sepsis tanısı konulduğunda immunsuprese olan veya olmayan hastaların tamamen benzer şekilde yönetilmesinin doğru olup olmadığı kuşkulu bir konudur (40). Bu durumun açıklığa kavuşması için immunsuprese sepsis/septik şok hastalarında yapılacak çalışma verilerine ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde, serviste yatış süresi ile mortalitenin değerlendirildiği çok fazla çalışma bulunmadığı görülmektedir. Vijenthira ve ark. tarafından yapılan çalışmada servis yatışının uzun olması yoğun bakım devri açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (94). Hematolojik maligniteli hastalarda, kemoterapiler nedeniyle, ayrıca maligniteye ve/veya immunsupresyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle uzun servis ve yoğun bakım yatışı görülebilmektedir. Namendys-Silva ve ark.'nın çalışmasında YBÜ'ye kabul edilmeden önce hematoloji servisinde ortalama kalış süresi 5,5 gün (2-12) saptanmıştır. Hematoloji servisinde hastaların 5 günden fazla kalması ve yoğun bakım mortalitesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yine bahsedilen çalışmada YBÜ'de ortanca kalış süresi 3,5 gün (1-9) olarak bulunmuş olup yoğun bakımda ölen hastaların, hayatta kalanlara göre önemli ölçüde daha kısa kalış süresine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak yoğun bakıma kabul anında nötropeni (nötrofil<1000), vazopresör tedavi ve invaziv MV ihtiyacı ile serum kreatinin düzeyi (>106 µmol/L) yüksekliği belirlenmiştir (103). Benitez ve ark.'nın çalışmasında ise; planlı ve klinik kötüleşme sonrası planlı olmayan yoğun bakım yatışı olan hastalar, yoğun bakım ve serviste yatış günü açısından karşılaştırılmıştır. Genel YBÜ mortalite oranı ve genel hastane mortalite oranı sırasıyla, %10,2 ve %13,0 bulunmuş olup ortanca yoğun bakım ve hastanede kalış süresi sırasıyla 3 ve 9 gün olarak saptanmıştır. Planlanmamış yatışları olan hastalarda YBÜ mortalitesi, yoğun bakımda kalış süresi ve hastane mortalitesi elektif olarak yatırılan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (5).

Merz ve ark.'nın 2008'de yaptığı, hemato-onkoloji hastalarının yoğun bakımdaki mortalitesini araştıran çalışmada MV ve renal replasman tedavisi

ihtiyacı ile, SOFA skorunun yüksek olması, yoğun bakımda uzun kalmayla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada yoğun bakıma kabul edilen malignitesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, malignite tanılı hastaların daha uzun hastane yatışları olduğu görülmüştür (106).

Irie ve ark.'nın yaptıkları çalışmada yoğun bakım yatış süresi ile mortalite karşılaştırılmıştır. Hayatta kalanlarda ortalama süre 5 (3-10), ölenlerde 8 (2-16) gün bulunmuş, yoğun bakım yatış süresi ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (9). Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak mortalite gelişen hastalarda yoğun bakım yatış süresi anlamlı şekilde daha kısaydı. Bunun nedeninin çalışma planlamasında yoğun bakımda bir günün altında kalanların da çalışmaya dahil edilmesi olabileceği düşünülmüştür. Buna karşın servis yatış süresinin uzun olmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Hematolojik maligniteli hastalarda hastalıklarından dolayı çok uzun veya çok kısa yatışlar görülebilmektedir. Uzun yatışların mortaliteyi artırmasının nedeninin, yatış süresi uzadıkça immünsüpresif ve kemoterapi alan hastalarda hastane ilişkili enfeksiyon riskinin ve verilen tedavilere bağlı yan etkilerin artması; ayrıca ilerlemiş hastalığa bağlı yatışların varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bazı çalışmalarda Hb'nin kritik ve sepsis hastalarda oksijen dağılımında çok önemli olması nedeniyle daha yüksek bir transfüzyon eşliğinin faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu, ilk olarak, Rivers ve ark. tarafından 2001'de yapılan, hastaların Hct seviyesini %30'un üzerinde tutmak için eritrosit transfüzyonunun verildiği çalışmada ortaya atılmıştır (107). Daha sonra sepsis hastalarda transfüzyon üzerine başka çalışmalar da yapılmıştır. Maligniteli hastalarda genellikle kronik anemi mevcuttur ve bu sepsiste olumsuz etki oluşturabilir. Hastanede yatış sırasında, eritrosit transfüzyonu yapılmasına da sıkça ihtiyaç duyulmaktadır (108). Hematolojik maligniteli hastalarda serviste yatış sırasında yapılan transfüzyonun çeşidi ve yoğun bakım mortalitesini karşılaştıran çok fazla sayıda çalışma bulunmamaktadır. Miraue ve ark.'nın 1011 hastayı kapsayan, kohort şeklinde tasarlanmış, hematolojik maligniteye sahip, sepsis hastalarda eritrosit transfüzyonunu araştırdıkları çalışmalarında eritrosit transfüzyonları, hematolojik maligniteleri

olan hastalarda şiddetli sepsis veya septik şokta ilk resüsitasyonun bir parçası olarak sıklıkla kullanılmasına rağmen ölüm riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur. Eritrosit transfüzyonu yapılmasının hem hastane içi mortaliteyi hem de yoğun bakım mortalitesini artırdığı görülmüştür (108). Yine aynı çalışmada daha yüksek SOFA skoru ve kan laktat seviyesi, vazopresör ilaç kullanımı, invaziv MV ihtiyacı, renal replasman tedavisi, düşük Hb ve trombosit düzeyi, aferez trombosit transfüzyonu, altta yatan pnomoni gibi durumlar hastanın eritrosit transfüzyon miktarını etkilemiştir. Hastane içi mortaliteyle ilişkili bulunan diğer değişkenler ise kötü performans durumu, SOFA skoru, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu, hastane yatışı ve invaziv aspergillozudur. Kısmi veya tam remisyon ise iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (108). Vijenthira ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da servis yatışı sırasında eritrosit transfüzyonu alan ve servis yatışı sırasında Hb düzeyi daha düşük olan hematolojik maligniteli hastalarda, YBÜ yatış oranı daha yüksek bulunmuştur (94).

Bazı çalışmalara göre yoğun bakım eritrosit transfüzyonunda genel yaklaşım, uygun doku oksijenasyonunu sağlayacak en az sayıda eritrosit transfüzyonunu yapmak şeklindedir. 1999'da Hebert ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kritik hastalarda Hb'i 7 g/dL üzerinde tutmak için kısıtlı bir eritrosit transfüzyonu stratejisi uygulamanın en az Hb'i 10 g/dL üzerinde tutmayı amaçlayan bir transfüzyon stratejisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (akut miyokard enfarktüsü ve stabil olmayan anjinası olan hastalar hariç) (109). Buna karşın bazı çalışmalarda, eritrosit transfüzyonunun septik şokta artmış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirilmektedir (110).

Aygençel ve ark.'nın yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastaların Hb ve trombosit düzeyi solid tümörlü hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ölen hematolojik maligniteli hastalardaki Hb ve trombosit düzeyi yaşayanlara göre istatistiksel olarak daha düşüktür (95). Namendys-Silva ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise Hb'in 10 g/L altında olması mortalite ile ilişkili iken, trombosit değerinin 100 000/µL altında olması, ayrıca eritrosit ve trombosit transfüzyonu gerekliliği de hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (103). Oğul ve ark. çalışmalarında Hb, Hct ve trombosit düzeyi

ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulmamıştır (96). Eritrosit transfüzyonu kan viskozitesinde artışa, mikrodolaşım ve doku oksijenasyonunda paradoksal olarak bozulmaya neden olabilir. Eritrositler kapiller içinde çökebilir, endotel hücreleri ile etkileşime girebilir ve inflamatuvar süreçleri tetikleyebilir (114, 115). Eritrosit transfüzyonu, transfüzyonla tetiklenen immünmodülasyon sonucu hastane kaynaklı enfeksiyon için bir risk faktörü olabilir (115, 116). Çalışmamızda yoğun bakıma devredilen hematolojik maligniteli hastaların serviste eritrosit transfüzyonu alma yüzdesi %76,1, ortalama eritrosit transfüzyon sayısı $4,7 \pm 4,4$ ünite olarak saptandı (hayatta kalanlarda $2,6 \pm 2,8$ ünite, ölenlerde $5,1 \pm 4,5$ ünite). Servise yatış sırasındaki Hb ve Hct düzeyleri mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmazken, trombositin yatış değeri ile yoğun bakım mortalitesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,054$, $p=0,05$). Yoğun bakıma devir sırasındaki Hb düzeyi mortalite ile ilişkili değilken; Hct ve trombosit değerinin düşük olması artmış mortalite ile ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0,061$, $p=0,038$, $p<0,001$). Hct ile mortalite ilişkisinin, yukarıda bahsedilen dokulara oksijen sunumu ile ilgili patolojiler nedeniyle anlamlı saptanmış olabileceği düşünüldü. Trombosit düşüklüğü ise kanama bozukluğuna yol açarak hem aneminin derinleşmesine hem de daha fazla transfüzyon ihtiyacına neden olarak hemodinamik dengeyi kötü etkileyebilir (95). Ayrıca kan sayımındaki değişiklikler hastalığın ilerlemesi veya eşlik eden enfeksiyonlarla ilişkili olabilir. Fakat bu konuda literatürdeki çalışmalarda fikir birliği bulunmamaktadır.

Hematolojik maligniteli hastalar, enfeksiyon ve buna bağlı mortalite açısından en yüksek riske sahip hastalar arasındadır (117). Kanser hastalarında, kanser olmayan hastalara göre yaklaşık 10 kat daha fazla sepsis riski mevcuttur ve sepsis, kanser hastalarında YBÜ'ye yatışların önde gelen nedenlerindendir (118, 119). Benitez ve ark. ile Azoulay ve ark.'nın yaptığı çalışmada sepsis artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (5, 54). Namendys-Silva ve ark. ile İrie ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sepsis ve mortalite istatistiksel olarak ilişkili bulunmamıştır (9, 103). Çalışmamızda hastaların serviste yatışları sırasında sepsis gelişip gelişmediği, alınan kültür

örneklerinde üreme olup olmadığı, üreme saptanan hastalarda üreme olan bölgeler incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar serviste yatışı sırasında alınan kültürlerinde enfeksiyon etkeni saptanması açısından karşılaştırıldığında üreme saptananların yoğun bakım mortalitesinin daha yüksek olduğunu gösterildi. Üreme bölgesi değerlendirildiğinde, üreme bölgesinin yeri ile mortalite de ilişkili olduğu saptandı. Kan kültüründe ve birden fazla kültürde üreme saptanan hastalarda mortalite daha yüksek, solunum sistemi kaynaklı üremelerde ise mortalite daha düşük bulundu. Bunun nedeni uzun süreli serviste yatan bu hastaların özellikle hastane kaynaklı, antibiyotik dirençli enfeksiyonlara immünsüprese dönemde açık hale gelmeleri olabilir. Ancak, sepsis ve febril nötropeni varlığı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,052$, $p=0,684$).

İnflamasyon belirteçleri olan CRP ve prokalsitonin değerlendirildiğinde; Oğul ve ark.'nın yaptığı çalışmada yoğun bakım kabulü sırasında CRP ve prokalsitonin düzeyinin yoğun bakım mortalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (96). Aygencel ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hematolojik maligniteli hastalarda CRP ve prokalsitonin düzeyleri mortalite ile ilişkili bulunmamış, solid tümörlü hastalarda ise CRP ve prokalsitonin düzeyleri hayatta kalan hastalarda daha düşük bulunmuş ve mortalite ile de istatistiksel olarak ilişkili saptanmıştır. Buna karşın lökosit düzeyi hem hematolojik malignite hem de solid tümörlerde mortalite ile ilişkili bulunmamıştır (95). Çalışmamıza dahil edilen hastaların servise yatış ve yoğun bakıma devir CRP değerleri ile yoğun bakım mortalitesi değerlendirildiğinde; yatış CRP değeri mortalite ile ilişkili bulunmazken yoğun bakıma devir sırasında bakılan CRP değerinin yüksek olması mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,061$, $p=0,021$).

Literatürdeki bazı çalışmalarda yoğun bakıma kabul sırasında nötropeni (nötrofil $<1000 \text{ } 10^3/\mu\text{L}$ olması) artmış yoğun bakım mortalitesi açısından anlamlı bulunmuştur (10, 52, 103). İrie ve ark. ise çalışmalarında yoğun bakım devri sırasında hastalarda nötropeni olması ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır (9). Bizim çalışmamızda da mortalite gelişen ve gelişmeyen

hastalarda servise yatış ve yoğun bakıma devir nötrofil değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma grubundaki hastaların büyük kısmının lösemi tanılı olması ve nötrofillerin otomatik kan sayım cihazları tarafından kısmen hatalı sayılma olasılığının, nötrofil sayısının mortalite tayininde anlamsız bulunmasının nedeni olabileceği düşünülmüştür.

Otolog ve allojenik hematopoietik kök hücre transplant alıcıları ile birlikte hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon için risk faktörleri, endojen (konakçı ile ilişkili faktörler) ve eksojen (tedaviyle ilişkili faktörler), miyeloablatif tedavi, yüksek doz steroidler ve çevresel faktörler olarak sınıflandırılabilir. (120). Van Beers ve ark. tarafından, yoğun bakıma devredilen hastalarda kültür sonuçları ve mortalitenin araştırıldığı çalışmada nötropeni ve pozitif kan kültürü kombinasyonunun, 28 günlük mortalitede artış ile ilişkili olduğunu ortaya koymuş; ancak nötropenik olmayan hastalarda kan kültüründe üreme olmasının anlamlı olmadığı bulunmuştur (120). Azoulay ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaya invaziv aspergillozis tanısı konulması mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (54). Massion ve ark.'nın yaptığı çalışmada da fungal enfeksiyon olması artmış mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (104).

Bazı çalışmalarda, septik şoklu hastaların yeterli organ perfüzyonunu sürdürmek için oksijen ihtiyacının arttığı ileri sürülmektedir. Vücutta oksijen seviyeleri yetersiz olduğunda, anaerobik metabolizmanın ve laktik asit üretiminin artışı görülür (121). Laktik asit, anaerobik solunumun bir yan ürünü olup; Varpula ve ark.'nın yaptıkları çalışmada serum laktat düzeyi 4 mmol/L ve üzeri olan septik hastalarda hastane içi mortalite oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (122). Buna karşın Panay ve ark. tarafından yapılan prospektif kohort çalışmada ise yoğun bakıma kabul edilen onkoloji hastalarının kısa vadeli mortalitesini belirlemede laktik asit seviyelerinin yetersiz olduğu belirtilmiştir (123). Oğul ve ark.'nın yaptığı çalışmada da hastaların yoğun bakım takibinde ölçülen laktat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ve ölen hastaların laktik asit düzeyleri hayattaki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (96). Mahmoodpoor ve ark.'nın yoğun bakıma sepsis nedeniyle kabul edilen

hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında yoğun bakıma yatış sonrası 24'üncü saatte ölçülen laktat düzeyinin mortaliteyi tahmin etmede önemli olduğu gösterilmiştir (124). Çalışmamızda, servise yatış sırasında ve yoğun bakıma yatış öncesindeki laktat düzeyleri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Ancak bu çalışmada laktat seri ölçümlerine yer verilmeyip laktat klirensi değerlendirilmemiştir. Ayrıca tüm hastaların servis ve yoğun bakım yatış esnasındaki laktat verileri bulunmamaktadır. Bu nedenlerle laktat ve mortalite ilişkisinin net olarak ortaya konamamış olabileceği ileri sürülebilir.

Van de Louw ve ark.'nın 10 yılı kapsayan retrospektif kohort çalışmalarında hematolojik maligniteye sahip kritik hastaların yaklaşık %20'sinde akut karaciğer disfonksiyonu geliştiği ortaya konmuş ve bu durum artan hastane mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca karaciğer disfonksiyonunun kanser tedavisini de etkilediği belirtilmiştir (125). Akut karaciğer disfonksiyonu, hematolojik maligniteli hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olan SOFA gibi skorum sistemlerinin bir parçasıdır ve Azoulay ve ark. tarafından yapılan çalışmada akut karaciğer yetmezliğinin mortaliteyi arttırdığı bildirilmektedir (54).

Literatürde, bilirubin ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinin mortaliteyle ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Namendys-Silva ve ark.'nın yaptığı çalışmada total bilirubinin 21 µmol/L üzerinde olması artmış mortaliteyle ilişkili bulunurken albuminin 20 g/L'den düşük olması ile mortalite arasında ilişki saptanmamıştır (103). Bird ve ark.'nın 5 yıllık süreyi kapsayan çalışmalarında bilirubinin 32 mmol/L üzerinde olması mortalite ile ilişkilendirilmiştir (58). Irie ve ark.'nın yaptığı çalışmada yoğun bakıma kabulde bilirubin düzeyinin yüksek olmasının yoğun bakım mortalitesi ile ilişkili olduğu, fakat 180 günlük mortalite ile ilişkilili bulunmadığı belirtilmiştir (9). Aygencel ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise hematolojik maligniteli hastalarda mortalite ile AST ve albumin düzeyi arasında ilişki saptanmamışken solid tümörlü hastalarda albumin düşüklüğü ve AST yüksekliği artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (95).

Çalışmamızda da karaciğer fonksiyonlarının mortaliteye etkisi incelenmiştir. Ölen hastalarda servise yatış ve yoğun bakıma devir sırasında

ölçülen total bilirubin düzeyi daha yüksek olup bu, istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna karşın AST, ALT, INR düzeyleri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Mortalite gelişen hastalarda yoğun bakıma devir sırasında bakılan albumin düzeyi daha düşüktü ve artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Hematolojik malignitelerde eritrosit metabolizması sonucu bilirubin artışı riski de mevcuttur. Ayrıca albüminin negatif akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir (39). Bilirubin ve albümin düzeyi ile mortalite ilişkisi değerlendirilirken bu göz önüne alınmalıdır.

Literatürde, maligniteli hastalarda toplam yıllık akut böbrek hasarı insidansının %11-20 (hematolojik maligniteli hastalarda risk daha yüksek) olduğu bildirilmektedir. En yüksek akut böbrek hasarı olasılığı böbrek kanseri, karaciğer kanseri, multipl miyelom, lösemi ve post-hematopoietik kök hücre transplantasyonu ile ilişkili bulunmuştur (126, 127). Maligniteli hastalarda akut böbrek hasarı, hastaya bağlı ve kanser ilişkili nedenlerle olabilir. Yaşın 65'ten büyük olması, kronik böbrek hastalığı, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokleri, non-steroid antiinflatuar ilaçlar gibi ilaçların kullanımı, komorbid durumlar, hastaya ilişkin faktörlerdir. Tümör lizis sendromu, hiperkalsemi, nötropeni ve sepsis, nefrektomi, üriner obstrüksiyon, hematopoietik kök hücre transplantasyonu, trombotik mikroanjiyopati, paraneoplastik sendromlar, kemoterapi toksisitesi ise kanser ilişkili nedenlerdir (128). Çeşitli çalışmalarda renal replasman tedavisi ve kreatinin düzeyinin yoğun bakım mortalitesi üzerine etkileri-araştırılmıştır.

Vijenthira ve ark. tarafından yapılan çalışmada servis yatışı sırasında kreatinin klirensi düşük olan hematolojik maligniteli hastalarda YBÜ yatış oranı daha yüksek bulunmuştur (94). Hampshire ve ark.'nın 1995-2007 arasında, İngiltere, Galler ve Kuzey İrlanda'da, 178 YBÜ ve 7689 hematolojik maligniteli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; genel YBÜ'ye kabul edilen, yetişkin, hematolojik maligniteli hastaların hastane mortalitesi %59,2 olarak bildirilmekte olup yoğun bakım mortalitesi %43,1'dir. Mortalite riski ile ilişkili yoğun bakım kabul faktörleri şiddetli sepsis, yaş, hematopoietik kök hücre nakli, yoğun bakımdan önce hastanede kalış süresi, asidemi, alkalemi, oligüri, düşük Hct ve üremi olarak bulunmuştur (129). Darmon ve ark.

tarafından yapılan, malignite hastalarında böbrek hasarının araştırıldığı çalışmada ise akut böbrek hasarı için bağımsız risk faktörleri; yaş, hipertansiyon öyküsü, tümör lizis sendromu, nefrotoksik ajanlar, multiple miyelom ve yoğun bakım kabul sırasındaki SOFA skoru olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, hematolojik maligniteli grupta yoğun bakımda daha fazla akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmektedir (130). Malignite tanılı hastaların tedavi ve bakımındaki ilerlemeler sağ kalımda artışa yol açmakla birlikte, bu ileri tedaviler akut böbrek hasarı ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Akut böbrek hasarının hızlı tanınması ve uygun tedavisi, yeni kemoterapilerle ilişkili olası olumlu sonuçları sürdürmek için önemli bir role sahiptir. Akut böbrek hasarının malignite ile ilişkili sonuçları kötüleştirme ve tedavileri sınırlama potansiyeli olduğundan, akut böbrek hasarının önlenmesi ve erken tanısı önemlidir (128).

Medic ve ark. ile Írie ve ark.'nın yaptığı çalışmada renal replasman tedavisi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (9, 10). Buna karşın, Park ve ark.'nın yaptığı çalışmada renal replasman tedavisinin mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (131). Çalışmamızda ise hemodiyaliz ihtiyacı ile mortalite karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamış olup renal replasman tedavisi ihtiyacı olan az sayıda hasta incelenmiştir. Írie ve ark.'nın çalışmasında kreatinin düzeyinin yüksek olması, yine Namendys-Silva ve ark. tarafından yapılan çalışmada kreatininin 1,2 mg/dL üzerinde olması artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (9, 103). Yeo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kreatinin düzeyi ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (52). Rosalem ve ark.'nın solid tümörlü ve hematolojik maligniteli hastalarda sepsis ve yoğun bakım mortalitesini incelediği çalışmada renal disfonksiyon, mortalitenin bağımsız bir göstergesi olarak bulunmuştur (132). Hampshire ve ark. asidemiyi daha düşük hayatta kalma ile ilişkili bulmuştur (129). Yeo ve ark.'nın yaptığı çalışmada hayatta kalanlar ve ölenlerin pH değeri mortalite açısından değerlendirildiğinde; hayatta kalanlarda pH 7.26 ± 0.17 iken ölenlerde 7.37 ± 0.01 saptanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur; fakat bu bulgular alkalozun ölüme yol açtığı şeklinde yorumlanamamıştır (52).

Akut böbrek hasarı veya yüksek serum laktatı asidoza neden olabilir; her iki durumda da çalışmalarda daha yüksek mortalite geliştiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yatış kreatinin değeri ile mortalite arasında anlamlı ilişki görülmemekle birlikte devir sırasındaki kreatininin yüksek olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,026$). Hem servise yatış hem de yoğun bakıma devirdeki pH değerleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Servise yatış sırasında bakılan pH değerinin yüksek olması, yoğun bakıma yatışta ise pH değerinin düşük olması anlamlıdır. Ancak, pH servise yatış sırasında hastalara bakılan rutin bir tetkik değildir ve her hastanın pH değerine ulaşılammıştır. Çalışmada GFR verileri yer almamaktadır. Kreatinin değerinin böbrek fonksiyonları ile ilgili her zaman doğru bilgi vermeyebileceği bilinmektedir (133).

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar mevcuttur. İlk olarak, çalışmamız farklı zaman ve koşullarda farklı YBÜ'lere devredilen hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam ve malignite tanılarının alt gruplarındaki hasta sayısının literatürdeki birçok çalışmaya göre düşüktür. Retrospektif ve kesitsel olması çalışmanın sınırlılıklardan biridir ve gerekli her bilgiye ulaşılammıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar tek bir ünite ve tek bir ekip tarafından takip edilmemiştir. Hem İç Hastalıkları Hematoloji hem Anestezi Yoğun Bakım ekipleri hastaların tedavisinde söz sahibidir. Yoğun bakım kabulü, taburculuk kriterleri ve tedavi kararlarındaki olası farklılıklar sonuçların değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım yatışı için belirlenmiş kriterler bulunmamaktadır ve bu nedenle hasta grubunu hekim tercihi ve ileri yaşam desteğinin gerekliliği belirlenmiş olmaktadır. Çalışma YBÜ'den taburcu olduktan sonraya ilişkin uzun vadeli sonuçlar veya yaşam kalitesi hakkında verileri içermemektedir. Hastaların yoğun bakım takibi sırasından hemodiyaliz, mekanik ventilatör ve vazopressör tedavi vb. dışındaki değişkenler değerlendirmeye alınmamıştır (yoğun bakım takibinde gelişen enfeksiyonlar, operasyonlar, yoğun bakım izlemi esnasındaki APACHE-2 ve SOFA skorları, kan ürünü transfüzyonu vb.). Bu çalışmada amaç hematolojik malignite tanılı hastalarda yatış, servis takibi ve yoğun bakıma devir esnasında, hastaya ait bazı klinik ve laboratuvar

özelliklerin mortaliteyi belirlemede etkisi olup olmadığının incelenmesi olmakla birlikte; yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastalarla da karşılaştırmaların yapılması ve yoğun bakım takibi esnasındaki bazı parametrelerin de çalışmaya dahil edilmesinin daha kapsamlı sonuçlar sağlayabileceği öngörülebilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hematolojik malignite tanılı hastalarda yatış, servis takibi ve yoğun bakıma devir esnasında, hastaya ait klinik ve laboratuvar özelliklerin mortaliteyi belirlemede etkisi olup olmadığının incelenmesi amaçlanan çalışmamızda, Hematoloji servisinde YBÜ'ye devredilen 88 hasta değerlendirilmiştir.

- 1- YBÜ mortalitesi %78,4, genel mortalite %87,5, yoğun bakıma en sık kabul edilen hematolojik malignite alt tipi AML, yoğun bakıma yatışın en sık sebebi sepsis/septik şok olarak belirlenmiştir.
- 2- Hematolojik maligniteli hastaların yoğun bakım mortalitesini belirleyen bağımlı risk faktörleri olarak; APACHE-2 ve SOFA skoru, MV ve vazopresör tedavi ihtiyacı, yoğun bakıma yatış endikasyonu, serviste yatışı sırasında alınan kültür örneklerinde üreme olması, kültür üremesinin olduğu bölge, yoğun bakım yatış gününün az, servis yatış gününün ise fazla olması olarak bulunmuştur.
- 3- Laboratuvar testlerinden, servise yatış sırasındaki bilirubin, prokalsitonin, pH, trombosit; yoğun bakıma devir sırasında ise Hct, trombosit, albumin, pH, kreatinin, bilirubin ve CRP mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.
- 4- Anlamlı bulunan değişkenler olan APACHE-2 ve SOFA skoru, mekanik ventilatör ve vazopresör tedavi ihtiyacı, yatış nedeni, kültürde üreme olması ve enfeksiyon odağı değerlendirildiğinde; tek multivaryant (bağımsız) risk faktörü SOFA skoru olarak belirlenmiştir [OR 1,74 (%95 CI 1,04-2,91) p=0,001].
- 5- Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde cinsiyet, yaş ve antropometrik ölçümler ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

- 6- Hastaların tanıları; AML 46 (%52,2), ALL 7 (%8), KML ve KLL 2 (%2,3), MM 6 (%6,8), NHL 23 (%26,1), HL 4 hasta (%4,5) olup hematolojik malignite alt tipi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Altta yatan hematolojik malignite türünün yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisinin sınırlı olduğu görülmektedir. Hematolojik maligniteli kritik durumdaki hastaların yoğun bakım ünitesine kabul edilme kararı, tek başına maligniteye değil, akut gelişen diğer hastalıkların tedavisine de dayanmalıdır. Bu hastaların YBÜ'den nasıl daha fazla faydalanacağını belirlemek için prospektif, fazla sayıda hastanın dahil edildiği, uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 7- Kültürde üreme ve sepsisin mortaliteye etkisi nedeniyle serviste enfeksiyon azaltıcı önlemler ve profilaktik antibiyotik kullanımı politikalarının gözden geçirilmesi yararlı olabilir. Sepsise girme riski yüksek olan bu hastalarda, yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün, azalmış sağ kalımla ilgili olabileceği düşünülmüştür.
- 8- Serviste uzun süreli yatış artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Uzun yatışları engellemek veya uzun servis yatışlarının etkisini azaltmak için yapılması gerekenlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır.
- 9- Servis yatışı sırasında fazla sayıda eritrosit transfüzyonu ihtiyacı mortalite ile istatistiksel olarak ilişkili saptanmıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda transfüzyon politikaları, hastaların prognozunda önemli yere sahiptir. Transfüzyon endikasyonlarının doğru tespiti ve hasta bazında hedeflerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Eritrosit transfüzyonunun mortaliteyi arttırabilmesi nedeniyle gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır.
- 10-Hematolojik maligniteleri olan hastalarda, mortaliteyi tahmin etmede solunumsal ve hemodinamik durumun önemi büyüktür. MV ve vazopresör tedavi ihtiyacının yoğun bakımda artmış mortalite ile ilişkilendirilmesi bunun kanıtı olarak görülmektedir.

- 11-Yoğun bakım ünitesindeki hematolojik maligniteli hastaların prognozu klinik durumların ciddiyeti, organ yetmezliği ve etkilenen organ sayısı ile ilişkili olup, APACHE-2 ve SOFA skorunun klinik kötüleşme ve mortaliteyi tahminde başarılı olduğu görülmektedir; ancak bu gruba özel yeni bir skrolama sistemi geliştirilmesi ayrıca yararlı olabilir.
- 12-Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım yatış endikasyonlarının gözden geçirilmesi ve bu hastaların yoğun bakımda özel ünitelerde izlenmesinin, yoğun bakıma aktarımında ve takibinde standart yaklaşımlar ve protokoller oluşturulmasının, prognoza etkisinin incelenmesi yararlı olabilir.
- 13-Hematolojik malignite tanılı kritik hastaların izlenmesinde giderek artan güncel bilgi ihtiyacının karşılanması ve merkezler arasındaki farkları ortadan kaldırmak için bu hastaları izleyen ve tedavi eden profesyonellerin özel ve standart biçimde eğitilmesinin hedeflenmesinin yararlı olabileceği öngörülmektedir.
- 14-Daha fazla hastayı içerecek biçimde ve prospektif olarak, yoğun bakım ihtiyacı gelişmeyen hastalarda da benzer karşılaştırmaların yapılması ve yoğun bakım takibi esnasındaki bazı parametrelerin de çalışmaya dahil edilmesinin daha kapsamlı sonuçlar sağlayabileceği öngörülebılır.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç: Hematolojik malignite (HM) tanılı hastaların prognozu, özellikle yoğun ve yeni kemoterapötik rejimler, monoklonal antikörler, hematopoietik kök hücre transplantasyonu, destekleyici ve palyatif önlemler sayesinde önceye göre iyileşmekle birlikte HM, hastalığın kendisi veya komplikasyonları nedeniyle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışına neden olabilmektedir. Bu hastalarda servis takibi sırasında yoğun bakım (YB) prognozunu gösteren özel bir skarlama sistemi yoktur. Çalışmada HM'ye yönelik servis takibi sırasında YB prognozunu gösteren kriterlerin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2017-2020 yılları arasında MCBÜ Hafsa Sultan Hastanesi Hematoloji servisinde yatmakta iken YB ihtiyacı gelişmesi üzerine YBÜ'ye devirleri yapılan HM tanılı 88 hasta çalışmaya alındı. Servise yatış ve YB ihtiyacı olduğu sıradaki laboratuvar testleri ve klinik durumları retrospektif olarak araştırıldı. Hastalar tanı, demografik özellikler, komorbidite, kemoterapi, enfeksiyon, transfüzyon, kültür örneklerinde üreme durumu, biyokimya ve hemogram testleri, YB'a yatış esnasında APACHE-2 ve SOFA skorları açısından incelendi.

Bulgular: AML 46 (%52,2), ALL 7 (%8), KML ve KLL 2 (%2,3), MM 6 (%6,8), NHL 23 (%26,1), HL 4 (%4,5) genel YBÜ mortalite oranı, %78,4 bulundu, APACHE-2, mekanik ventilatör ve vazopresör ilaç kullanımı, yoğun bakıma yatış nedeni, uzun servis yatışı ve verilen eritrosit transfüzyonunun fazlalığı, serviste alınan kültürlerinde kanıtlanmış üreme varlığı ve yeri, Hct, trombosit, kreatinin, pH, bilirubin, prokalsitonin, CRP, albumin değerleri mortalite üzerine etkili bağımlı risk faktörleri idi. SOFA skoru mortaliteyle ilişkili tek bağımsız değişken olarak belirlendi [OR 1,74 (%95 CI 1,04-2,91) p=0,001].

Sonuç: HM tanılı hastaların YBÜ'ye devir sırasındaki SOFA skoru, YB mortalitesini belirlemede anlamlı bulunmuştur. Prognozu belirlemede transfüzyon politikaları, serviste enfeksiyon azaltıcı önlemlerin ve antibiyotik uygulamaları ile transfüzyon politikalarının gözden geçirilmesinin yanı sıra, HM'li hastalarda YBÜ'ye yatış ölçütlerinin incelenmesi ile bu hastaların özel ünitelerde izlenmesinin ve takipte standart yaklaşımlar oluşturulmasının prognoza etkisi ayrıca çalışılması gereken konular olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik malignite, yoğun bakım, mortalite, SOFA

8. ABSTRACT

Introduction and Aim: Through to especially intensive and new chemotherapeutic regimens, monoclonal antibodies, hematopoietic stem cell transplantation, supportive and palliative measures, the prognosis of patients with a diagnosis of hematological malignancy (HM) improves compared to the earlier periods. However, HM may still lead to intensive care unit (ICU) admission because of the disease itself or its complications. There is no special scoring system that shows the prognosis of the intensive care (IC) unit during the clinic follow-up of these patients. In our study, it was investigated whether there were criteria showing the prognosis of IC during the clinic follow-up for HM.

Materials and Methods: Between 2017 and 2020, 88 patients with a diagnosis of HM who were transferred to the ICU due to the need for IC while they were hospitalized in the Hematology Clinic of MCBU Hafsa Sultan Hospital were included in the study. Laboratory tests and clinical conditions during admission to the clinic and the need for IC were reviewed retrospectively. Diagnosis, demographic characteristics, comorbidity, chemotherapy, infection, transfusion, microbiological cultures, biochemistry and hemogram tests, APACHE-2 and SOFA scores during hospitalization were examined in patients.

Results: AML 46 (52.2%), ALL 7 (8%), CML and CLL 2 (2.3%), MM 6 (6.8%), NHL 23 (26.1%), HL 4 (4%) ,5), the overall ICU mortality rate was 78.4% in a total of 88 patients; APACHE-2, mechanical ventilator and vasopressor drug use, reason for hospitalization in the ICU, long service hospitalization and excessive red blood cell transfusion, presence and location of proven growth in microbiological results taken in the clinic, Hct, platelet, creatinine, pH, bilirubin, procalcitonin, CRP , albumin values were as dependent risk factors effective on mortality. SOFA score was determined as the only independent variable associated with mortality [OR 1.74 (95% CI 1.04-2.91) p=0.001].

Conclusion: The SOFA score of patients with HM during transfer to ICU was found to be significant in determining ICU mortality. It would be useful to review transfusion policies, infection-reducing measures in the clinic and antibiotic policies in determining the prognosis in the ICU. Additionally, other issues that need further investigation include examining the criteria for admission to the ICU in patients with HM and the effects of monitoring these patients in special units and establishing standard approaches in follow-up on the prognosis.

Keywords: Hematological malignancy, intensive care, mortality, SOFA

9. EKLER

Ek-1: Olgu Rapor Formu



HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN HASTALARDA YOĞUN BAKIMA YATIŞI VE PROGNOZU BELİRLEYEN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Adı Soyadı:.....**Prot.No:**.....

TC No:.....

Yaş:.....**Cins:**.....

Hastanın Tanısı:

Tanı Tarihi:

Hastalığın Evresi:

Bilinen Komorbiditeleri: 1-DM 2-Kalp Hast. 3. Böbrek Yet. 4. KalpYet.
5. Koroner A. Hast. 6. 2 Komorbidite 7. 3 Komorbidite
8. YOK 9. Diğer

Hematoloji Serviste Yatış Süresi:

Kemoterapi: var yok

Son Kemoterapi Tarihi:

Amaç: 1. İndüksiyon 2. Konsolidasyon 3. Re-İndüksiyon 4. Destek tedavi

Şema: 1. 7+3 2. Yüksek Doz ARA-C 3. FLAG-İDA 4. Vidaza 5. VCD
6. R-CHOP 7. Diğer.....

AKİT veya OKİT Yapılmış mı?:

Eritrosit Transfüzyonu:.....Ünite

Aferez Trombosit Transfüzyonu:Ünite

TDP veya Kriyopresipitat Transfüzyonu:.....Ünite

Yoğun Bakım Kabulundaki Vitalleri:

TA: Nb: Ateş: SP02:

Boy: Kilo (Önceki kilosu): BKİ:

APACHE 2 (Hasta kabul anındaki değerlere göre hesaplanacak):

SOFA (Hasta kabul anındaki değerlere göre hesaplanacak):

Yoğun Bakıma Yatış Nedeni: 1.Solunum Yetm. 2.Akut Koroner Olay/Aritmi
3. Serebrovasküler O./Kanama/Tromboz 4. Sepsis
5. Çoklu Organ Yet. 6. Akut Batın 7. GİS Kanama
8. 2 neden 9. 3 veya daha fazla neden

Febril Nötropeni: var yok

Hastanın Kültürlerinde Üreme Varlığı: var yok

Enfeksiyon Odağı: 1.Akciğer 2.Kan 3.Üriner Sistem 4.Ağız/mukoza
5.Kan 6.Yok 7. Birden fazla

Varsa Üreyen Patojen ve Üreme Yeri:

Kullanılan İlaç: 1. Antibiyotik 2. Antifungal 3. Antiviral 4.Bactrim
4. AB+AF 5. AB+AV 6. AB+AF+AV

Mekanik ventilasyon ihtiyacı, CPAP, BPAP, NİMV kullanımı:

Vazopresör Kullanımı: var yok

Diyaliz: var yok **Plazmaferez:** var yok

LABORATUAR**Hemogram:**

	WBC (10 ³ /μL)	Hb (g/dL)	Hct (%)	Plt (10 ³ /μL)	Nötrofil (10 ³ /μL)	Lenfosit (10 ³ /μL)	N/L
yatış							
devir							

Biyokimya:

	AKŞ (74-106mg/dL)	BUN (mg/dL)	Kre (0,67-1,17mg/dL)	AST (0-50 U/L)	ALT (0-50 U/L)	ALP (30-120 U/L)	GGT (0-50 U/L)	Ürik A. (3,5-7,2 mg/dL)
yatış								
devir								

	CRP (0-0,5mg/dL)	Prokalsitonin (0-0,065ng/mL)	LDH (0-248 U/L)	T. Bilirubin (0,3-1,2mg/dL)	pH	Laktat (mmol/L)
yatış						
devir						

	APTT (25,1-38 sn)	INR (0,8-1,2)	Fibrinojen (200-393 mg/dL)	T. Kolesterol (0-200 mg/dL)	HDL (40-60 mg/dL)	LDL (0-130 mg/dL)	Trigliserid (0-150 mg/dL)
yatış							
devir							

Ex oldu mu? Evet

Hayır

Ex olduğu tarih:**Service Devir?** Evet

Hayır

10.KAYNAKLAR

- 1- Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, et al., "Is intensive care justified for patients with haematological malignancies?," *Intensive Care Med.*, vol. 16, no. 5, pp. 291–297, May 1990, doi: 10.1007/BF01706352.
- 2- Azoulay E, Pene F, Darmon M, et al., "Managing critically ill hematology patients: Time to think differently," *Blood Rev.*, vol. 29, no. 6, pp. 359–367, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.blre.2015.04.002.
- 3- Torres VBL, Vassalo J, Silva UVA, et al., "Outcomes in critically ill patients with cancer-related complications," *PLoS One*, vol. 11, no. 10, Oct. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0164537.
- 4- Lehmborg K, Nichols KE, Henter J, et al., "Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies," *Haematologica*, vol. 100, no. 8, pp. 997–1004, Aug. 2015, doi: 10.3324/haematol.2015.123562.
- 5- Martos-Benítez FD, Soto-García A, Gutiérrez-Noyola A, "Clinical characteristics and outcomes of cancer patients requiring intensive care unit admission: a prospective study," *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 144, no. 4, pp. 717–723, 2018, doi: 10.1007/s00432-018-2581-0.
- 6- Young JS, Simmons JW, "Chemotherapeutic medications and their emergent complications," *Emergency Medicine Clinics of North America*, vol. 32, no. 3. W.B. Saunders, pp. 563–578, 2014, doi: 10.1016/j.emc.2014.04.006.
- 7- Olcina MM, Giaccia AJ, "Reducing radiation-induced gastrointestinal toxicity -The role of the PHD/HIF axis," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 126, no. 10. American Society for Clinical Investigation, pp. 3708–3715, Oct. 03, 2016, doi: 10.1172/JCI84432.
- 8- Strauss PZ, Hamlin SK, Dang J, "Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance," *Nursing Clinics of North America*, vol. 52, no. 2. W.B. Saunders, pp. 309–320, Jun. 01, 2017, doi: 10.1016/j.cnur.2017.01.008.
- 9- Irie H, Otake T, Kawai K, et al., "Prognostic factors in critically ill patients with hematological malignancy admitted to the general intensive care unit: a single-center experience in Japan," *J. Anesth.*, vol. 31, no. 5, pp. 736–743, 2017, doi: 10.1007/s00540-017-2390-7.
- 10- Medić MG, Gornik I, Gašparović V, "Hematologic malignancies in the medical intensive care unit – Outcomes and prognostic factors," *Hematology*, vol. 20, no. 5,

- pp. 247–253, 2015, doi: 10.1179/1607845414Y.0000000206.
- 11- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (Research Data (1975–2018), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2021, Available at www.seer.cancer.gov.
 - 12- Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, et al., “Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network,” *Br. J. Cancer*, vol. 105, no. 11, pp. 1684–1692, Nov. 2011, doi: 10.1038/bjc.2011.450.
 - 13- Arber DA, Orazi A, Hasserjiyan R et al., “The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia,” *Blood*, vol. 127, no. 20, pp. 2391–2405, 2016, doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
 - 14- Swerdlow HS, Campo E, Pileri SA, et al., “WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues Review Series THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms,” *Blood*, vol. 127, no. 20, 2016, doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
 - 15- Kaushansky K., Prchal J. T., Press O. W., Lichtman M.A., Levi M., Burns L. J., Caligiuri M. A., Williams Hematology, (9th edition) McGraw Hill Education, pp 1373-1387.
 - 16- Hilmann R. S., Ault K. A., Leporrier M., Rinder H. M., Hematology in Clinical Practice (5th ed). Lange Press, pp 215-27.
 - 17- Kaushansky K., Prchal J. T., Press O. W., Lichtman M.A., Levi M., Burns L. J., Caligiuri M. A., Williams Hematology, (9th edition) McGraw Hill Education pp 1505-1521.
 - 18- Hilmann R. S., Ault K. A., Leporrier M., Rinder H. M., Hematology in Clinical Practice (5th ed). Lange Press, pp 311-317.
 - 19- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al., “Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group,” *Br. J. Haematol.*, vol. 33, no. 4, pp. 451–458, 1976, doi: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
 - 20- Foon KA and Todd RF, “Immunologic classification of leukemia and lymphoma,” *Blood*, vol. 68, no. 1. *Blood*, pp. 1–31, 1986, doi: 10.1182/blood.V68.1.1.1.
 - 21- Nadler LM, Korsmeyer SJ, Anderson KC, et al., “B cell origin of non-T cell acute lymphoblastic leukemia. A model for discrete stages of neoplastic and normal pre-B cell differentiation,” *J. Clin. Invest.*, vol. 74, no. 2, pp. 332–340, 1984, doi: 10.1172/JCI111428.

- 22- Pullen DJ, Falletta JM, Crist WM, et al, S. O. G. experience with immunological phenotyping in acute lymphocytic leukemia of childhood. C. R. 1981;41:4802-9.
- 23- Patte C, Auperin A, Behrendt H, et al., "The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia," *Blood*, vol. 97, no. 11, pp. 3370–3379, Jun. 2001, doi: 10.1182/blood.V97.11.3370.
- 24- Palumbo A and Anderson K, "Multiple Myeloma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 11, pp. 1046–1060, Mar. 2011, doi: 10.1056/NEJMra1011442.
- 25- Kaushansky K., Prchal J. T., Press O. W., Lichtman M.A., Levi M., Burns L. J., Caligiuri M. A., Williams Hematology, (9th edition) McGraw Hill Education, pp 1733-1773.
- 26- Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, et al, "Virus-specific CD8+ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection.," *J. Virol.*, vol. 68, no. 9, pp. 6103–6110, 1994, doi: 10.1128/jvi.68.9.6103-6110.1994.
- 27- Cohen HJ, Crawford J, Rao MK, et al, "Racial differences in the prevalence of monoclonal gammopathy in a community-based sample of the elderly," *Am.J. Med.*, vol. 104, no. 5, pp. 439–444, May 1998, doi: 10.1016/S0002-9343(98)00080-1.
- 28- Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al, "Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Study of 52,802 Persons in Nagasaki City, Japan," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 82, no. 12, pp. 1474–1479, Dec. 2007, doi: 10.1016/S0025-6196(11)61090-2.
- 29- Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al., "Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States," *Blood*, vol. 107, no. 3, pp. 904–906, Feb. 2006, doi: 10.1182/blood-2005-08-3449.
- 30- Hilmann R. S., Ault K. A., Leporrier M., Rinder H. M., Hematology in Clinical Practice (5th edition) Lange Press, pp 323-328
- 31- Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al., "A Long-Term Study of Prognosis in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance," *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, no. 8, pp. 564–569, Feb. 2002, doi: 10.1056/nejmoa01133202.
- 32- Greipp RP, Miguel JS, Durie BGM, et al., "International staging system for multiple myeloma," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 15, pp. 3412–3420, 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- 33- Kyle RA and Rajkumar SV, "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma," *Leukemia*, vol. 23, no. 1. Nature

- Publishing Group, pp. 3–9, 2009, doi: 10.1038/leu.2008.291.
- 34- Hilmann R. S., Ault K. A., Leporrier M., Rinder H. M., Hematology in Clinical Practice (5th edition) Lange Press, pp 279-300
 - 35- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al., “Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification,” Journal of Clinical Oncology, vol. 32, no. 27. American Society of Clinical Oncology, pp. 3059–3067, Sep. 20, 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
 - 36- Hehn ST, Grogan TM, and Miller TP, “Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma,” Journal of Clinical Oncology, vol. 22, no. 15. J Clin Oncol, pp. 3046–3052, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.02.104.
 - 37- Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al., “Non-Hodgkin’s lymphomas, version 4.2014,” JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network, vol. 12, no. 9. Harborside Press, pp. 1282–1303, Sep. 01, 2014, doi: 10.6004/jnccn.2014.0125.
 - 38- Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al., “The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications,” Blood, vol. 117, no. 19. The American Society of Hematology, pp. 5019–5032, May 12, 2011, doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
 - 39- Kaushansky K., Prchal J. T., Press O. W., Lichtman M.A., Levi M., Burns L. J., Caligiuri M. A., Williams Hematology, (9th edition) McGraw Hill Education pp 1603-1618
 - 40- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al., “Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016,” Intensive Care Med., vol. 43, no. 3, pp. 304–377, Mar. 2017, doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
 - 41- Weniger MA, Melzner I, Menz CK, et al., “Mutations of the tumor suppressor gene SOCS-1 in classical Hodgkin lymphoma are frequent and associated with nuclear phospho-STAT5 accumulation,” Oncogene, vol. 25, no. 18, pp. 2679–2684, Apr. 2006, doi: 10.1038/sj.onc.1209151.
 - 42- Hilmann R. S., Ault K. A., Leporrier M., Rinder H. M., Hematology in Clinical Practice (5th edition). Lange Press, pp 301-310
 - 43- André MPE, Girinsky T, Federico M, et al., “Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial,” J. Clin. Oncol., vol. 35, no. 16, pp. 1786–1796, 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.68.6394.
 - 44- Moccia AA, Donaldson J, Chhannabhai M, et al., “International prognostic score in

- advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Altered utility in the modern era," *J. Clin. Oncol.*, vol. 30, no. 27, pp. 3383–3388, 2012, doi: 10.1200/JCO.2011.41.0910.
- 45- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al., "Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an Intergroup trial," *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 4, pp. 607–614, Feb. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.12.086.
 - 46- Canellos GP, Niedzwiecki D, and Johnson JL, "Long-Term Follow-up of Survival in Hodgkin's Lymphoma," *N. Engl. J. Med.*, vol. 361, no. 24, pp. 2390–2391, Dec. 2009, doi: 10.1056/nejmc0906731.
 - 47- Bilgin H, Sun S, "Türkiye de Anesteziyoloji ve Reanimasyon Biliminin Tarihsel Gelismisi" TARD Yayinlari, İstanbul, 2016
 - 48- Sherman IJ, Kretzer RM, and Tamargo RJ, "Personal recollections of Walter E. Dandy and his Brain Team," *J. Neurosurg.*, vol. 105, no. 3, pp. 487–493, 2006, doi: 10.3171/jns.2006.105.3.487.
 - 49- Ibsen B, "Dünyada ve Türkiye'de," vol. 1, no. 1, pp. 5–9, 2001.
 - 50- Un C, "Yoğun Bakıma Hasta Kabul ve Taburculuk Kriterleri," pp. 65–70, 2020.
 - 51- Ward EM, Sherman RL, Henler SJ, et al., "Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 109, no. 9. Oxford University Press, Sep. 01, 2017, doi: 10.1093/jnci/djx030.
 - 52- Yeo CD, Kim JW, Kim SC, et al., "Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit," *J. Crit. Care*, vol. 27, no. 6, pp. 739.e1-739.e6, 2012, doi: 10.1016/j.jcrc.2012.07.014.
 - 53- Soares M, Bozza FA, Angus DC, et al., "Organizational characteristics, outcomes, and resource use in 78 Brazilian intensive care units: the ORCHESTRA study," *Intensive Care Med.*, vol. 41, no. 12, pp. 2149–2160, 2015, doi: 10.1007/s00134-015-4076-7.
 - 54- Azoulay E, Mokart D, Pine F, et al., "Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: Prospective multicenter data from France and Belgium- A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study," *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 22, pp. 2810–2818, Aug. 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.47.2365.
 - 55- Hawari FI, Al Najjar TI, Zaru L, et al. , "The effect of implementing high-intensity intensive care unit staffing model on outcome of critically ill oncology patients," *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 6, pp. 1967–1971, 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a0077c.
 - 56- Zuber B, Thi-Chien T, Philippe A, et al., "Impact of case volume on survival of

- septic shock in Patients with malignancies," *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 1, pp. 55–62, 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e31822d74ba.
- 57- Soares M, Bozza FA, Azevedo LC, et al., "Effects of organizational characteristics on outcomes and resource use in patients with cancer admitted to intensive care units," *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 27, pp. 3315–3324, 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.66.9549.
 - 58- Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore, et al., "Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: A 5 yr study," *Br. J. Anaesth.*, vol. 108, no. 3, pp. 452–459, 2012, doi: 10.1093/bja/aer449.
 - 59- Sickles EA, Greene WH, and Wiernik PH, "Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients," *Arch. Intern. Med.*, vol. 135, no. 5, pp. 715–719, May 1975, doi: 10.1001/archinte.1975.00330050089015.
 - 60- Glauser M, Boogaerts M, Cordonnier C, et al., "Empiric therapy of bacterial infections in severe neutropenia," *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 3, no. SUPPL. 1, pp. S77–S86, Apr. 1997, doi: 10.1111/j.1469-0691.1997.tb00648.x.
 - 61- Horster S, Stemmler HJ, Mandel PC, et al., "Mortality of patients with hematological malignancy after admission to the intensive care unit.," *Onkologie*, vol. 35, no. 10, pp. 556–561, 2012, doi: 10.1159/000342672.
 - 62- Sculier JP and Markiewicz E, "Medical cancer patients and intensive care," *Anticancer Res.*, vol. 11, no. 6, pp. 2171–2174, Nov. 1991, Accessed: Apr. 27, 2021, Available: <https://europepmc.org/article/med/1776858>.
 - 63- Staudinger T, Stoiser B, Müllner M, et al., "Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit," *Crit. Care Med.*, vol. 28, no. 5, pp. 1322–1328, 2000, doi: 10.1097/00003246-200005000-00011.
 - 64- Kasper D. L., Fauci A. S., House S. L., Long D. L., Jameson L. J., Loscalzo J., *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2) (2018)*, McGraw Hill Education pp2044-2058.
 - 65- Goldman M. D., Lee, Schafer M.D., Andrew I., *Goldman Cecil Medicine 26th Edition (2019)*, Elsevier, pp 651-659.
 - 66- Goldman M. D., Lee, Schafer M.D., Andrew I., *Goldman Cecil Medicine 26th Edition (2019)*, Elsevier, pp 634-625.
 - 67- Kasper D. L., Fauci A. S., House S. L., Long D. L., Jameson L. J., Loscalzo J., *Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2) (2018)*, McGraw Hill Education, pp 2026-2029.
 - 68- Vadde R and Pastores SM, "Management of Acute Respiratory Failure in Patients with Hematological Malignancy," *Journal of Intensive Care Medicine*, vol. 31, no.

10. SAGE Publications Inc., pp. 627–641, Dec. 01, 2016, doi: 10.1177/0885066615601046.
- 69- Moreau AS, Peyrony O, Lemiale V, et al, “Acute Respiratory Failure in Patients with Hematologic Malignancies,” *Clinics in Chest Medicine*, vol. 38, no. 2. W.B. Saunders, pp. 355–362, Jun. 01, 2017, doi: 10.1016/j.ccm.2017.02.001.
- 70- Soares M, Salluh JIF, Spector N, et al., “Characteristics and outcomes of cancer patients requiring mechanical ventilatory support for >24 hrs,” *Crit. Care Med.*, vol. 33, no. 3, pp. 520–526, Mar. 2005, doi: 10.1097/01.CCM.0000155783.46747.04.
- 71- Ho VT, Weller E, Lee SJ, et al., “Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation,” *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 7, no. 4, pp. 223–230, 2001, doi: 10.1053/bbmt.2001.v7.pm11349809.
- 72- Azoulay E, Thiery G, Chevret S, et al., “The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients,” *Medicine (Baltimore).*, vol. 83, no. 6, pp. 360–370, Nov. 2004, doi: 10.1097/01.md.0000145370.63676.fb.
- 73- Postma DF, Van Werkhoven CH, van Elden LRJ, et al., “Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 14, pp. 1312–1323, Apr. 2015, doi: 10.1056/nejmoa1406330.
- 74- Mandell LA, Wundernik RG, Anzueto A, et al., “Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, no. SUPPL. 2. *Clin Infect Dis*, Mar. 01, 2007, doi: 10.1086/511159.
- 75- Liu C, Bayer A, Cosgrove S, et al., “Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: Executive summary,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, no. 3, pp. 285–292, Feb. 2011, doi: 10.1093/cid/cir034.
- 76- Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al., “Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: A retrospective study at a major cancer center,” *Medicine (Baltimore).*, vol. 85, no. 5, pp. 278–287, Sep. 2006, doi: 10.1097/01.md.0000232560.22098.4e.
- 77- Bollée G, Sarfati C, Thiery G, et al., “Clinical picture of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in cancer patients,” *Chest*, vol. 132, no. 4, pp. 1305–1310, 2007, doi: 10.1378/chest.07-0223.
- 78- Torres HA, Chemaly RF, Storey R, et al., “Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in cancer patients,” *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 25, no. 6, pp. 382–388, Jun. 2006, doi: 10.1007/s10096-006-0149-4.

- 79- Vento S, Cainelli F, and Temesgen Z, "Lung infections after cancer chemotherapy," The Lancet Oncology, vol. 9, no. 10. Lancet Oncol, pp. 982–992, Oct. 2008, doi: 10.1016/S1470-2045(08)70255-9.
- 80- Esener Z. Klinik Anestezi 3. Baskı Logos Yayıncılık Tic. Genişletilmiş 3.Baskı. İstanbul, 2004.
- 81- Morgan G. E., Mikhail M. S., Murray M. J., Tulunay M., Cuhruk H., Klinik Anesteziyoloji 4. Baskı Güneş Tıp Kitapevleri Tic., Ankara, 2008.
- 82- Kasper D. L., Fauci A. S., Hausel S. L., Long D. L., Jameson L. J., Loscalzo J., Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition (Vol.1 & Vol.2) (2018), McGraw Hill Education pp2023-2024
- 83- Park SK, Chun HJ, Kim DW, et al., "Acute physiology and chronic health evaluation II and simplified acute physiology score II in predicting hospital mortality of neurosurgical intensive care unit patients," J. Korean Med. Sci., vol. 24, no. 3, pp. 420–426, Jun. 2009, doi: 10.3346/jkms.2009.24.3.420.
- 84- Karabiyik L, G. Üniversitesi Tıp Fakültesi, A. ve Reanimasyon Anabilim Dalı ve Y. Bakım Bilim Dalı, "Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri, Intensive Care Scoring Systems," 2010.
- 85- Kiliç YA, "Yoğun Bakım Skorum Sistemleri: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz?", Yoğun Bakım Dergisi, 2002 2(1):26-31.
- 86- Kalaycıoğlu N, Kaplan ME ve Ünsel M, "Yoğun Bakımda Prognostik Faktörler ve Skorum Sistemleri • Prognostic Factors and Scoring Systems in ICU." Yoğun Bakım Dergisi 2006;6(3):147-159.
- 87- Gunning K and Rowan K, "ABC of intensive care: Outcome data and scoring systems," BMJ, vol. 319, no. 7204, pp. 241–244, Jul. 1999, doi: 10.1136/bmj.319.7204.241.
- 88- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al., "APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system.," Crit. Care Med., vol. 9, no. 8, pp. 591–597, 1981, doi: 10.1097/00003246-198108000-00008.
- 89- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al., "The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults," Chest, vol. 100, no. 6, pp. 1619–1636, 1991, doi: 10.1378/chest.100.6.1619.
- 90- Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, et al. "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients," Crit. Care Med., vol. 34, no. 5, pp. 1297–1310, 2006, doi: 10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0.
- 91- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. "APACHE II: A severity of disease classification system : Critical Care Medicine." Doi:10.1097/00003465-198603000-

- 92- Teres D, Brown RB, and Lemeshow S, "Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma.," *Crit. Care Med.*, vol. 10, no. 2, pp. 86–95, 1982, doi: 10.1097/00003246-198202000-00004.
- 93- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al., "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure," *Intensive Care Med.*, vol. 22, no. 7, pp. 707–710, 1996, doi: 10.1007/BF01709751.
- 94- Vijenthira A, Chiu N, Jacobson D, et al., "Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy," *Sci Rep* 10, 21145 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7>
- 95- Aygencel G, Turkoglu M, Turkoz G, et al, "Prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit," *J. Crit. Care*, vol. 29, no. 4, pp. 618–626, 2014, doi: 10.1016/j.jcrc.2014.01.014.
- 96- Oğul A, Paydaş S, Karakoç E, et al, "Factors predicting prognosis with oncology patients followed in the intensive care unit Yoğun bakım ünitesinde izlenen onkoloji hastalarının prognozunu belirleyen faktörler," *Cukurova Med. J. Cukurova Med J*, vol. 45, no. 4, pp. 1267–1275, 2020, doi: 10.17826/cumj.789199.
- 97- Greenberg JA, David MZ, Churpek MM, et al., "Sequential organ failure assessment score modified for recent infection in patients with hematologic malignant tumors and severe sepsis," *Am. J. Crit. Care*, vol. 25, no. 5, pp. 409–417, 2016, doi: 10.4037/ajcc2016281.
- 98- Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, et al., "Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support," *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 3, pp. 519–525, 2001, doi: 10.1097/00003246-200103000-00009.
- 99- Neto AS, Filho RR, Rocha LL, et al., "Recent advances in mechanical ventilation in patients without acute respiratory distress syndrome," *F1000Prime Rep.*, vol. 6, Dec. 2014, doi: 10.12703/P6-115.
- 100- Spieth PM, Koch T, and Gama de Abreu M, "Approaches to ventilation in intensive care," *Deutsches Ärzteblatt international*, vol. 111, no. 42. Dtsch Arztebl Int, pp. 714–720, Oct. 17, 2014, doi: 10.3238/arztebl.2014.0714.
- 101- Geerse DA, Span LFR, Pinto-Sietsma SJ, et al., "Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 22, no. 1, pp. 57–61, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.ejim.2010.11.003.
- 102- Ferrà C, Marcos P, Misis M, et al., "Outcome and prognostic factors in patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit: A single-center

- experience,” *Int. J. Hematol.*, vol. 85, no. 3, pp. 195–202, Apr. 2007, doi: 10.1532/IJH97.E0625.
- 103- Ñamendys-Silva SA, González-Herrera MO, García-Guillén FJ, et al., “Outcome of critically ill patients with hematological malignancies,” *Ann. Hematol.*, vol. 92, no. 5, pp. 699–705, May 2013, doi: 10.1007/s00277-013-1675-7.
 - 104- Massion PB, Dive AM, Doyen C, et al., “Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality,” *Crit. Care Med.*, vol. 30, no. 10, pp. 2260–2270, Oct. 2002, doi: 10.1097/00003246-200210000-00014.
 - 105- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al., “A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation,” *J. Chronic Dis.*, vol. 40, no. 5, pp. 373–383, 1987, doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 - 106- Merz TM, Schär P, Bühlmann M, et al., “Resource use and outcome in critically ill patients with hematological malignancy: A retrospective cohort study,” *Crit. Care*, vol. 12, no. 3, Dec. 2007, doi: 10.1186/cc6921.
 - 107- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al., “Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 19, pp. 1368–1377, Nov. 2001, doi: 10.1056/nejmoa010307.
 - 108- Mirouse A, Resche-Rigon M, Lemiale V, et al., “Red blood cell transfusion in the resuscitation of septic patients with hematological malignancies,” *Ann. Intensive Care*, vol. 7, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1186/s13613-017-0292-3.
 - 109- Hébert PC, Wells G, Blachman, et al., “A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of Transfusion Requirements in Critical Care,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 340, no. 6, pp. 409–417, Feb. 1999, doi: 10.1056/nejm199902113400601.
 - 110- Vincent JL, Sakr Y, Sprung C, et al., “Are blood transfusions associated with greater mortality rates? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients study,” *Anesthesiology*, vol. 108, no. 1, pp. 31–39, 2008, doi: 10.1097/01.anes.0000296070.75956.40.
 - 111- Park DW, Chun BC, Kwon SS, et al., “Red blood cell transfusions are associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A propensity-matched analysis,” *Crit. Care Med.*, vol. 40, no. 12, pp. 3140–3145, Dec. 2012, doi: 10.1097/CCM.0b013e3182657b75.
 - 112- Mark DG, Morehouse JW, Hung YY, et al., “In-hospital mortality following treatment with red blood cell transfusion or inotropic therapy during early goal-directed therapy for septic shock: A retrospective propensity-adjusted analysis,” *Crit. Care*, vol. 18, no. 5, pp. 496–496, Aug. 2014, doi: 10.1186/s13054-014-0496-y.
 - 113- Marik PE and Sibbald WJ, “Effect of Stored-Blood Transfusion on Oxygen Delivery in Patients With Sepsis,” *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 269, no. 23, pp. 3024–

- 3029, Jun. 1993, doi: 10.1001/jama.1993.03500230106037.
- 114- Aubron C, Nichol A, Cooper DJ, et al., "Age of red blood cells and transfusion in critically ill patients," *Annals of Intensive Care*, vol. 3, no. 1. Springer Verlag, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1186/2110-5820-3-2.
 - 115- Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, et al., "Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients," *Chest*, vol. 127, no. 5, pp. 1722–1728, 2005, doi: 10.1378/chest.127.5.1722.
 - 116- Rohde JM, Dimcheff, Blumberg N, et al., "Health care-associated infection after red blood cell transfusion: A systematic review and meta-analysis," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 311, no. 13. American Medical Association, pp. 1317–1326, Apr. 02, 2014, doi: 10.1001/jama.2014.2726.
 - 117- Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al., "Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care.," *Crit. Care*, vol. 8, no. 5, 2004, doi: 10.1186/cc2893.
 - 118- Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al., "The epidemiology of sepsis in patients with malignancy," *Chest*, vol. 129, no. 6, pp. 1432–1440, 2006, doi: 10.1378/chest.129.6.1432.
 - 119- Soares M, Caruso P, Silva E, et al., "Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study," *Crit. Care Med.*, vol. 38, no. 1, pp. 9–15, 2010, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c0349e.
 - 120- van Beers EJ, Müller MCA, Vlaar APJ, et al., "Haematological malignancy in the intensive care unit: microbiology results and mortality," *Eur. J. Haematol.*, vol. 97, no. 3, pp. 271–277, Sep. 2016, doi: 10.1111/ejh.12721.
 - 121- Tuchschildt J, Oblitas D, and Fried JC, "Oxygen consumption in sepsis and septic shock," in *Critical Care Medicine*, 1991, vol. 19, no. 5, pp. 664–671, doi: 10.1097/00003246-199105000-00013.
 - 122- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al, "Hemodynamic variables related to outcome in septic shock," *Intensive Care Med.*, vol. 31, no. 8, pp. 1066–1071, Jul. 2005, doi: 10.1007/s00134-005-2688-z.
 - 123- Panay S, Ruiz C, Abarca M, et al., "Mortality of adult patients with cancer admitted to an intensive care unit in Chile: A prospective cohort study," *J. Glob. Oncol.*, vol. 2018, no. 4, 2018, doi: 10.1200/JGO.18.00091.
 - 124- Mahmoodpoor A, Shadvar K, Saghaleini SH, et al., "Which one is a better predictor of ICU mortality in septic patients? Comparison between serial serum lactate concentrations and its removal rate," *J. Crit. Care*, vol. 44, no. April 2017, pp. 51–56, 2018, doi: 10.1016/j.jcrc.2017.10.019.

- 125- Van de Louw A, Twomey K, Habecker N, et al, "Prevalence of acute liver dysfunction and impact on outcome in critically ill patients with hematological malignancies: a single-center retrospective cohort study," *Ann. Hematol.*, vol. 100, no. 1, pp. 229–237, Jan. 2021, doi: 10.1007/s00277-020-04197-x.
- 126- Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, et al., "Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 8, no. 3, pp. 347–354, Mar. 2013, doi: 10.2215/CJN.03530412.
- 127- Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al., "Incidence of acute kidney injury in cancer patients: A Danish population-based cohort study," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 22, no. 4, pp. 399–406, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.ejim.2011.05.005.
- 128- Rosner MH and Perazella MA, "Acute kidney injury in the patient with cancer," *Kidney Research and Clinical Practice*, vol. 38, no. 3. The Korean Society of Nephrology, pp. 295–308, Sep. 01, 2019, doi: 10.23876/j.krcp.19.042.
- 129- Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, et al., "Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: A secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database," *Crit. Care*, vol. 13, no. 4, Aug. 2009, doi: 10.1186/cc8016.
- 130- Darmon M, Vincent F, Canet E, et al., "Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: Results of a multicentre cohort study from the Groupe de Recherche en Renimation Respiratoire en Onco-Hematologie," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 30, no. 12, pp. 2006–2013, Dec. 2015, doi: 10.1093/ndt/gfv372.
- 131- Park MR, Song J, Jeon K, et al., "Outcomes in critically ill patients with hematologic malignancies who received renal replacement therapy for acute kidney injury in an intensive care unit," *J. Crit. Care*, vol. 26, no. 1, pp. 107.e1-107.e6, 2011, doi: 10.1016/j.jcrc.2010.07.006.
- 132- Rosolem MM, Rabello LSC, Lisboa T, et al., "Critically ill patients with cancer and sepsis: Clinical course and prognostic factors," *J. Crit. Care*, vol. 27, no. 3, pp. 301–307, 2012, doi: 10.1016/j.jcrc.2011.06.014.
- 133- Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ, *Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, Böbrek Fizyopatolojisi*, Ankara, Reaktif, 2017:25-35.