



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIRILAN ONKOLOJİK HASTALARDA
MORTALİTE İLE KDIGO EVRELEMESİ VE İNFLAMASYON BAZLI
PROGNOSTİK SKORLARIN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emre AYDIN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU**

DİYARBAKIR - 2015



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATIRILAN ONKOLOJİK HASTALARDA
MORTALİTE İLE KDIGO EVRELEMESİ VE İNFLAMASYON BAZLI
PROGNOSTİK SKORLARIN İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Emre AYDIN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU**

DİYARBAKIR - 2015

TEŞEKKÜR

*Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız **Prof.Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU**' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız **Prof.Dr. M. Emin YILMAZ**'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; **Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan TUZCU, Prof.Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Vedat GÖRAL, Doç.Dr. Ebubekir Şenates, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd. Doç. Dr. Ali İNAL, Yrd. Doç. Dr. Faruk Kılınç Yrd. Doç. Dr. M.Sinan DAL, Yrd. Doç. Dr.Zuhat Uraçtı ,Yrd. Doç. Dr. Feyzullah Uçmak , Uzman Dr. Nazım EKİN, Uzman Dr. Coşkun BEYAZ, Uzman Dr. Zafer PEKKOLAY ve Uzman Dr.Abdullah Karakuş'a*** teşekkürlerimi sunuyorum.

*Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını esirgemeyen sayın **Doç. Dr.Zülfükar YILMAZ'a ,Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'a ve Uzman Dr. Ali Veysel KARA'ya** ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.*

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. , Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D. , Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine, Birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Güçlerini her zaman arkamda hissettiğim başta sevgili eşim Fatma olmak üzere, yaşama sevincim olan oğlum Ahmet Eymen'e, sevgili annem, babam ve kardeşlerim'e sonsuz teşekkürler,

Dr. Emre AYDIN

DİYARBAKIR

2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar ve ŞEKİLLER.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kanser.....	3
2.1.1. Kanserın Tanımı ve Etyopatogenezi.....	3
2.1.2.Demografik Özellikler.....	4
2.1.3. Onkolojik Aciller.....	6
2.1.3.1. Febril Nötropeni.....	7
2.1.3.2. Vena Kava Süperior Sendromu.....	9
2.1.3.3. Spinal Kord Kompresyonu.....	10
2.1.3.4. Hiperkalsemi.....	10
2.1.3.5. Hiperürisemi.....	11
2.1.3.6. Tümör Lizis Sendromu.....	12
2.1.3.7. Hipoglisemi.....	12
2.1.3.8. Uygunsuz ADH Sendromu (UADHS).....	13
2.2. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Görölme Sıklığı.....	13
2.2.1. Sınıflama.....	15
2.2.1.1. Prerenal ABH.....	15
2.2.1.2. Renal (İntrinsik) ABH.....	16
2.2.1.3. Postrenal ABH.....	16
2.2.2. ABH’na Tanısal Yaklaşım.....	17
2.2.3. ABH Kliniği ve Komplikasyonları.....	17
2.2.4. Genel Yönetim ve Komplikasyonların Tedavisi.....	18
2.2.5. ABH Komplikasyonlarının Tedavisi	19
2.2.6. Prerenal ABH’da Tedavi	21
2.2.7. Renal-İntrensek ABH’da Tedavi.....	21

2.2.8. Postrenal ABH’da Tedavi	22
2.2.9. ABH’da Diyaliz Tedavisi	22
2.2.10. Yoğun Bakım Ünitelerinde ABH’na Yaklaşım.....	23
2.2.11. Yoğun Bakım Ünitelerinde ABH’dan Korunma.....	24
2.2.12. Yoğun Bakım Ünitesinde ABH ve KDIGO Kriterleri.....	25
2.2.13. Akut Böbrek Hasarına Yatkınlık Oluşturan Durumlar Ve Risk Faktörleri.....	26
2.2.14. Akut Böbrek Hasarında Sıvı Resüsitasyonu.....	27
2.2.15. Akut Böbrek Hasarında Vazopressör Kullanımı.....	28
2.2.16. Akut Böbrek Hasarında Diüretik Kullanımı.....	29
2.2.17. Akut Böbrek Hasarında Renal Replasman Tedavi Başlama Zamanı ve Modaliteler.....	30
2.2.18. Akut Böbrek Hasarının Prognozu.....	31
2.3. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW).....	31
2.3.1. RDW ve İnflamasyon.....	32
2.3.2. Artmış RDW’nin Önemi.....	32
2.3.3. Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler	32
2.4. Sistemik İnflamasyon	33
3. MATERİYAL METOD.....	36
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AKI	: Acute Kidney Injury
ADH	: Anti Diüretik Hormon
AT-2	: Anjiotensin-2
ATN	: Akut Tubuler Nekroz
ACEİ	: Anjiotensin Konverting Enzim
ADQI	: Acute Dialysis Quality Initiative
AKIN	: Acute Kidney Injury Network
APACHE-2	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
GCSF	: Granülosit Colony Stimülan Faktör
Hb	: Hemoglobin
ICU	: Intensive Care Unit
IL-1	: Interlökin-1
IL-3	: Interlökin-3
IL-6	: Interlökin-6
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
mGPS	: modifiye Glasgow Prognostik Skor
NLO	: Nötrofil / Lenfosit oranı
NLR	: Neutrophil / Lymphocyte Ratio
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
PTH	: Parathormon
PLO	: Platelet / Lenfosit oranı
PLR	: Platelet / Lymphocyte Ratio
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
RIFLE	: Risk ,Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Failure
SOFA	: Sepsis-related Organ Failure Assessment
TLO	: Trombosit /Lenfosit oranı

UADHS : Uygunsuz ADH sendromu
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi

TABLÖLAR

Tablo 1. Hematolojik – onkolojik aciller

Tablo 2. KDIGO klavuzuna göre akut böbrek hasarının evreleri.

Tablo 3. Hastaların bazal demoğrafik, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri

Tablo 4. Malignite tanılarının dağılımları.

Tablo 5. YBÜ kabul edilen hastaların başvuru tanılarının dağılımı

Tablo 6. Grupların demoğrafik, karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Tablo 7. Ölüm için çok değişkenli COX regresyon analizi.

ŞEKİLLER

Şekil 1. Türkiye’de tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin grup içi yüzde dağılımı

Şekil 2. Türkiye’de tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerin grup içi yüzde dağılımı

Şekil 3. RDW skoru için Kaplan-Meier sağkalım analizi

Şekil 4. Nötrofil / Lenfosit oranı için Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Şekil 5. ABH yönünden Kaplan-Meier sağkalım analizi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kanser hastaları yoğun bakım ünitesine(YBÜ)yatış gerektiren hayatı tehdit edici hastalıklar açısından risk altındadırlar. Kanser hastalarının YBÜ'ne yatış endikasyonları kanser ilişkili, tedavi ilişkili veya komorbid hastalıklara bağlı olabilir. Bu hastalarda en sık ölüm nedenlerinin başında akut böbrek hasarı (ABH) ve enfeksiyon gelmektedir. Bu çalışmada amacımız YBÜ'ne yatırılan kanser hastaların da mortalite ile Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) evreleri ve inflamasyon bazlı prognostik skorların ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya 2010- 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma ve uygulama hastanesi dahili yoğun bakım ünitesi ile tıbbi onkoloji yoğun bakım ünitesine yatırılan 386 onkolojik tanılı hasta dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak düzenlendi. Hastaların demografik özellikleri, etyolojileri, komorbid durumları ve laboratuvar bulguları dosyalarından alındı. Yoğun bakımda kalış süresi ve sonuçları kaydedildi. hastalar ABH yokluğuna veya varlığına bağlı, KDIGO Evre-1-2-3 olarak, RDW değeri>16,8 veya $\leq 16,8$ olanlar, nötrofil/lenfosit oranı(NLO) ≤ 5 veya>5 olarak, platelet/lenfosit oranı (PLO)<150, 150-300 ve ≥ 300 olarak ve modifiye glasgow prognostik skorlama (mGPS) sistemi (crp <1 mg/dl ise mgps:0, crp>1mg/dl, albumin>3.5g/dl ise mgps:1, crp>1mg/dl ve albumin<3.5g/dl mgps:2) ölenler(grup 1) ve yaşayanlar(grup 2) olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Grup 1:(n=276) ve grup 2:(n=110) hasta idi. Grup 1'de kadın grup2'de erkek cinsiyet daha çoktu. Grup 1'de kreatinin, crp, nötrofil ve rdw düzeyi grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0.05$).Albumin, hemoglobin, trombosit, lenfosit ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$).Mortalite ile KDIGO evreleri, RDW ve NLO arasında pozitif ilişki olduğu görüldü.Mortaliteyi, KDIGO Evre 1; 1,9, Evre2; 2,3 ve Evre3; 2,4 kat, NLO>5 1,5 kat ve RDW>16.8 1,4 kat arttırdığı bulundu. mGPS ve TLO ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan onkolojik hastalarda KDIGO evreleri, RDW>16,8 ve NLO>5 mortalite için bağımsız risk faktörleridir. Bu özelliklere sahip hastalarda yoğun bakım ünitesinde kalış süresi de daha kısa süreli olmaktadır.

Anahtar sözcükler: Kanser, KDIGO evreleri, eritrosit dağılım genişliği, nötrofil/lenfosit oranı, mortalite

ABSTRACT

Intraduction: Cancer patients are at risk of life-threatening disease requiring intensive care unit (ICU) admission. ICU admission indications for cancer patients can be due to disease itself, treatment related complications or comorbid disease. Acute kidney injury (AKI) and infections are the leading causes of mortality in these patients. So, we aim to assess the relationship between mortality in cancer patients and KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) which is the latest classification of AKI and inflammation based prognostic scores.

Materials and methods: 386 patients with oncologic malignancies which were hospitalized in Internal Medicine Intensive Care Unit and Medical Oncology Intensive Care Unit of Dicle University Faculty of Medicine Research and Application Hospital between 2010 and 2014 years were included in the study. Demographic characteristics, etiologies, comorbid conditions and laboratory findings of patients were obtained from the patient files. Length of stay in the intensive care unit and outcomes were recorded., Patients were classified according to presence or absence of AKI, KDIGO staging (stage 1, 2, 3), RDW (>16.8 or ≤ 16.8), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) (≤ 5 or >5), platelet/lymphocyte ratio (PLR) (<150 , $150-300$, ≥ 300), modified Glasgow Prognostic Scoring (m GPS) system and death (group 1: dead, group 2: alive)

Results: Patient population in group 1 and group 2 were 276 and 110 respectively. There was more female patient in group 1 than group 2. Creatinine, crp, neutrophil and rdw values were statistically significantly higher in group 1 than group 2 ($p<0.005$). Albumin, hemoglobin, platelet, lymphocyte and the length of stay in intensive care unit were statistically significantly lower in group 1 than group 2 ($p<0.005$). There were positive relationship between mortality and KDIGO stages, RDW and NLR. KDIGO stage 1, stage 2 and stage 3 increased mortality 1.9, 2.3 and 2.4 times respectively. Also, NLR >5 and RDW >16.8 increased mortality 1.5 and 1.4 times respectively. There was no statistically significant relationship between mortality and m GPS and PLR.

Conclusion: KDIGO stages, RDW>16.8 and NLR>5 were found independent prognostic factors for oncologic patients hospitalized in intensive care unit. In this patient group; there was also shorter duration of stay in the intensive care unit

Keyword: Cancer, KDIGO stages, Red blood cell distribution width, neutrophil/lymphocyte ratio, mortality

GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünyada hemen her ülkede mortalite ve morbidite oranları açısından önde gelen sağlık sorunudur.(1) Yüzyılın başında kanser mortalite ve morbidite nedenleri arasında 8.sırada yer almaktaydı. Günümüzde ise tüm dünyada ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır.(2) Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı verilerine göre, tüm dünyada 12.4 milyon yeni kanser vakası, 25 milyon kanserli hasta ve 7.6 milyon da kansere bağlı ölüm vardır. Kanser vakalarının %60'ını az gelişmiş ülkelerdeki hastalar oluşturmaktadır.(3)

2015 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmada en sık görülen kanser tipleri erkeklerde %26 Prostat , % 14 Akciğer , %8 Kolon iken kadınlarda %29 Meme , %13 Akciğer , %8 Kolon olarak sıralanmaktadır. Ölüm oranları ise erkeklerde %28 ile Akciğer sonra %9 Prostat, kadınlarda %26 Akciğer ve %15 Meme kanseri şeklindedir.(4)

Kanserin tipine göre değişmekle beraber yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Daha az sıklıkla hormon tedavileri, biyolojik tedavi yöntemleri ve hedefe yönelik tedaviler kullanılır. Kanser tiplerine ve evrelemesine göre adjuvan – neoadjuvan tedavi verileceği belirlenir.

Kanser hastalığının seyri esnasında gerek hastalıktan kaynaklı akut ve/veya kronik komplikasyonlar gelişebileceği gibi tedavilere bağlı olarakta çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunların bazıları kanserin tipiyle alakalı olarak gelişebilen paraneoplastik sendromlar (hiperkalsemi, uygunsuz ADH (antidiüretik hormon)salınımı, hipoglisemi, dermatomyozit gibi) , tümör lizis sendromu, febril nötropeni olabileceği gibi koagülasyon bozukluklarıda gelişebilmektedir. Bu konuda venöz tromboembolizm koagülasyon bozuklukları içinde en sık gözlenen komplikasyondur.İmmobilizasyon, cerrahi girişimler, hormonal tedaviler, kemoterapi ve venöz kateter kullanımı ile meydana gelen vasküler hasarlar venöz tromboembolizm için risk faktörleridir.

Kanserin tedavisi esnasında veya sonrasında hastalarda çeşitli komplikasyonlar gözlemlenmektedir. Bunların başında kemoterapotik ilaç yan etkileri gelmektedir. Bulantı, kusma ve oral alım bozukluğuna bağlı ABH, kaşeksi,

yorgunluk gelişebilmektedir. Tedaviye bağılı olarak ağızda yaralar oluşmakta ve febril nütropenik olduğu zamanlarda hastalar enfeksiyona yatkınlıkları artmaktadır. Radyoterapi aldıkları bölgeye göre yanık, ses kısıklığı, mukozit ve fibrozis gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca takip sürecinde kanser hastalarının çeşitli nedenlere bağılı olarak yoğun bakım ünitesine yatış endikasyonları olabilmektedir. Bu komplikasyonlar febril nütropeni, pnömoni, sepsis, septik şok gibi enfeksiyöz durumlar olabileceğı gibi oral alım bozukluğu, diyare, ABH veya hastalığın progresyonu olduğunda şuur bulanıklığı , solunum yetmezliğı , kardiyak arrest ve hiperkalsemi, tümör lizis sendromu ve hipoglisemi gibi metabolik komplikasyonlarda olabilmektedir. Görülen bu komplikasyonlar kanser hastalarında mortaliteyi artırmaktadır.

Bu verilerden hareketle, bu çalışmada amacımız; 2010 – 2014 yılları arasında dahiliye ve medikal onkoloji yoğun bakım ünitelerine yatırılan onkolojik hastalarda mortalite ile KDIGO evreleri ve inflamasyon bazlı prognostik skorların ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KANSER

Kanser gerek sık görülmesi gerekse de ölümlerdeki artış olması yönüyle, Amerika ve dünyanın birçok yerinde büyük bir halk sağlığı sorunudur. Amerika’da dört ölümden biri kanserden kaynaklanmaktadır (5) Tanı olanaklarının gelişmesi, ortalama yaşam süresinin uzaması ve çevresel kanserojenlerin artması nedeni ile kanserin önemi daha da artmıştır(6). Acil Servise başvuruların artmasının nedenleri ise; yaşam süresinin, erken tanı oranlarının ve hastaların malignite hakkında bilgilerinin artması, tedavi yaklaşımlarının değişmesi sebebi ile takip sürelerinin uzaması ve bu süreçte uygulanan tedavilerin lokal ve sistemik komplikasyonları gibi geniş bir yelpazede sayılabilir (7). Acil başvuruları artan onkolojik hastalar, acil servislerin yoğunlaşmasını sağlayan önemli bir hastalık grubu olarak gözlenmektedirler. Yapılan bir çalışmada onkolojik hastaların ölmeden önceki son 6 aylarında özellikle fonksiyonel kapasitelerinin azalması, ağrı kontrolünün bozulması ve bilinç durum değişiklikleri nedeni ile daha sık acil servislere başvurdukları tespit edilmiştir (8) Maligniteli hastaların acilden yaralanma sıklığı zannedilenden daha fazladır (9). Acile başvuran hastalar daha iyi irdelenmeli ve hayati bulgularını etkileyen durumlar gözden geçirilmelidir. Şikayetler gerekli tetkikler ışığında değerlendirilip tedaviye başlanmalı ve bu süreç sonucunda tedavinin yanıtı yine acil servislere değerlendirilebilmelidir.

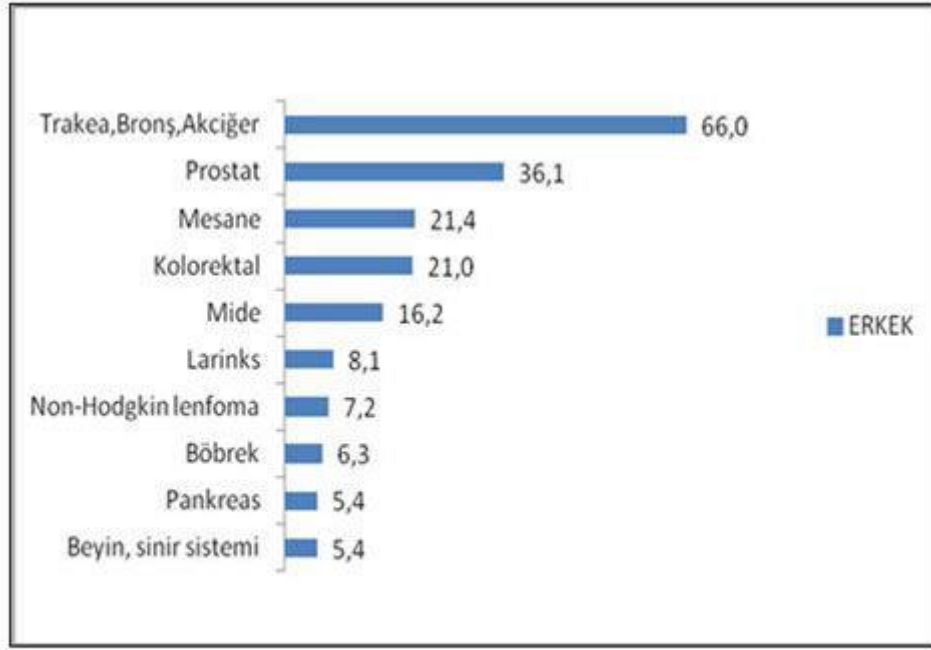
2.1.1. Kanser Tanımı ve Etiyopatogenezi

Kanser, hücrelerde bir dizi değişim sonucu yeni özelliklere sahip hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile karakterize hastalıklar grubudur. Kanser kişisel, ekonomik ve sosyal maliyeti yüksektir (10). Kanser hücrelerinde moleküler değişiklikler olmaktadır. Bu değişiklikler onkogenlerin mutasyonu, tümör süpresör genlerin aktivasyonu, DNA tamiri ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumlu genlerin değişmesine bağlı meydana gelmektedir.(11) Hücre kontrolü bozulup kanser oluşum süresi kanser tipine göre değişmekte olup yaklaşık 15-20 yıldır (6).Gelişmiş organizmalarda hücreler arası ilişkilerin devam etmesi için gereksinim duyulmayan ve fonksiyonları bozulan hücrelerin çevreye zarar vermeden ölmektedir. Bu programlı ölüme apoptozis denir.(12) Apoptozis embriyo döneminden ölüme kadar

devam etmektedir. B hücreli lenfomalarda apoptozisin azalmasına bağlı kanser olmaktadır. Ama genellikle proliferatif dokuların artışının olduğu kanser hastalığında apoptozis de artmaktadır. Kanser ayrıca tümör genlerinin aktivasyonu sonucunda oluşabilmektedir. Örneğin apoptozisi uyaran p53 geni %80 oranında akciğer karsinomunda tespit edilmiştir. Apoptotik indeks denilen yaşayabilir hücrelerin apoptotik hücreye oranı tümör tipini, evrelemesini, tedaviye yanıtı ve prognozu belirlemede anlamlıdır.(12) Kanser tanısı genellikle klinik, fizik muayene ve görüntülemelerde anormal bulgu nedeni ile şüphelenip doku biyopsisi ile kesin tanı konulur. Detaylı görüntülemeler hastanın operabilitesine karar vermek için kullanılmaktadır (10).

2.1.2.Demografik Özellikler

Gelişmiş ülkelerde beklenen yaşam süresi 80 yıl olup ülkemizde 70 yıldır. Dünyada 65 yaş üstü hastalar 65-74 yaş genç yaşlı, 75-84yaş orta yaşlı ve >85 yaşlı yaşlılar olarak kabul görmektedir. Kanser yaş ile orantılı olarak artış göstermektedir. Yaşlılık kanser hastaları için en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Yaşlı nüfusta kanser görülme insidansının fazla olma nedenleri arasında uzun yaşam sürecini sonucu diğer kanserojen ajanlara daha uzun maruziyet, hücresel onarım bozuklukları, yaşa bağlı fizyolojik değişimler ve immün sistemin zayıflaması sayılabilmektedir. Yeni kanser olgularının %50'den fazlası ve bütün kanserlerin %67'si 65 yaş üzerinde görülebilmektedir (13-14). Yaşa bağlı insidans paterni belirginken cinsiyette bu ayrım söz konusu olmamaktadır. Tüm yaşlar karşılaştırıldığında 2008'te ABD'de erkeklerde ilk sıraları prostat, akciğer, kolon kanserleri alırken, kadınlarda bu sıralama bronş, meme, kolon ve rektum kanserleri olarak gözlenmektedir. Kansere bağlı ölümlerde ise akciğer ve bronş kanseri ilk sıradadır. Bu sırayı erkeklerde prostat bayanlarda meme takip etmekte olup üçüncü sırayı da her iki grupta kolon kanserleri izlemektedir. (15)



Erkeklerde En Sık Görülen İlk 10 Kanserın Yaşı Göre Standardize Edilmiş Hızlarının Dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2009) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 1. Türkiye’de tüm yaş gruplarındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerin grup içi yüzde dağılımı (6)



Kadınlarda En Sık Görülen İlk 10 Kanserın Yaşı Göre Standardize Edilmiş Hızlarının Dağılımları (Birleşik Veri Tabanı, 2009) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Şekil 2. Türkiye’de tüm yaş gruplarındaki kadınlarda en sık görülen kanserlerin grup içi yüzde dağılımı (6)

Ülkemizdeki 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan Türkiye Kanser İstatistiklerine göre 2009 yılındaki tüm yaş gruplarında kanser sıklığı açısından erkeklerde ilk sıraları akciğer, prostat, mesane almakta olup kadınlarda bu sıra meme, tiroit ve kolorektal olarak bildirilmiştir. (Şekil 1, Şekil 2) (16) Ülkemizin dünya ülkeleri ile kanser insidansının karşılaştırılması sonucu, Türkiye kanser insidansı kadın ve erkekte farklı olmamak üzere daha düşüktür. Türkiye’de görülen ilk 5 kanser türü dünya ülkeleri ile örtüşmektedir. Erkeklerde trakea, bronş ve akciğer kanseri kadınlarda ise meme kanseri sıktır. Türkiye’de akciğer kanseri erkeklerde ilk sırada yer alırken kadınlarda beşinci sırayı almaktadır. Tiroit kanserleri kadınlarda ilk sırada yer alırken erkekte ilk on beş kanser grubunda yer almaktadır. Tiroit kanser sıklığı kadınlarda geçen senelere oranla Türkiye’de %14, ABD’de %32 artış göstermiştir.(16) Türkiye’de 2009 yılı yaşa standardize edilmiş kanser hızı erkeklerde 269,7, kadınlarda ise 173,3 (100000 kişide) tür.(16)

2.1.3. Onkolojik Aciller

Solid tümörlü hastalar gerek kanserin kendisi/metastazına bağlı olarak, gerek tedavi komplikasyonu olarak, gerekse de tümörden salgılanan metabolik aktif maddeler nedeniyle acil sorunlarla sıklıkla karşılaşmaktadırlar. Bu komplikasyonlar uygun yaklaşımlarla tedavi edildiğinde kanser hastalarında yaşam süresinin uzaması ile beraber lenfoma, testis tümörleri gibi kür olma şansı olan hastaların bu şanslarının devam etmesi sağlanabilecektir. Tablo 1’de karşılaşılabilecek onkolojik aciller görülmektedir. Onkolojik acil sorunu olan hastaların başlangıç tedavilerinin ilk başvurduğu merkez tarafından başlanması hayati önem taşımaktadır.(17)

Tablo 1. Hematolojik – onkolojik aciller

1. Metabolik aciller

- Tumor lizis sendromu
- Hiperkalsemi
- Hiponatremi ve uygunsuz ADH sendromu
- Tumore bağlı hipokalemi

2. Mekanik ve obstrüktif aciller

- Vena cava superior sendromu
- Kalp tamponadı
- Hiperviskozite
- Medulla spinalis basısı
- Beyin metastazları-KIBAS

3. Tedavi ilişkili aciller

- Kemoterapotiklerin damar dışına kacması
- Sitokin salınım sendromu
- Anafilaksi ve kapiller kaçış sendromu
- Hemorajik sistit
- Tedaviye bağlı ani olum
- Heparine bağlı trombositopeni

4. Kan ilişkili aciller

- Kemik iliği baskılanması
- Anemi
- Trombositopeni
- Koagulopati ve akut kanamalar
- Yaygın damar içi pıhtılaşması
- Mikroanjiyopatik hemolitik anemi
- Primer fibrinolizis
- Notropeni ve Notropenik Ateş

2.1.3.1. Febril Nötropeni

Nötropeni kanser tedavisinin en önemli ve en sık görülen yan etkilerinden biridir. Nötrofil sayısının periferik kandaki mutlak değerinin $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altında olması nötropeni olarak kabul edilir. Nötrofil sayısı $0,5-1 \times 10^9/L$ arasında olup 24-48 saat içerisinde $0,5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi beklenen hastalarda nötropenik olarak kabul edilmektedirler. Nötropenik ateş tanısı için ilaç, kan ürünü transfüzyonu gibi diğer ateş nedenleri dışlanmalıdır. Febril nötropeni için farklı tanımlamalar olmasına karşın en yaygın kabul edilen tanı kriteri oral ateşin tek ölçümde $38,3^\circ C$ veya üzerinde olması veya bir saat süreyle $38^\circ C$ veya üzerinde seyretmesi olarak tanımlanan kriterdir.(18-19) Günümüzde filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim ve sarmograstim kullanılabilecek granülosit “colony” stimulan faktörlerdir (G-CSF). G-CSF'lerin kullanıma girmesi ile myelosüpresif tedavinin bir sonucu olarak gelişen nötropeni insidansı azalmıştır. Kemoterapi rejimine bağlı nötropeni riski %20'nin üzerinde olan hastalarda G-CSF'lerin birinci siklus kemoterapi ile profilaktik

kullanımı önerilmektedir. Nötropenik bir hastada ateşin nedeni aksi kanıtlanana kadar enfeksiyondur ve hastaların tamamına yakınında kaynak endojen floradır. Başlangıç değerlendirmesi anamnez ve fizik muayene ile olmalıdır. Tam kan sayımı, üre, kreatinin, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri istenmesi gereken laboratuvar tetkiklerindendir. Mutlaka en az 2 veya daha fazla kan kültürü, akciğer grafisi, tam idrar tetkiki, idrar-gaita-boğaz-balgam kültürü, şüpheli odaklardan kültür alınması yapılması gereken ilk tetkiklerdendir. İlk değerlendirmenin ardından nötropenik ve ateşi olan bir hastaya beklenmeden ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Başlangıç antibiyotik tedavisinde dikkat edilmesi gereken noktalar arasında organ disfonksiyonu, ilaç allerjisi, önceki antibiyotik kullanımı, antipseudomonal aktivite, bakterisidal etki, merkezin antibiyotik kullanım tecrübesi, metisiline dirençli stafilokokus aureus ile kolonizasyon yer almaktadır.

Solid tümör tedavisinde kullanılan kemoterapilere bağlı olarak ortaya çıkan ve beklenen nötropeni süresi 7 günden az olan, akut komorbid hastalığı olmayan, performans statüsü 0-1 olan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalar düşük riskli olarak tanımlanmaktadır ve bu hastalarda oral ciprofloksasinin amoksisilin ve klavulonik asit ile kombinasyonu başlangıç ampirik antibiyotik rejimi olarak kullanılabilir. Başlangıç ampirik intravenöz antibiyotik monoterapisinde kullanılabilecek ajanlar arasında imipenem/cilastatin, meropenem, piperasilin/tazobaktam ve sefepim yer almaktadır. Aminoglikozit + antipseudomonal penisilin + beta-laktamaz inhibitörü, aminoglikozit + sefepim, aminoglikozit + seftazidim, siprofloksasin + antipseudomonal penisilin kullanılabilecek kombinasyon rejimleridir. Klinik olarak stabil olmayan hastalarda başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine vankomisin eklenebilir. Kültürde üreme olur ise antibiyogram sonuçlarına göre tedavi gözden geçirilir. Ateşin seyri ve diğer semptomlar günlük olarak kontrol edilmelidir. Kan tetkikleri haftada iki kez tekrarlanmalıdır. Tedavinin 48-72. saatinde eğer hala ateş yüksekliği devam ediyor, kültürlerde üreme yok ve hastanın kliniği ateşin devamı dışında kötüleşmiyor ise antibiyotik tedavisine atifungal bir ajan eklenmelidir.(18) Bununla birlikte hastanın kliniği kötüleşiyor ise vankomisinin tedavi rejimine eklenmesi gibi antibiyotik spektrumu genişletilmelidir. Bununla birlikte ishali olan bir hastada clostridium difficileyi kapsayacak metranidazol gibi bir ajanın kullanılması, vasküler giriş yerlerinde enfeksiyon belirtileri olan bir

hastanın başlangıç tedavisinde vankomisin olmas, perirektal enfeksiyon belirtileri olan bir hastaya anaeroblari kapsayan bir ajan eklenmesi, vezikuler lezyonlari olan bir hastaya antiviral bir ajan ile tedavi, oral veya ösefageal aftöz lezyonlari olan bir hastada antifungal bir ajanin başlangıç tedavisinde olması önemlidir.

Ateşin gerilemesinin ve nötropenin düzelmesinden 48- 72 saat sonra oral ajanlarla tedaviye devam edilebilir. Tedavinin süresi hastanın genel durumuna ve laboratuvar sonuçlarına bağıli olarak değışmekle beraber en az 7–10 gün sürmelidir. Febril nötropeni nedeniyle antibiyotik tedavisi başlanan bir hastaya beraberinde G-CSF başlaması tartışmalı olmakla beraber günlük pratikte kullanılmaktadır.(18) Kullanımı lökosit sayısı 10 000'in üzerine çıkana kadar sürdürülmelidir.

2.1.3.2. Vena Kava Süperior Sendromu

Süperior mediastinal yapıları veya lenfatikleri sıkıştıran herhangi bir benign ya da malign patolojilerin ince duvarlı vena cava süperiora baskı yapmak suretiyle kalbe venöz dönüşe engel olması vena cava süperior sendromu olarak bilinir.(19) Özellikle küçük hücreli akciğer kanseri, lenfoma, lösemi ve timoma hastalarında gözlenir. Klinikte baş ağrısı, yüzde ödem, yüzün hiperemik hal alması, boyun venöz damarlarının dolgunluğu, nefes darlığı görülebilir.(20) Vena kava süperior sendromunun erken dönemde tanınması hayati önem taşır. Histopatolojik olarak doğrulanmayan ancak hayati tehdit eden durumlarda iyi klinik değerlendirme ve radyolojik destekle ampirik kemoterapi/ radyoterapi çoğu zaman yanlış değildir. Ancak kesin tanının konulabilmesi için histopatolojik örnekleme ilk üç gün içinde yapılmalıdır. İlk yapılması gereken doğru tanının konulmasıdır. Kemoterapi ile hızlı cevap elde edilebilecek lösemi, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri ve germ hücreli tümörlerde ilk yaklaşım tedaviye kemoterapi ile başlanmasıdır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve timoma hastalarında radyoterapi öncelikle planlanabilir. Ampirik olarak diüretikler (furosemid 20 mg 2x1, İV), steroidler (deksametazon 8 mg 3x1, İV), başın yükseltilmesi, oksijen desteği gibi önlemler alınmalı ve hasta hızla bir onkoloji kliniğine yönlendirilmelidir. Vena kava süperiorun tromboz nedeniyle tıkanmasına bağıli gelişen vena kava süperior sendromunda trombolitik ajanlar dikkatle kullanılmalıdır.

2.1.3.3. Spinal Kord Kompresyonu

Çoğunlukla ekstradural metastazlar (%95), daha az oranda da intradural metastazlarla ortaya çıkar. Kemik metastazlarının en sık görüldüğü meme, prostat ve akciğer kanserlerinde görülme sıklığı daha fazladır. En sık torakal bölge etkilenir. Ağrı ilk semptomlardan biridir. İleri dönemlerde bacaklarda güçsüzlük, yürüme bozukluğu, parmaklarda uyuşluk, idrar ve gaita sorunları gibi nörolojik semptomlar tabloya eklenir. Direkt vertebra grafileri, MRI ve CT önemli tanı yöntemleridir. Kortikosteroidler ödemi azaltarak ve duyarlı tümörlerde lizis yaparak etkili olur. Lokal ve sağkalım beklentisi uzun olan hastalarda ilk seçilecek tedavi yöntemi cerrahidir. Lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi radyoterapiye duyarlı tümörlerde primer tedavi radyoterapi olabilir. Kemoterapinin kısa dönemde omurilik basısının lokal tedavisinde yeri yoktur.(21)

2.1.3.4. Hiperkalsemi

Hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisi malignitedir. Kanser tanısı konulmuş bir hastada hiperkalsemi litikkemik metastazlarına bağlı olarak ortaya çıkabileceği gibi kemik metastazı olmadan paraneoplastik sendromun bir parçası olarak tümörden salgılanan “PTH-releasing peptid”, prostoglandinler ve osteoklast aktive edici faktörlerin salgılamasına bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Multipl myelom, meme kanseri, prostat kanseri, böbrek kanseri, akciğer kanseri, lenfoma hiperkalsemiye sıklıkla neden olan malignitelerdir.3 Semptomları arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, kabızlık, idrar miktarında azalma yer almaktadır. Hafif yüksek kalsiyum seviyeli asemptomatik hastalarda (<12 mg/dl) kalsiyum seviyelerinin ve semptomların yakın takibi yapılmalıdır ve primer hastalığa yönelik tedavi uygulanmalıdır. Altta yatan hastalığın tedavisi, oral hidrasyon, mobilizasyon ve hiperkalsemiye neden olabilecek ilaçların (lityum, D vitamini, tiazid diüretikler vb.) eliminasyonu esastır.(19) Semptomatik veya kalsiyum seviyesi 12-13’ün üzerinde olan hastalarda kalsiyum seviyeleri paranteral tedavi ile düşürülmelidir. İzotonik sodyum klorür infüzyonu en etkili ilk tedavi yöntemidir. Volüm ekspansiyonu ve natriürezis renal kan akımını artırır ve distal tübülde sodyum-kalsiyum değişimi ile kalsiyum ekskresyonu artırılır. Verilecek sıvı miktarı hastanın dehidratasyonu ve kardiyovasküler fonksiyonuna göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonları önceden

normal olan ve kardiyak rezervi normal olan bir hastaya 300–400 mL/saat hızında üç-dört saat serum infüzyonu önerilir. Birkaç saat sonra hasta yeniden değerlendirilir. Genellikle 4000 mL/gün sıvı verilmesiyle, iki günde hastaların serum kalsiyum düzeyinde düşme sağlanabilmektedir. Furosemidin tedavide kullanılması tartışmalıdır. Diürez yetersizse ve sıvı retansiyonu varsa 40-80 mg/gün dozunda kullanılabilir. Steroidler, osteoklast aracılığı ile olan kemik rezorbsiyonunu ve gastrointestinal kalsiyum rezorbsiyonunu azaltırlar. Kortikosteroidler, altta yatan miyeloma, lenfoma, lösemi gibi bu ilaca yanıt veren tümörler ise veriyorsa özellikle kullanılmalıdır. Günlük steroid dozu 40-100 mg/gün prednizon olabilir. Farmakolojik dozlarda kalsitonin, böbrek kalsiyum atılımını arttırarak ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyumunu düşürür. Kalsitoninin etkisinin çabuk başlaması (iki-dört saat) en önemli avantajdır. İlk 48 saat sonra maksimum etkiye ulaşır ve daha sonra kalsitonine devam edilse de tolerans gelişir/etkisi azalır. Akut hiperkalsemi tedavisinde her altı saatte bir 8 IU/kg kalsitonin kalsitonin kullanılması önerilir. Kalsitonin çabuk başlayan etkisi nedeniyle bisfosfonatlar ile kombine olarak da kullanılmaktadır. Bisfosfonatlar hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler. Ancak etkileri geç başlar. Klinikte pamidronat ve zoledronik asit kullanılan başlıca bileşiklerdir. Pamidronat için önerilen doz 4 saatin üzerinde 90 mg intravenöz şeklindedir. Zoledronik asit ise 4 mg intravenöz 15 dakika infüzyon ile uygulanmaktadır.

2.1.3.5. Hiperürisemi

Lösemi, lenfoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi hücre “doubling-time”ı kısa olan tümörlerde daha sık görülür. Hiperürisemi riskinin yüksek olduğu tümörlerde özellikle böbrek yetmezliğini engellemek için proflaktik tedavi başlanmalıdır. Ürik asit yükselmesine veya asidik idrara neden olabilecek ilaçlar (tiyazidler, salisilatlar vb.) kesilmelidir. İzotonik ile intravenöz hidrasyona hemen başlanmalıdır. Tedavide kullanılabilecek diğer ajanlar arasında furosemid, oral ve/veya IV bikarbonat, asetazolamid, allopürinoldür (300–600 mg/gün). Bir diğer önemli noktada hiperürisemide akut tübüler nekroz riskini arttıracığı için intravenöz kontrast madde kullanılmasından kaçınılmalıdır.

2.1.3.6. Tümör Lizis Sendromu

Tümör lizis sendromu kana hücre içi içeriğin hızlı bir şekilde salınması sonrası oluşur. Bu sendrom hücre “turnover” inin yüksek olduğu lösemi, lenfoma gibi malignitelerde daha sık görülmektedir.(19-22) Tümör lizis sendromu tedavi başlanmasından önce ortaya çıkabileceği gibi daha sıklıkla sitotoksik tedavinin başlanmasının ardından günler içinde görülür. Tümör lizis sendromunun yönetiminde en önemli adım bu sendromun gelişmesinin önlenmesidir. Hücre parçalanması sonucu çok miktarda ürik asit, potasyum, fosfat ve pürin metabolitleri dolaşıma katılır. Kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucu hipokalsemi oluşur. Tümör lizis sendromu başta kalsiyum-fosfat ve ürat çökeltisi sonucu oluşan akut böbrek yetmezliği ve diğer multiorgan yetmezlikleri sonucu yüksek morbitide ve mortaliteye yol açmaktadır. Yüksek riskteki hastalar; genç (<25 yaş), erkek, ileri evre hastalığı olan ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri olan hastalardır. Diğer predispozan faktörler ise volüm azalması, konsantreasidik idrar pH’sı ve yüksek üriner ürik asit atılımlarının olmasıdır. Bu sendromun ortaya çıkabileceği risk altındaki hastalara kemoterapi uygulamadan 24–48 saat önce intravenöz hidrasyon başlanmalıdır. Sitotoksik tedaviden önce allopürinol de başlanmalıdır. Serum elektrolitleri, ürik asit ve kreatinin yakıdan izlenmelidir. Tümör lizis sendromu geliştikten sonra en önemli adım intravenöz hidrasyondur. Tedavi elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve hemodiyalizden oluşmaktadır. Hemodiyaliz gerekirse günde iki kez uygulanabilmelidir.

2.1.3.7. Hipoglisemi

Hepatoma, böbrek kanseri, pankreas adacık hücreli tümörleri gibi insülin salgılayan tümörlerde görülebilir. Bunun dışında hücre “turn-over”inin yüksek olduğu tümörlerde tümör hücrelerinin glikozu kullanmasına bağlı olarak da oluşabilmektedir. Fizyopatolojisinde başlıca üç mekanizma vardır. Birincisi insülin benzeri maddelerin tümör tarafından yapılması, ikincisi karaciğerdeki yapımından daha fazla glikozun tümör tarafından kullanılması ve son olarak hipoglisemiye önleyen mekanizmaların yetersizliğidir.(22) Hafif hipoglisemiler daha sık yemek yemekle kontrol edilebilir. Orta ve şiddetli hipoglisemilerin akut dönemdeki kontrolünde kortikosteroidler ve glukagon kullanılabilir. Asıl tedavi altta yatan

hastalığa yönelik tedavi olmalıdır. Hücre proliferasyonunun yüksek olduğu ve tümör hücrelerinin glikozu kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkan hipoglisemilerde intravenöz sürekli glikoz infüzyonu gerekebilir.

2.1.3.8. Uygunsuz ADH Sendromu (UADHS)

Bu sendrom küçük hücreli akciğer kanseri başta olmak üzere malign tümörlerde, santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, intraserebral lezyonlara, kafa travmasında, subaraknoid hemorajide, tüberküloz, pnömoni, abse gibi akciğer hastalıklarında görülebilir. Bunun yanında başta siklofosfamid, vinkristin, vinblastin, melfalan ve thiotepa olmak üzere çeşitli kemoterapötikler amitriptilin, klofibrat, klorpropamide ve morfin gibi bir kısım ilaçlarda UADHS'a yol açabilmektedir. En önemli bulgusu hiponatremidir. Halsizlik, mental durum değişikliği, konfüzyon, psikotik durum, nöbet, koma ve ölüm gerçekleşebilir. UADHS tanısı konabilmesi için renal, adrenal ve tiroid fonksiyonları normal olmalıdır. Tedavideki en önemli olan altta yatan hastalığın etkili bir şekilde tedavisidir. Neden olan ilaç kesilmelidir. Acil tedavi semptomatik ve şiddetli hiponatremisi (serum sodyumun < 125 mEq/l) olan hastalarda endikedir.(19-21-22) Bu hastalarda tedavi intravenöz serum fizyolojik ve furosemidden (1 mg/kg) oluşmaktadır. Serum sodyum konsantrasyonu hızla yükseltilmesi tablonun ağırlaşmasına neden olabilir. Kronik tedavide sıvı kısıtlaması uygulanmalıdır ve 24 saatlik sıvı 500–1000 mL ile sınırlanmalıdır. Bu tedavi yetersiz kalırsa demeklosiklin 600 mg/gün başlanmalıdır. Spesifik anti tümör tedavi hemen başlatılmalı ve beyin metastazı varsa steroidlerle birlikte kranial radyoterapi uygulanmalıdır.

2.2. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Görülme Sıklığı

ABH ,48 saat içinde serum kreatinin düzeyinin $\geq 0,3$ mg/dl veya bazal serum kreatinin düzeyinin 7 gün içinde $\geq 1,5$ kat artması veya idrar hacmi $< 0,5$ ml/kg/saat, (6 saat) olması sonucu oluşan klinik sendromdur.(23) Bununla beraber, ABH 'yi hastalığın şiddetine göre ABH, GFH' deki azalma ile tanımlansa da, tübüler ve/veya dolaşım sorunlarına bağlı olarak gelişebilir. Böbrek işlevlerindeki küçük

değişikliklerin, önemli ve büyük çaplı sonuçlara yol açabildiği göz önünde bulundurulduğunda; son zamanlarda terminolojik açıdan akut böbrek “yetmezliği” yerine, akut böbrek “hasarı” (ABH) tanımını tercih etmenin daha uygun olacağı belirtilmektedir.(24) Farklı derecelerde ve genellikle ilerleyici seyreden bir süreç olan ABH, bu özelliği nedeniyle bir sendrom olarak da nitelenmektedir. Potansiyel olarak geri döndürülebilir olmakla birlikte, ABH kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir kaynağıdır. Şiddetli hastalıklara yaygın biçimde eşlik eden ABH, mortalitede ve morbiditede anlamlı artışa yol açmaktadır. Yoğun bakımda takip edilen hastalarda ABH sıklığı %1-25’tir ve bunların %5’inde diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.(24-25) Başka bir çalışmada hastanede yatan yoğun bakım hastalarının %20-25’inde (26) tüm hastaların ise %5’inde (27) ABH geliştiği düşünülmektedir. Yine yoğun bakım hastalarında ABH mortalitesi % 28-90, son dönem böbrek yetmezliği görülme oranı %11-16 olarak bildirilmektedir.(28-29)

Gerçek insidansı saptamak, çalışmalardaki yöntem farklılıkları, ABH 'nın tanımı ve populasyon farklılıkları nedeniyle zordur. Yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu hastane bazlı olup, her çalışma için konulan ABH tanı kriterleri farklıdır. Toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ABH tanısı için genellikle serum kreatinin değerleri baz alınmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan toplumsal veya hastane kaynaklı çalışmalarda ortalama insidans yaklaşık 200/milyon kişi/yıl, diyaliz ihtiyacı ise yaklaşık 50/milyon kişi/yıl olarak saptanmıştır.

Çalışmalarda ABH tayini için kreatinin düzeyinin temel alınması, normal kreatinin düzeylerinde de böbrek fonksiyon bozukluğu olabileceğinden, yeterli değildir. İskoçya'nın Grampian bölgesinde Khan ve arkadaşları, yaptıkları 500.000'den fazla denekli çalışmada ABH ortalama insidansının (serum kreatinin >300 µmol/L) milyon kişide 620 olduğunu, yaşa bağlı insidansın yaş ile artacak şekilde milyonda 30-4266 arasında olduğunu bildirmişlerdir.(30) Çok büyük sayıda populasyonlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da buna benzer oranlar saptanmıştır. Liano ve arkadaşları, 14 yaş üstü 4.2 milyon kişilik toplulukta yaptıkları prospektif çalışmada, ABH sıklığını milyonda 209 olarak saptayıp, en sık nedenleri sırasıyla akut tübüler nekroz (%45), prerenal (%21), kronik zeminde akut gelişim (%12.7) ve obstrüktif ABH (%10) olarak bildirmiştir.(31)

2.2.1. Sınıflama

Bazı yazarlar ABH'nin böbrek hasarlanmasının ciddiyetine göre de sınıflanabileceğini ileri sürse de henüz bir fikir birliği oluşmuş değildir.(32) Günümüzde ABH patofizyolojik mekanizmalara göre prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Prerenal ABH en sık tipidir (% 55-60) ve böbrek parankim bütünlüğünün korunduğu, renal perfüzyon bozukluğu sonucu gelişen bir durumdur. Renal (intrinsik) ABH, tüm olguların % 35-40 kadardır. İskemik ya da nefrotoksik olaylar sonucu gelişen akut tübüler nekroz intrinsik renal ABH'lerin % 90'dan fazlasını oluşturur. Postrenal ABH, üriner traktın akut tıkanması ile birlikte olan hastalıklar sonucu gelişir ve tüm ABH olguları içinde % 5'den az yer tutar.(33)

2.2.1.1. Prerenal ABH

Glomerüler kanlanmayı azaltan hemodinamik bozukluklar nedeni ile gelişir. Her ne kadar altta yatan neden ortadan kaldırıldığında tama yakın düzelme olsa da, iyileştirilmediğinde hücrel hipoksi ve sonuçta akut tübüler nekroz gelişebilir. Bu süreç kişinin yaşına, sorunun ciddiyetine ve eşlik eden diğer klinik sorunlara (kalp yetmezliği, diyabetes mellitus vb.) göre değişebilir. Glomerüler kanlanmayı azaltan hipovolemi veya hipotansiyon gibi durumlarda, hayati organ (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb.) kanlanmasının sürdürülebilmesi için devreye giren organizmanın kan basıncı yükseltici sistemleri şunlardır: sempatik aktivite artışı, vazopressin salınımında artış, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve anjiyotensin-2 (AT-2) sentezinde artış. Böbrekte özellikle AT-2 aracılığıyla efferent arteriöl vazokonstriksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski konumuna getirilmeye çalışılır. Bu reaksiyon, kendisini tetikleyen neden ortadan kaldırılmadıkça geri dönmez. Efferent arteriolden ayrılan kanın tübülointertisyel bölgeyi besleyecek arteriyel kan olduğu göz önüne alınırsa, reaksiyonun devamı tübüler ve intertisyel bölgede önce hipoksi, sonra da nekroz oluşacaktır. Başlangıçta adaptif bir davranış olan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir. Böbrek su geri emilimini arttırıp normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum tutar. Bundan dolayı intrensek renal ABH'den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan FeNa % 1'in altındadır. Azalmış böbrek kan akımına

bağlı gelişen iskemiyin uzun sürmesi ve şiddetli olması akut tübüler nekroza (post-iskemik ATN) neden olabilir. Dolayısıyla, böbrek kan akımının mümkün olduğunca çabuk düzeltilmesi böbreğin iskemik kaldığı süreyi azaltacak ve parankim hasarının önlenmesini sağlayacaktır. Prerenal ABH’de böbrek hipoperfüzyonu düzeltilirse 24-48 saatte böbrek fonksiyonlarında düzelme başlar.

2.2.1.2. Renal (İntrinsik) ABH

Böbreğin kendisindeki sorunların yol açtığı ABH tablosudur. En sık görülen form % 85 ile akut tübüler nekrozdur. ATN’nin en sık nedenleri iske mi ve nefrotoksisite olmakla birlikte, hemen her olguda sebep birden fazladır. Bazı hastalarda, aynı patogenetik faktöre maruz kalmalarına rağmen ATN bulgularına rastlanmaksızın akut kortikal nekroz gelişebilmektedir. FeNa %1’in üzerinde ve idrar ozmolaritesi izotoniktir.

Akut Tübüler Nekroz

a) İskemik ATN, prerenal azoteminin aksine renal perfüzyonun düzelmesi ile hemen çözülmez. Ağır formunda renal hipoperfüzyon, bilateral kortikal nekroz ve geri dönüşsüz böbrek yetmezliğine yol açar. İskemik ATN sıklıkla major cerrahi girişim, travma, ağır hipovolemi, sepsis ve ağır yanıklar sonucu gelişir.

b) Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Toksinler, intrarenal vazokonstriksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübül obstrüksiyona yol açarak ABH’na sebep olurlar.

2.2.1.3. Postrenal ABH

Bilateral üreteral obstrüksiyon, mesane boynundan eksternal üretral meatusa kadar olan obstrüksiyon ya da soliter böbrek veya kronik böbrek yetmezlikli hastalarda tek taraflı üreteral obstrüksiyon durumlarında gelişebilir. En sık sebep, mesane boynu obstrüksiyonudur ki; prostatik hastalık (hipertrofi, neoplazi, prostatit), nörojenik mesane ve antikolinerjik tedavi sonucu ortaya çıkabilir. Daha az sebepleri; alt üriner traktın taş, pıhtı, spazmlı üretrit ile tıkanmasıdır. Üreter obstrüksiyonu intraluminal (taş, pıhtı, renal papilla), duvar infiltrasyonu (neoplazi) ya da eksternal basıya (retroperitoneal fibrozis, neoplazi, abse, cerrahi ligasyon) bağlı olabilir.

2.2.2. ABH'na Tanısal Yaklaşım

Detaylı bir öykünün alınması ve sistemik fizik muayenenin yapılması ile başlanır. Kan ve idrar testlerinden destekleyici veriler elde edilebilir. Tam kan sayımı, serum kreatinini, kan üre azotu, serum elektrolitleri, kalsiyum, fosfor, albümin, tam idrar tetkiki, idrar mikroskopisi, idrarda sodyum ve kreatinin düzeyi ve idrar ozmolaritesi düzeyleri bakılmalıdır. Gerekirse ileri tetkik istenerek ABH'nin daha nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır. ABH ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FeNa oldukça duyarlı bir testtir .

Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu: $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \times (\text{serum kreatinini/idrar kreatinini})$

2.2.3. ABH Kliniği ve Komplikasyonları

ABH; su, sodyum ve potasyumun renal ekskresyonunu, divalan katyon homeostazını, üriner asidifikasyon mekanizmasını bozar. Ek olarak üremik toksinlerin birikmesine sebep olur. Klinik durumun ağırlığı genellikle renal hasar ve katabolik durum ile paralellik gösterir. Oligürik-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligürik-katabolik hastalarda ise günlük artışlar 20-100 mg/dl ve 2-3 mg/dl kadar olabilir. Dolayısıyla ikinci grup hastalarda komplikasyon riski daha yüksek ve prognoz daha kötüdür.(33) Hemen tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABH sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir.(33)

Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K⁺ günde 0.5 mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımını düşündürür (rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır ise EKG değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca paresteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B'ye bağlı oligürik olmayan ATN'de görülebilir.(33) ABH'da serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diyabetik

ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyona bağlı olabilir.(33) Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışı düşündürür.(33) Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70'den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri; kemiklerin PTH'ya direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı oligürik olmayan ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir.(33) Anemi genellikle hafiftir. Eritropoez baskılanması, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABH'da ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir.(33) İnfeksiyon sıktır (%50-90) ve ABH'a bağlı ölümlerin % 75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve septisemi şeklinde ortaya çıkabilir.(33) Kardiyak komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner embolizmdir. Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30) .(33) Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütrisyonel destektir.(33) Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir.(33)

İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir. Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir.(33)

2.2.4. Genel Yönetim ve Komplikasyonların Tedavisi

Beslenme planı yeniden düzenlenmelidir. Amaç kalori ihtiyacını karşılamak, aynı zamanda katabolizmayı en aza indirmektir. Yağsız vücut ağırlığını korumaya

yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyet uygulanmalıdır. ABH kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Eğer sıvı yüklenmesi mevcutsa; su ve tuz kısıtlaması yapılmalı, yeterli olmazsa diüretik kullanımı düşünülmelidir. Ayrıca böbrekten atılan ilaçların dozları kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır. (34-35)

2.2.5. ABH Komplikasyonlarının Tedavisi

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfate mi ve metabolik asidoz oligürik ABH'nin değişmez komplikasyonlarıdır ve tanı anından itibaren bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması önemli konulardan biridir. Hastalara kalori ihtiyacını karşılayacak ve katabolizmayı en aza indirecek düzeyde bir beslenme programı uygulanmalıdır.(34-35) Efektif serum ozmolaritesindeki düşüşle birlikte olan hiponatremi, sıvı kısıtlaması ile genellikle tedavi edilebilmektedir. (34-35) Hafif düzeydeki hiperkalemi (< 5.5 mEq/L) diyetle potasyum kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L) sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değiştirici bir resin ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değerleri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insülin (10 ünite kristalize insülin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroz veya bunun eşdeğeri bir solüsyonda) verilmesi 30-60 dk içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık 45-50 mEq 5 dk üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; intravenöz 0.5 mg 100 ml % 5 dekstroz içerisinde 5 dk'dan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatın içeriğinde sodyum bulunduğu ve oligürik hastalarda çok dikkatli kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle

potasyum düşüşü sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini anagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solusyonu 5 dk'dan uzun sürede) verilmelidir. Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlamasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır. Metabolik asidoz serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/L'nin altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Şiddetli asidozlar oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalı ve hasta metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi, sıvı yüklenmesi ve akciğer ödemi gibi tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir.(34-35) Hiperfosfatemide diyetle fosforun kısıtlanması ve gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir. (34-35) Hipokalsemi şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Ancak rabdomiyoliz, pankreatit, TLS ve bikarbonat tedavisi sonrası gibi durumlarda şiddetli hipokalsemi olabileceği akılda tutulmalıdır. (34-35) ABH sonrası gelişmiş olan hiperürisemi genellikle hafiftir (15 mg/dl) ve tedavi gerektirmez.(34-35) ABH'li hastaların beslenmesi hekim, hemşire ve diyetisyenin yakın işbirliğini gerektiren bir durumdur. ABH olan hastalar heterojen bir grup oluşturur ve bundan dolayı beslenmenin bireyselleştirilmesi söz konusudur. Temel kural yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyetin uygulanmasıdır. ABH kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg (35 kcal/kg'ı geçmemeli) olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Yüksek dozda (>200 mg/gün) üreter okzalat atılımına ve buna bağlı olarak taş oluşumuna neden olan vitamin C dışında, diğer suda çözünen vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir. (34-35)

Anemi kan transfüzyonu yapılmasını veya eğer şiddetli ise ve iyileşme gecikmişse rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir. Üremik kanamalar desmopressin, aneminin düzeltilmesi veya diyaliz tedavisine genellikle cevap verir.

Hastanın entübe edilmesi gerekmedikçe veya eş zamanlı bir kanama diyatezi olmadıkça mide ülseri profilaksisine gerek yoktur. (34-35)

2.2.6. Prerenal ABH’da Tedavi

Prerenal ABH böbrek perfüzyonunun düzeltilmesine hızla cevap veren bir durumdur. Yapılacak olan sıvı replasman tedavisi gelişmiş olan kaybın şekline göre değişiklik göstermektedir. Kanamaya bağlı gelişen hipovolemiler özellikle de hasta hemodinamik olarak stabil değilse eritrosit transfüzyonu ile tedavi edilmelidir. Ancak aktif kanama yok ise veya hasta hemodinamik olarak stabilse izotonik ile volüm açığının düzeltilmesi yeterli olabilmektedir. Üriner veya gastrointestinal kayıplar genellikle hipotoniktir ve dolayısı ile hipotonik solüsyonlarla düzeltilmelidirler (%0.45 salin gibi). Serum potasyum düzeyi ve asit-baz dengesi tüm hastalarda yakından takip edilmelidir. Gerekli hallerde potasyum replasmanı ve sodyum bikarbonat replasmanı yapılmalıdır. Kalp yetmezliği olan hastalar loop diüretikler, antiaritmik ajanlar, pozitif inotropikler, preload ve afterloadı azaltan ilaçlarla tedaviye ve bazı durumlarda da intraaortik balon pompası gibi mekanik desteklere gereksinim gösterebilmektedirler. Sıvı tedavisi, ABH gelişmiş sirozlu hastalarda önemli bir sorundur.(36-37) Bu hastalarda her ne kadar intrarenal vazokonstriksiyon ve splanknik dolaşımda sıvı göllenmesi mevcutsa da, gerçek hipovolemi veya efektif arteriyel kan volümündeki azalma ABH’na katkıda bulunabilmektedir. Bu hastalarda gerçek hipovoleminin katkısı invaziv sistemik hemodinamik monitörizasyon altında uygulanan “sıvı yükleme deneme tedavisi” ile anlaşılabilmektedir. Hastanın asit sıvısında artma olabileceği veya akciğer ödemi gelişebileceği için sıvı yüklemesinin çok yavaş bir şekilde yapılması gereklidir. Parasentez uygulaması intrabdominal basıncın ve renal venlerdeki akımın böylelikle rahatlaması sonucu nadir de olsa GFH’de düzelmelere neden olabilmektedir (38)

2.2.7. Renal-İntrensek ABH’da Tedavi

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisine ek olarak farmakolojik ajanların kullanımı düşünülebilir. İskemik veya toksik ABH’da böbrek hasarını azaltmak ve böbrek fonksiyonlarının geri kazanılmasını hızlandırmak için birçok ilaç incelenmiştir. Düşük dozda dopamin (0.5-3 µ/kg/dk) infüzyonu, atriyal natriüretik

peptid, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), tiroksin gibi farmakolojik ajanlar pek çok araştırmaya konu olsa da, insanlarda böbrek hasarını azaltan veya böbrek fonksiyonlarının geri dönüşünü hızlandıran bir ajan henüz bulunamamıştır. Diüretik tedavisi ise oligürik ABH olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır ancak diüretik kullanımının ABH seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir.(34)

2.2.8. Postrenal ABH’da Tedavi

Özellikle akut bilateral ve tam tıkanıklık ile seyreden postrenal ABH tedavisinde ilk yapılması gereken işlem, tıkanıklığın giderilmesidir. Suprapubik veya üretral yoldan mesaneye kateter yerleştirilmesi mesane çıkışında olan tıkanıklığın giderilmesinde yardımcı olacaktır. Daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklarda üreteral katater veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Pelvikaliksiyel sistemde dilatasyonu olmayan bireylerde perkütan nefrostomi yerleştirilmesi zor olabileceği gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Tıkanıklığın giderilmesini takip eden birkaç gün içerisinde hastaların çoğunda uygun bir diürez sağlanırken, yaklaşık olarak % 5 kadarında GFH’ye oranla daha geç düzelen tübül fonksiyonlarından dolayı tuz kaybettiren sendrom gelişir. Bu hastalara kan basıncını normal düzeyde devam ettirebilmek için uygun bir şekilde intravenöz sıvı replasmanı yapılması gerekmektedir.(39) Postrenal ABH ile gelen hastalarda tıkanıklık giderilip idrar akımı sağlanana ve de böbrek fonksiyonlarında düzelme elde edilene kadar; gerekli durumlarda, genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde anlatılan tedavi yöntemlerinin gerekebileceği akılda tutulmalıdır.(39)

2.2.9. ABH’da Diyaliz Tedavisi

Diyaliz tedavisinin başlatılmasının mutlak endikasyonları arasında semptomatik üremi (flapping tremor, perikardiyal frotman, ensefalopati) ve medikal tedaviye cevap vermeyen asidoz, hiperkalemi ve sıvı yüklenmesi yer almaktadır. Seçilecek diyaliz yöntemi (periton diyalizi, hemodiyaliz, hemofiltrasyon) hastanın klinik durumu, hastanenin teknik donanımı ve hekimin teknik deneyimine bağlıdır (35,40,41)

2.2.10. Yoğun Bakım Ünitelerinde ABH'na Yaklaşım

Yoğun bakım ünitelerinde gözlenen ABH'ların nedenleri de diğer ABH olayları gibi prerenal, renal ve postrenal olarak üç ana başlıkta değerlendirilebilir.(42)

1) Prerenal nedenler; Efektif dolaşan volüm azlığı ve hipovolemi ile kendini gösteren patolojiler, hipotansiyon, selektif renal hipoperfüzyon oluşturan durumlar, sepsis ve NSAİİ ve RAAS blokajı yapan ilaç kullanımına bağlı gelişen ABH vakaları yoğun bakımlarda en sık saptanan prerenal nedenlerdendir.

2) Renal kaynaklı ABH'nin yoğun bakım ünitelerinde sıklıkla karşılaşılan şekli akut tübüler nekrozdur. Akut tübüler nekroz, iskemik kökenli veya nefrotoksik ilaç ilişkili olabilir. Renal kaynaklı ABH durumları arasında glomerüler ve vasküler hastalıklar da önemli yer tutar.

3) Postrenal nedenler; Bilateral ya da soliter üreteral obstrüksiyonlar ve alt üriner sistem obstrüksiyonları (mesane boynu veya üretra) postrenal ABH oluşturan önemli durumlar olarak tanımlanmışlardır.(43)

ABH sıklıkla oligüri ve azotemi ile kendini göstermektedir. Ancak azalmış idrar çıkışının tanısız açıdan duyarlılık ve özgülüğü düşük olmakla birlikte, yeterli idrar çıkışı güvenilir bir renal fonksiyon göstergesi olarak kabul edilemez. Yoğun bakım ünitelerinde azalmış idrar çıkışı olan hastanın öncelikle hikayesinde yakında geçirilmiş hastalık, hipotansiyon, ateş, hemoraji, altta yatan renal, kardiyak veya karaciğer hastalığı, nefrotoksik ajanlar, kontrast madde kullanımı ve üriner semptomlar açısından araştırılmalıdır. Ayrıntılı fizik muayene yapılırken ödem, döküntü, suprapubik veya abdominal kitle yönünden dikkatli olunmalıdır. Obstrüktif nefropati açısından mesaneye sonda takılması, rezidü volüm kontrolü, böbrek ve mesanenin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gibi incelemeler yapılmalıdır. Hasta, idrar analizi ve spot idrar incelemesi yoluyla intrinsik renal hastalık açısından değerlendirilmelidir. Prerenal azoteminin dışlanması volüm durumunun değerlendirilmesi yapılmalıdır. Eğer volüm durumu şüpheli ve volüm yüklenmesi kontrendike ise pulmoner arter kateterizasyonu planlanmalıdır. Tanısal terapötik yaklaşımlar denenmeli ve kontrendikasyon yoksa sıvı yüklenmesine başlanılmalıdır. Daha önceki basamaklarda tanı sağlanamadıysa vaskülit açısından laboratuvar testleri,

renal perfüzyon sintigrafisi, anjiyografi, renal biyopsi gibi testlere başvurulmalıdır.(43)

2.2.11. Yoğun Bakım Ünitelerinde ABH'dan Korunma

ABH açısından riskli olan hasta grubu içinde; yaşlı, kalp yetmezliği, diyabet, karaciğer hastalığı, önceden bilinen renal yetmezlik, renal arter stenozu olan hastalar sayılabilir. Yoğun bakım ünitelerindeki ABH açısından riskli hastaların akut böbrek hasarından korunmasında alınabilecek basit yöntemler içinde nefrotoksik ajanlardan kaçınma ilk sırada yer alır. Sıklıkla toksisiteye neden olan ajanlar arasında nonsterooid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) , aminoglikozidler başta olmak üzere bazı antibiyotikler ve radyokontrast maddeler sayılabilir. Riskli ilaçlar içinde sayılan aminoglikozidler ve siklosporin mutlaka kullanılması zorunlu ise kullanılmalı ve özellikle siklosporin, kan düzeyi takibi ile monitörize edilmelidir. Riskli hastalarda amfoterisin B verilecekse pahalı olmasına rağmen lipozomal formları tercih edilmeli, radyokontrast madde kullanılması gerekiyorsa izosmolar iyonik olmayan kontrast ajanlar kullanılmalıdır. Nefrotoksik ajanlara bağlı ABH 'nin önlenmesinde hidrasyon önemlidir. Kontrast nefropatisi ve toksik ABH gelişiminin önlenmesinde intravenöz izotonik sıvı tedavisinin verilmesi önemlidir. Özellikle yüksek riskli hastalarda kontrast nefropatisini önlemek amaçlı N-asetil sistein kullanılabilir.(44)

Yoğun bakım ünitelerindeki ABH açısından riskli hastaların ABH'dan korunmasında hemodinamik stabilitenin sağlanması önemlidir. Bu nedenle kan basıncının belli bir değerin üstünde tutulması oldukça önemlidir. Bu değer ortalama arteriyel basınç için 65 mmHg olarak kabul edilebilir.(45)

Yoğun bakım hastalarında oral ve/veya intravenöz yollarla yapılacak sıvı replasman miktarının düzenlenmesi de önemlidir. Hidrasyon yapılırken renal perfüzyonu koruyacak yeterli volüm sağlanmaya çalışılmalıdır. Ancak oligoürik ve kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyojenik pulmoner ödem, sepsis hastalarında ise kapiller kaçak yoluyla gelişebilecek kardiyojenik dışı ödem açısından dikkatli olunmalıdır.(46)

ABH'nin önlenmesinde mannitol ve furosemid olmak üzere iki grup diüretik'in rolü araştırılmış ve tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Mannitolün böbrekler üzerindeki koruyucu etkisini hücrelerin şişmesini engelleyerek ve tübüler

akımı arttırıp intratübüler tıkanmayı azaltarak yaptığı düşünülmektedir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda iskemik veya toksik ABH'nin önlenmesi ve tedavisinde herhangi bir etkinliği gösterilememiştir, aksine kontrast nefropatisinde (özellikle diyabetli hastalarda) olumsuz etkisi bildirilmektedir. Mannitolün rabdomiyoliz ile seyreden sıkışma tipi zedelenmelerde oldukça erken dönemde uygulanması durumunda ve renal transplantasyon süresince organ hazırlama solüsyonlarına eklenerek veya uygun zamanda verilerek renal koruyucu etkinliğinin en üst düzeyde olacağı gösterilmiştir. Loop diüretiklerinin hipervolemide endike ve yararlı olmasına rağmen ABH'den korunmada rolünün olmadığı kabul edilmektedir.(47-48)

2.2.12. Yoğun Bakım Ünitesinde ABH ve KDIGO Kriterleri

ABH kavramı oldukça geniş kapsamlı bir tanımlamadır. Bunun yerine, yetmezlik öncesinde görülen süreçlerin klinik olarak daha iyi anlaşılması bakımından ABH kavramının kullanımı tercih edilmektedir.

ABH, böbrek fonksiyonlarında ani azalma sonucu sıvı elektrolit dengesi ile asit-baz dengesinin sağlanamaması ve nitrojen atıklarının vücuttan uzaklaştırılamaması olarak tanımlanmaktadır.(49)

ABH'nin hastaneye yatan hastaların %5'inde, yoğun bakıma yatırılan hastaların ise %30'unda geliştiği ve bununda önemli bir oranda çoklu organ yetmezliğinin bir bileşeni olarak karşımıza çıktığı bilinmektedir. Son 30 yılda renal replasman tedavisi (RRT) teknolojilerinde gerçekleştirilen başarılı gelişmelere rağmen mortalite oranının halen %50 ve üzerinde olması, böbrek hasarının tedavisi konusunda halen alınacak çok yolun olduğunu göstermektedir.(50)

ABH; yoğun bakım ünitelerinde birincil hastalık olmaması, sıklıkla başka bir hastalığın komplikasyonu olarak görülmesi nedeniyle primer hastalığın mortalitesini yansıtır. Genellikle yoğun bakımlarda primer hastalıkların mortalitesi yüksek olduğundan son 50 yılda tedavi yöntemlerinde gelişmeler olmasına rağmen ABH mortalitesinde düşme görülmemiştir.(51,52)

Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnisiyatifi grubu (ADQI), ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak; ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır.(53) Baş harfleri RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002'de Vicenza'da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve

taslak halinde yayımlanmıştır.(54) Bu sınıflandırmaya göre hastanın serum kreatinin ya da idrar çıkışına göre ilk üç kriter ile risk, hasar, yetmezlik tanımlanırken, son iki kriter ile renal fonksiyonlarda kayıp ve son dönem böbrek yetmezliği tanımlanmıştır. Böylece hafif böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine kadarki bir çerçevede ABH ve sonuçlarını değerlendirme olanağı oluşturulmuştur. RIFLE kriterlerinin duyarlılığının artırılması amaçlanarak 2007 yılında *Acute Kidney Injury Network* tarafından 48 saat içindeki değişimleri içerecek şekilde *RIFLE* kriterleri yeniden modifiye edilmiş ve AKIN kriterleri doğmuştur.(55) 2012 Mart ayında RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla KDIGO sınıflaması geliştirilmiştir.

KDIGO grubu, bu bilgiler ışığında pratiğe yönelik olarak ABH 'nin tanımını, yayımlanan kılavuzunda şu şekilde yapmıştır.(56)

1. Serum kreatinin $\geq 0,3$ mg/dl/48 saat içinde veya
2. Bazal serum kreatinin $\geq 1,5$ kat/7 gün içinde veya
3. İdrar hacmi $<0,5$ ml/kg/saat, (6 saat).

Bununla beraber, ABH 'yi hastalığın şiddetine göre Tablo 2. de belirtildiği gibi evrelerine ayırmıştır.

Tablo 2. KDIGO klavuzuna göre akut böbrek hasarının evreleri.

Evreler	Serum kreatinin	İdrar çıkışı
1	Bazale göre 1,5-1,9 kat veya $\geq 0,3$ mg/dL artış	$<0,5$ mL/kg/6-12 saat
2	Bazale göre 2,0-2,9 kat artış	$<0,5$ mL/kg/ ≥ 12 saat
3	Bazale göre 3,0 kat artış veya Skr $\geq 4,0$ mg/dL artış veya renal replasman tedavisinin başlaması	$<0,3$ mL/kg/ ≥ 24 saat veya Anüri ≥ 12 saat

2.2.13. Akut Böbrek Hasarına Yatkınlık Oluşturan Durumlar Ve Risk Faktörleri

Madem ki ABH 'nin prevalansı ve mortalitesi bu kadar yüksek, öyle ise erken dönemde olguların belirlenmesinin bu oranların azaltılmasına katkı sağlayabileceği

söylenbilir. Bu amaçla, ABH 'ye yatkınlık oluşturan durumlar ve risk faktörleri belirlenmelidir. Nedir bunlar? ABH'ye Sepsis, kritik hastalar, dolaşım şoku, yanıklar, travma, kardiyak cerrahi, kardiyak olmayan majör cerrahi, nefrotoksik ilaçlar, radyokontrast ajanlar, zehirli bitkiler ve hayvanlar yatkınlık oluşturunken; dehidratasyon, ileri yaş, kadın cinsiyet, siyah ırk, kronik böbrek, kalp, akciğer ve kalp hastalıkları, diabetes mellitus, kanser ve anemi varlığı risk faktörlerini oluşturur.(57)

Anlamlı düzeyde morbidite ve mortalitesi olan ABH 'ye yatkınlık oluşturan durumların ve risk faktörlerinin veya riskli hastaların belirlenmesinden sonra yapılması gereken, klinik bulgular gelişmeden bu hastaların erken dönemde başarılı bir şekilde yönetilmesidir. Çünkü ABH 'yi geri döndürecek spesifik bir tedavi olmadığı için, tanı konulmadan önce yapılacak uygulamaların klinik sonuçlarının, tanı konulduktan sonra yapılan tedavi uygulamalarına göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir.(58)

Bu amaçla KDIGO, Tablo 2 de görüldüğü gibi serum kreatinin ve idrar çıkışının ölçülerek ABH'nin evresine göre değerlendirilmesini, yönetilmesini ve izlenmesini önermektedir. Bununla beraber böbrek hasarlanmasının etiyojisini, hasarı ilerleten faktörler ve böbrek fonksiyonunun azalmasına bağlı gelişen komplikasyonları da bilmemiz gerekmektedir.

Hastaların dolaşımında yeterli kan hacmi olduğundan emin olmak için, zaman zaman hemodinamik değişkenleri ölçmek gerekir. Bunun için santral venöz basınç gibi statik değişkenler yerine, hemen hemen her YBÜ' de kolaylıkla gerçekleştirilebilecek nabız basıncı değişkenliği, ultrasonografi ile vena kava inferiorun dolumu ve kalbin ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirilmesi gibi dinamik değişkenlerden yararlanılmalıdır. Bunun yanında, ABH 'nin önlenmesi için gerekli hemodinamik izlem ve destekler ile birlikte sıvı resüsitasyonu ve vazopressör uygulaması da yapılmaktadır.(59)

2.2.14. Akut Böbrek Hasarında Sıvı Resüsitasyonu

ABH 'de hangi tür sıvı ile resüsitasyona başlanacağı halen sorun olmaya devam etmektedir. Finfer ve ark.nın gerçekleştirdikleri "Saline vs Albumin Fluid Evaluation (SAFE)" çalışması bu konuya önemli katkılar sağlamıştır. Bu çalışmada, 3500 hastaya %4 albumin; 3500 hastaya ise %0,9 izotonik uygulanmıştır.

Randomizasyon sonrası 28 gün içinde mortalitede, RRT ihtiyacında ve süresinde fark bulunmamıştır.(60) Ayrıca bu çalışmada albumin kolu, izotonik koluna göre %27 oranında daha az sıvı olarak, daha az (1 L) pozitif sıvı dengesinde kalmıştır. Bunun önemi, Payen ve ark.nın pozitif sıvı dengesinin ABH'da 60 gün içindeki mortaliteyi arttırdığını göstermeleri ile ortaya konmuştur.(61) Bundan başka hipovoleminin düzeltilmesinde yaygın kullanılan, albuminin alternatifi ve ucuz olan diğer bir ürün de hidroksietilstarch (HES)'tir. Farklı konsantrasyonları olan HES 'in %6'lık solüsyonu izoonkotik iken, %10'luk HES hiperonkotiktir ve potansiyel olarak böbrek fonksiyonlarını bozan nefrotoksik bir maddedir.(62) "Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP)" çalışmasında, %10'luk HES ve izotonikle modifiye edilmiş ringer laktat solüsyonu kullanılmış, HES grubunda ABH insidansı, RRT ihtiyacı ve mortalite daha fazla bulunmuştur.(63) Bu ve diğer randomize klinik çalışma (RKÇ) lara bağlı olarak KDIGO, Hemorajik şok yoksa, akut böbrek hasarı riski olan veya akut böbrek hasarı olan hastalarda intravasküler volümün genişletilmesi için başlangıç sıvı tedavisinde izotonik kristalloidlerin, kolloidlere (albumin veya nişasta) tercih edilmemesini önermektedir.

2.2.15. Akut Böbrek Hasarında Vazopressör Kullanımı

Sıvı resüsitasyonuna veya şoklu hastalarda intravasküler volümün optimize edilmesine rağmen devamlı hipotansiyonu olanlarda ABH gelişme riski vardır. Bunu önlemenin yolu, sistemik vazopressör kullanarak renal perfüzyonun korunması veya iyileştirilmesidir. Bunun için norepinefrin, dopamin veya vazopressin kullanılabilir. De Backer ve ark., dopaminle norepinefrini karşılaştırdıkları çalışmada renal fonksiyonlar ve mortalite üzerine anlamlı fark bulamazlarken, aritmik olayların dopamin grubunda daha fazla olduğunu, subgrup analizinde ise dopamin kullanılan kardiyojenik şoklu hastalarda septik veya hipovolemik şoklu hastalara göre 28 gün içinde mortalitenin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir.(64) Son zamanlarda norepinefrine dirençli şoklu hastaların tedavisinde vazopressin önem kazanmaya başlamıştır. Bununla beraber vazopressinin kan basıncını ve diürezini arttırdığı görülmüş, ancak RRT ihtiyacını azalttığı ve ya sağkalımı uzattığı henüz kanıtlanamamıştır.(65) KDIGO, Akut böbrek hasarı riski olan veya akut böbrek

hasarı olan vazomotor şoklu hastalarda sıvı tedavisi ile birlikte vazopressör kullanılmasını tavsiye etmektedir.

2.2.16. Akut Böbrek Hasarında Diüretik Kullanımı

Bundan başka diürezin sağlanması için renal dozda dopamin kullanımı ile ilgili Friedrich vark.nın yaptığı bir metaanalizde, renal fonksiyonlarda ve sağkalımda iyileşme sağlamadığı, diyaliz gereksinimini azaltmadığı ve sadece dopamin tedavisinin birinci gününde idrar çıkışında iyileşme sağladığı bildirilmiştir.(66) Ayrıca, dopaminin düşük dozlarda bile taşiaritmileri ve miyokardiyal iskemiye tetiklediği, intestinal kan akımını azalttığı ve T-hücre fonksiyonlarını baskıladığı belirtilmiştir.

KDIGO, Akut böbrek hasarının önlenmesinde veya tedavisinde düşük doz dopamin kullanılmamasını önermektedir

ABH 'nin önlenmesinde ve tedavisinde sıklıkla ve esas olarak diüretiklerin kullanıldığı, özellikle oligüri ile seyreden, aşırı volüm yükü olan ABH 'yi nonoligürik forma çevirmek için furosemidin klinisyenlerce yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Uchino ve ark., ABH 'li hastaların %59-70'inde nefroloji konsültasyonu sırasında veya RRT başlamasından önce diüretik kullanıldığını bildirmişlerdir.(67) Elbette sıvı dengesinin kontrol edilmesinde, ilaç ve beslenme uygulamalarına fırsat vermesi açısından diüretikler tartışmasız yararlıdır. Ancak gereksiz ve lüzumundan fazla ve sürede kullanılması durumunda, dolaşımdaki etkili hacmi aşırı azalttığı, böbrek fonksiyonlarına zarar verici bir durum oluşturmasının yanında kulak çınlaması ve sağırılık gibi önemli ototoksisite bulgularına neden olduğuda gösterilmiştir.(68) Bundan başka, yine Ho ve ark. furosemidin hastane mortalitesi, RRT gereksinim riski, diyaliz seans sayısı ve hatta kalıcı oligürili hasta oranı üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığını ortaya çıkarmışlardır.(69) KDIGO' nun diüretikler ile ilgili önerisi şu şekildedir.

- Akut böbrek hasarının önlenmesinde diüretik kullanılmaması önerilmektedir
- Aşırı volüm yükünün tedavisi hariç, akut böbrek hasarının tedavisinde diüretiklerin kullanılmaması tavsiye edilmektedir

2.2.17. Akut Böbrek Hasarında Renal Replasman Tedavi Başlama Zamanı Ve Modaliteler

ABH olan hastada her türlü terapötik ve destek girişime rağmen hastalığa özgü bazı komplikasyonlar gelişebilir. RRT, bu komplikasyonlar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Aslında RRT, önemli bir tamamlayıcı tedavidir ve gerekmedikçe uygulanmamalıdır. Böbrek fonksiyonlarının RRT uygulamadan iyileşmesine imkân tanınmalıdır. Çünkü zamansız uygulanan RRT'lerin böbrek fonksiyonlarını iyileştirici değil, kötüleştirici bir özelliğe sahip olduğu ve ABH 'nin kronik böbrek hastalığına ilerlemesine neden olduğu bilinmelidir.(70) Ayrıca RRT'nin hipotansiyon, elektrolit embalsısı, kusma, aritmi, kramp, vasküler erişim ve koagülasyon gibi önemli komplikasyonları vardır. RRT'ye ne zaman başlanmalıdır ve hedefleri nelerdir? Bugüne kadar ABH 'de diyalize başlamanın optimal zamanlamasıyla ilgili bir tanımlama yapılmış değildir. Günümüzdeki uygulama, hastanın klinik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerine bakılarak RRT'ye karar verilmesi şeklindedir. Bu endikasyonlar; şiddetli hiperkalemi, metabolik asidoz, aşırı volüm yükü, pulmoner ödem, üremik komplikasyonlar (kanama, perikardit gibi), aşırı ilaç dozları (salisilat, etilen glikol, metformin, karbamazepin, valproik asit, metanol gibi) ve entoksikasyonlardır.(71-72) RRT hedefleri ise sıvı-elektrolit, asit-baz ve solüt homeostazisini sağlamalı, böbreği ileri zararlanmalardan korumalı, renal fonksiyonların iyileşmesini sağlamalı ve ilaç uygulamaları ile beslenme gibi diğer tedavilere imkan vermelidir. Dolayısıyla ideal olarak RRT'ye başlamak için optimal zamanlama hastanın sistemik değerlendirilmesini ve RRT hedeflerini içermelidir. RRT'ye karar verdikten sonra hastanın hangi diyaliz modalitesi ile tedavi edileceği belirlenmelidir. RRT aralıklı olabileceği gibi devamlıda olabilir. Bu tedavi modaliteleri aşağıdaki gibidir.

- Aralıklı hemodiyaliz veya periton diyalizi
- Devamlı renal replasman tedavileri
 - Devamlı venovenöz hemofiltrasyon
 - Devamlı venovenöz hemodiyaliz
 - Devamlı venovenöz hemodiyafiltrasyon
 - Yavaş düşük etkinlikli diyaliz
 - Yavaş devamlı ultrafiltrasyon

KDIGO'nun hasta profiline göre şunarı önermektedir.(73)

- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda aralıklı renal replasman tedavisi yerine devamlı renal replasman tedavi uygulaması önerilir
- Diğer nedenlere bağlı artmış intrakraniyal basıncı veya jeneralize beyin ödemi veya akut beyin hasarı olan akut böbrek hasarı olan hastada aralıklı renal replasman tedavisi yerine devamlı renal replasman tedavisi uygulaması önerilir

Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra standart aralıklı hemodiyaliz uygulamasına geçilebilir.

2.2.18. Akut Böbrek Hasarının Prognozu

YBÜ'de büyük oranda multi organ yetmezlik tablosunun bir bileşeni olarak karşımıza çıkan ABH'nin prognozu eşlik eden hastalıklara ve risk faktörlerine bağlıdır. Bu konuda yapılan iki ayrı çalışma da YBÜ' de ABH olan hastalarda prognoz üzerinde ortak risk faktörleri; dört ve dörtten fazla organ sisteminde yetmezlik, mekanik ventilasyon, sepsis, YBÜ' ye kabulde serum kreatinin değeri, YBÜ' de uzamış kalış süresi, önceden kronik hastalık olması ve devamlı RRT ihtiyacı olarak belirlenmiştir.(74-75)

2.3. Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW)

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) rutin olarak kan sayımı incelemesinde bakılan ve eritrositlerin hacim degiskenliğinin bir ölçütüdür. Yüksek RDW eritrosit hücre hacimlerinde daha büyük bir çeşitlilik anlamına gelir. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır. Normal RDW degerleri %11 ile %14,5 arasındadır.(76-77) RDW, demir eksikliği, B12 vitamini ve folat eksikliğinde artarak anizositozu göstermektedir. Eritrosit yıkımının artması (hemoliz), kan transfüzyonu sonrası ve hemoglobinopatiler RDW yüksekliğine yol açtığı bilinen diğer nedenlerdir. Kalp yetersizliği olan hasta populasyonunda da RDW'nin önemli prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.(78) Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW'nin orta yaşlı ve yaşlı populasyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdiler.(79) Aynı çalışmada anemi ve beslenme bozukluğu olmayan hasta grubunda da RDW yüksekliğinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş.(79)

2.3.1. RDW ve İnflamasyon

Yoğun bakım ünitelerinde, sistemik enflamasyonun progresif hastalık, kardiyovasküler mortalite ve ölüm göstergesi olduğu gösterilmiştir. Sistemik enflamasyon yanıtı kemik iliği fonksiyonunu ve demir metabolizmasını etkiler.(80,81) Proinflatuar sitokinlerin (RDW artışıyla bağlantılı olan) eritropoetinin indüklediği eritrosit matürasyonunu ve proliferasyonunu inhibe ettiği ve eritropoetin reseptör ekspresyonunu downregüle ettiği bulunmuştur.(82) Aynı zamanda oksidatif stres RDW ve mortalite arasındaki ilişkiye katkıda bulunan bir faktör olabilir. Yüksek oksidatif stres sepsiste aktive lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri aracılığıyla oluşur.(83) Ayrıca, oksidatif stresin kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresini kısaltarak ve büyük premtür kırmızı hücrelerin periferik dolaşıma salınımını arttırarak RDW artışını indüklediği ortaya atılmıştır.(84) Diğer bir açıklama malnütrisyon ile ilişkili olabilir. Total kolesterol ve albümini içeren nutrisyonel markırların önemli ölçüde RDW ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.(85) Ek olarak, RDW inflamasyon ve malnütrisyon ile yakından ilişkili olduğu bilinen renal disfonksiyonla bağlantılı olduğu kaydedilmiştir(85,98)

2.3.2. Artmış RDW'nin Önemi

Tam kan sayımında bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımını gösteren bir indekstir. RDW aneminin teşhisinde kullanılmakta olup yükselmesi hemolizde ve eritrositlerin yapım bozukluklarında gözlenmektedir.(86) RDW sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda pulmoner emboli (87), akut böbrek yetmezliği(88), pulmoner arteriyel hipertansiyon(89), periferik arter hastalığı(90) ve inmede(91) de yükselmektedir. Son çalışmalarda akut miyokart infarktüsünde, koroner arter hastalığında, kalp yetmezliğinde de RDW seviyesinin diğer inflamatuvar belirteçler gibi yükseldiği gösterilmiştir.(92,93)

2.3.3. Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastıklarına bağlı ölümler de dahildir.(94,95) Bu düşünce

1988 – 1994 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi’ne katılan 45 yaşından büyük 8175 tane yetişkine göre ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçları şunlardır ; (94)

- RDW’nin birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında RDW’nin artmasıyla 2. , 3. , 4. ve 5. Beş’te birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümdaki risk oranları sırasıyla 1.1, 1.2 , 1.4 , 2.1 idi. RDW’deki her yüzde 1’lik artış, tüm nedenlere bağlı ölüm oranını yüzde 22 arttırmaktadır.
- Bütün nedenlere bağlı ölümlerde RDW ile ilişki; çalışma anemik olmayan hastalara kısıtlandığında veya demir, folat, vitamin B12 eksikliği olmayan normal sınırlardaki (% 11–15) RDW’li hastalar için korunmaktadır.
- İleri yaş, yüksek CRP, yüksek fibrinojen, yüksek beyaz kan hücresi sayısı da yüksek RDW seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki fizyolojik mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, zayıf pulmoner fonksiyon, diğer çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen tam olarak bilinmemektedir.(96,97)

2.4. SİSTEMİK İNFLAMASYON

Malign hastalıklar ve inflamasyon arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Kanseri; kronik hepatit, kronik gastrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve kronik pankreatit gibi eşitli inflamatuvar durumlarda gelişebilir. (99) Yine , kanserin kendisi transkripsiyon faktörleri ve majör inflamatuvar sitokinlerin üretimiyle lokal veya sistemik inflamasyonu indükleyebilir.(100) Kanseri ilişkili inflamasyon hücre proliferasyonu, hücre survivalı, angiogenesis, tümör hücre migrasyonu, invazyon, metastaz ve adaptif immünitinin inhibisyonunu etkileyebilir.(100) Sistemik inflamasyon interlekin-1 (IL-1), interlekin-3 (IL-3) ve interlekin-6 (IL- 6) gibi megakaryosit proliferasyonunu stimüle eden çeşitli pro-inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile ilişkilidir. Trombosit agregasyonu ve degranulasyonu ile birlikte onu takip eden trombosit kaynaklı pro-angiogenik mediatörlerin salınımının tümör büyümesinin önemli bir belirteci olduğu düşünülmektedir.(101)

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır.(102,103) Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar.(104,105) İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Artmış NLO'nun, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır.

Son zamanlarda, NLO'da yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir.(106,107) Nötrofili, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.

Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLO'nun, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir.(108,109) Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür.(110) Periferik kanda NLO, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır.

İnflamatuvar bazlı prognostik skordardan Modifiye Glasgow Prognoz Skoru (mGPS), artmış C-Reaktif Protein (CRP) ve azalmış albümin düzeyleri temel alınarak hazırlanmış bir skordur.(111,112) mGPS sistemik inflamasyon dayalı prognostik skorlar içinde en yaygın kullanılanıdır. mGPS in kanser hastalarında prognostik değeri olduğunu gösteren 60 tan fazla çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle kanser hastalarının rutin klinik değerlendirmesinde kullanılabilir bir

parametredir.(113) Malign Plevral Mezotelyomalı hastalarında yapılan bir çalışmada GPS skoru ile prognoz arasında önemli ilişki saptanmıştır.(111)

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya 2010- 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesi ve Tıbbi Onkoloji Yoğun Bakıma yatırılan ve tedavileri yapılan onkolojik (malignite) tanısı olan 450 hasta dahil edildi. Çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alındı. (14.05.2015 / 239)

Çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri aşağıdaki tablo da özetlenmiştir.

Dahil etme kriterleri

- 18 yaş ve üstü olması
- Patolojik malign tanısı olması
- Evre 1-2-3-4 hastalar

Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı tanılı hastalar
- Histopatolojik tanısı olmayanlar
- Kronik Böbrek Hasarı/ Yetmezliği
- Terminal dönem hastalar
- Multiorgan yetmezliği
- Kardiyojenik şok
- Ağır malnutrisyon
- Diyabetik ketoasidoz

Yoğun bakıma yatırılan malignite tanılı 450 hastanın dosyası incelendi. Dışlama kriterlerine sahip 64 hasta çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine uygun 386 hastanın demografik özellikleri etyoloji ve komorbid durumları hasta dosyalarından alındı. Hastaların yoğun bakıma kabul ediliş anındaki ve 48 saat sonraki kreatinin düzeyi ve RDW, hemoglobin (Hb), MCV, lenfosit, nötrofil, trombosit, CRP, albumin, daha önce almış olduğu tedavisi, yoğun bakımda kalış süresi ve sonuçları kaydedildi.

Hastalar RDW değeri $> 16,8$ veya $\leq 16,8$, ABH varlığına veya yokluğuna göre, KDIGO evrelemesine göre Evre 1) 48 saat içinde Serum kreatinin düzeyinin

$\geq 0,3$ mg/dl veya bazal serum kreatinin düzeyinin 7 gün içinde $\geq 1,5$ kat artması veya İdrar hacmi $< 0,5$ ml/kg/saat, (6 saat) , Evre 2) bazale göre 2.0-2.9 kat artış, Evre 3) bazale göre ≥ 3 kat artış veya serum kreatinin ≥ 4 mg/dl veya renal replasman tedavisinin başlamasına göre (56), CRP < 1 mg/dl veya ≥ 1 mg/dl , Albumin < 3.5 g/dl veya ≥ 3.5 g/dl Nötrofil / Lenfosit Oranı ≤ 5 veya > 5 , Platelet / Lenfosit Oranı < 150 ise 0 , 150-300 ise 1 , ≥ 300 ise 2 olacak şekilde , ve mGPS skorum sistemi (CRP < 1 mg/dl ise mGPS :0 CRP > 1 mg/dl albumin > 3.5 g/dl ise mGPS:1 CRP > 1 mg/dl ve albumin < 3.5 g/dl ise mGPS:2). (114) bakılarak bu parametrelerin mortalite üzerine etkileri karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Değişkenler normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov- Smirnov / Shapira-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arasında karşılaştırmalar Student t testi kullanılarak yapıldı. Farklı gruplar arasındaki sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı Ki-Kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı. Hastaların artmış mortalite ilişkili karakteristiklerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli analizler kullanıldı. Sağkalım için Kaplan-Meier Metodu kullanıldı ve log rank analizi kullanılarak karşılaştırıldı. Mortalite ilişkili değişkenler analizi için çok değişkenli Cox Regresyon analizi yapıldı. Tip 1 hata düzeyinin %5 in altında olan durum bir istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı.

4. BULGULAR

Toplam 386 malignite hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonu 246 erkek (63.73%) ve 140 (36.27%) kadın hastayı içermektedir. Hastaların ortalama yaşı 59.89 ± 14.06 idi. Hastaların ortalama yoğun bakım kalış süreleri 7.84 ± 7.32 gündü. Hastaların ortalama RDW değerleri 18.89 ± 4.02 olup, 275 'inde RDW $>16,8$ idi. Hastaların %50.51 'de ABH geliştiği saptandı. Çalışma hastalarının bazal demoğrafik, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Hastaların bazal demoğrafik, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri

Parametreler	
Cinsiyet (Erkek/kadın)	246/140
Yaş (yıl)	59.89 ± 14.06
Kreatinin (mg/dl)	1.64 ± 1.56
CRP (mg/dl)	13.57 ± 10.25
Albumin (g/dl)	2.14 ± 0.59
Trombosit (K/uL)	215.17 ± 148.86
Nötrofil (mm^3)	11.72 ± 11.68
Lenfosit (mm^3)	1.04 ± 0.88
Trombosit/Lenfosit oranı	380.52 ± 551.61
Nötrofil /Lenfosit oranı	23.18 ± 93.62
RDW (%)	18.89 ± 4.02
Hemoglobin (g/dl)	10.15 ± 2.02
MCV (fL)	85.81 ± 37.37
YBÜ kalış süresi (gün)	7.84 ± 7.32
ABH (%)	% 50.51
RDW >16.8	% 71.24

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; ABH, akut böbrek hasarı

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 37’de (n=143) akciğer malignitesi, %14.8’de (n=57) mide malignitesi, %11.7’de (n=45) meme malignitesi ve kalan 36.5% (n=141) diğer malignitelerin tanısı mevcuttu. Hastaların malignite tanılarının dağılımları Tablo 4’te sunulmaktadır.

Tablo 4. Malignite tanılarının dağılımları.

Değişken	N	%
Akciğer	143	37
Mide	57	14.8
Meme	45	11.7
Kc- Safra	29	7.5
Kolon	24	6.2
Prostat	23	6.0
Over	22	5.7
Pankreas	15	3.9
Beyin	13	3.4
Baş-boyun	11	2.8
Lenfoma	4	1
Toplam	386	100

YBÜ kabul edilen hastaların başvuru tanıları % 33.67 si (n=130) solunum yetmezliği, %25.38’de (n=98) şuur bulanıklığı, %16.83 (n=65) diyare ve oral alım bozukluğuna bağlı ABH dir. YBÜ kabul edilen hastaların başvuru tanılarının dağılımı Tablo 5’te sunulmaktadır.

Tablo 5.YBÜ kabul edilen hastaların başvuru tanılarının dağılımı

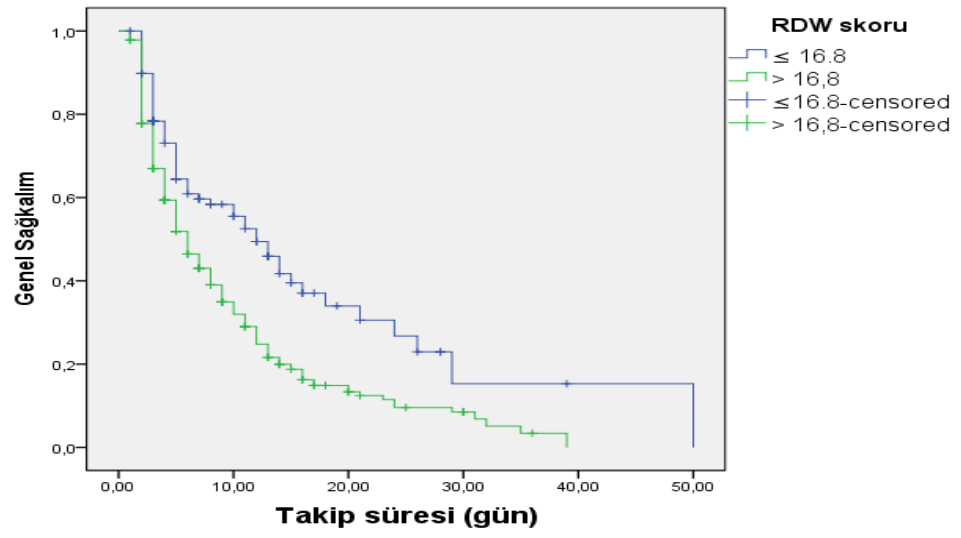
Değişken	n	%
Solunum yetmezliği	130	33.67
Şuur bulanıklığı	98	25.38
Diyare – Oral alım bozukluğuna bağlı ABH	65	16.83
Febril nötropeni	23	5.95
Pnömoni	21	5.44
Sepsis	17	4.40
Gastrointestinal kanama	14	3.62
İkter	10	2.59
Derin ven trombozu	4	1.03
Hiperkalsemi	2	0.51
Hemoptizi	2	0.51
Toplam	386	100

Ölen hasta grubu, yaşayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama kadın cinsiyet oranı (39.85% vs. 27.27%, $p=0.02$), serum kreatinin (1.93 ± 1.70 vs. 0.91 ± 0.76 , $p<0.001$), CRP (14.48 ± 10.15 vs. 11.33 ± 10.13 , $p=0.006$), nötrofil (12.72 ± 12.76 vs. 9.22 ± 7.88 $p=0.008$) ve RDW(19.44 ± 4.17 vs. 17.50 ± 3.21 $p<0.001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, serum albumin(2.03 ± 0.54 vs. 2.39 ± 0.57 $p<0.001$), Hgb (10.01 ± 1.99 vs. 10.51 ± 2.06 $p=0.029$) , trombosit (201.00 ± 152.51 vs. 250.70 ± 133.46 $p=0.003$) , lenfosit (0.98 ± 0.90 vs. 1.20 ± 0.80 $p=0.027$)ve yoğun bakım kalış süreleri(6.90 ± 6.84 vs. 10.21 ± 7.96 $p<0.001$)daha düşük saptandı. RDW>16.8 olan hastaların oranı ölen hasta grubunda, yaşayan hasta grubundan istatistiksel olarak daha fazla saptandı (78.3% vs. 21.7%, $p<0.001$). Her 2 grup arasında yaş, MCV, trombosit / lenfosit oranı ve nötrofil / lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Her 2 grubun demografik, karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmektedir.

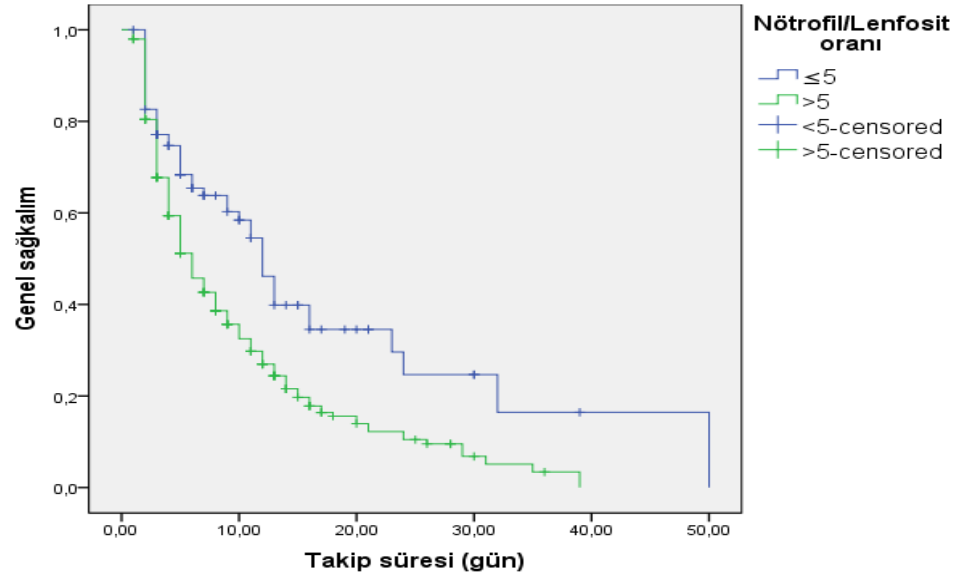
Tablo 6. Grupların demoğrafik, karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Parametreler	Ölenler (n=276)	Yaşayanlar (n=110)	P
Yaş (yıl)	59.94±14.39	59.77±13.28	0.913
Cinsiyet (E/K)	166/110	80/30	0.020
Kreatinin (mg/dl)	1.93±1.70	0.91±0.76	<0.001
Albumin(g/dl)	2.03±0.54	2.39±0.57	<0.001
CRP (mg/dl)	14.48±10.15	11.33±10.13	0.006
Hemoglobin (g/dl)	10.01±1.99	10.51±2.06	0.029
MCV (fL)	86.63±44.01	83.75±6.29	0.496
Trombosit sayısı (K/uL)	201.00±152.51	250.70±133.46	0.003
Nötrofil sayısı (mm ³)	12.72±12.76	9.22±7.88	0.008
Lenfosit sayısı (mm ³)	0.98± 0.90	1.20±0.80	0.027
Trombosit / Lenfosit oranı	406.416±619.800	314.975±312.506	0.143
Nötrofil / Lenfosit oranı	28.15±109.99	10.58±11.63	0.097
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	6.90±6.84	10.21±7.96	<0.001
RDW (%)	19.44± 4.17	17.50± 3.21	<0.001
RDW>16.8 (%)	78.3%	21.7%	<0.001

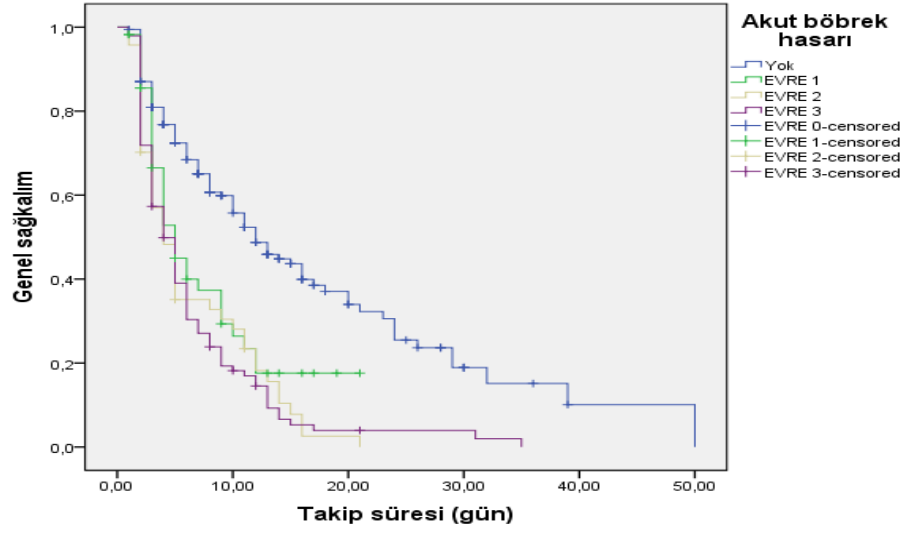
Çalışmanın ortanca takip süresi 5 gün (1-50 gün) saptandı. Kaplan-Meier analizi sonuçlarına göre, mortalite oranları RDW>16.8 (p<0.001), Nötrofil / Lenfosit oranı >5 (p<0.001) ve evre 2 ABH'lı (p<0.001) hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı (Şekil 3-5).



Şekil 3 . RDW skoru için Kaplan-Meier sağkalım analizi.



Şekil 4. Nötrofil / Lenfosit oranı için Kaplan-Meier sağkalım analizi.



Şekil 5. ABH yönünden Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Çok değişkenli COX regresyon analizi sonuçlarına göre, akut böbrek hasarı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ölüm riski KDIGO Evre 1 hastalarında (AHR = 1.96, % 95GA: 1.34-2.88), KDIGO Evre 2 hastalarında (AHR = 2.32, % 95GA: 1.61-3.35) ve KDIGO Evre 3 hastalarında (AHR = 2.44, % 95GA: 1.81-3.28) anlamlı oranda daha fazla saptandı. Nötrofil/Lenfosit oranı ≤ 5 olan hastalarla karşılaştırıldığında ölüm riski Nötrofil/Lenfosit oranı >5 olan hastalarda (AHR = 1.51, % 95GA: 1.10-2.08) anlamlı oranda daha fazla saptandı. Ayrıca, RDW skoru >16.8 olan hastalarda ölüm riski RDW skoru ≤ 16.8 olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha fazla saptandı (AHR = 1.43, % 95GA: 1.06-1.92). (Tablo 7.)

Tablo 7. Ölüm için çok değişkenli COX regresyon analizi.

Değişken	AHR	%95 GA	P
Akut Böbrek Hasarı			
Yok	Referans		
KDIGO Evre 1	1.969	1.34-2.88	<0.001
KDIGO Evre 2	2.325	1.61-3.35	<0.001
KDIGO Evre 3	2.440	1.81-3.28	<0.001
Nötrofil / Lenfosit oranı (≤ 5 vs. > 5)	1.515	1.10-2.08	0.011
RDW skoru (≤ 16.8 vs. > 16.8)	1.432	1.06-1.92	0.018
CRP (< 1 vs ≥ 1)	1.153	0.72-1.83	0.546
Albumin (< 3.5 vs. ≥ 3.5)	2.175	0.842-5.62	0.109
MGPS	1.012	0.503-2.03	0.973
Trombosit / Lenfosit oranı	1.095	0.853-1.40	0.476

AHR, ayarlanmış Hazard oranı; GA, Güven aralığı; mGPS, Modifiye Glasgow Prognostik Skor

5. TARTIŞMA

Kanser hastalarının prognozu son 2 dekatta kademeli olarak iyileşmiştir.(115) bunun sebebi kemoterapi girişimlerinin daha iyi bir risk belirlemesiyle hastalara uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Ancak bu durum aynı zamanda YBÜ de tedavi gerektiren hayatı tehdit edici komplikasyonlarda artışa yol açmaktadır.(116)

YBÜ yatış gerektiren hematolojik malignitelerde en sık lösemi, lenfoma iken solid kanserlerde Akciğer kanseridir.(117) Kanser hastalarının YBÜ kabul endikasyonları kanser ilişkili (kritik organ tutulumu, pulmoner emboli) , tedavi ilişkili (sepsis, ilaç toksisitesi) veya komorbid hastalıklara (böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, KOAH (kronik obstruktif akciğer hastalığı) gibi) bağlı olarak sayılabilir. Ancak kanser hastalarında YBÜ ne en sık kabul sebebi akut organ yetmezliğidir. En sık görülenleri ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği, renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği, vazopresör desteği gerektiren septik şokla beraber kardiyovasküler yetmezliktir. Diğer sık nedenler pulmoner ödem, elektrolit bozuklukları, nörolojik bozukluklar, masif hemoptizi gibi sayılabilir.(118-121) Bizim çalışmamızdaki hastaların YBÜ başvuru tanıları arasında en sık karşımıza çıkan sebepler solunum yetmezliği %33.67 (n=130) ,şuur bulanıklığı %25.38 (n=98) ile diyare ve oral alım bozukluğuna bağlı ABH %16,83 (n=65) ,febril nötropeni % 5.95 (n=23) dir.

ABH kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. ABH nedeniyle YBÜ kabul edilen veya YBÜ de gelişen ABH, özellikle multiorgan yetmezliği durumunda kötü sonuçlar doğurmaktadır.(116-122) .YBÜ deki onkolojik hastalarda ABH nın sağkalım üzerine önemli etkileri vardır. (123) Uzun süreli yoğun bakım ve hastanede kalış sürecinden kaynaklanan yetersiz ve gecikmiş renal fonksiyonlarda düzelmeye bağlı YBÜ kalış süresinin artması hastaya hayat kurtarıcı KT uygulanmasını zora sokmakta ve böylece bu hastaların uzun dönem prognozu etkilemektedir.(124,125,126). Bu konuda Bagshaw ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kanser ve ABH birlikteliği olan hastalarda tek başına ABH olanlara göre mortalitenin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. [ABH olup kanser hastası olan 38 hastada 1 yıllık yaşam süresi (%15,8) iken kanser olmayan 202 hastanın 1 yıllık

yaşam süresini (%40,1) olarak bulmuştur.(p:0.005)] .(127) Bu yüzden ABH erken tespit ve tedavisi mortalite morbiditeyi azaltmakta kritik önem taşımaktadır.

ABH YBÜ deki hastalarda mortaliteyi arttırdığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Ebtesebam ve ark tarafından YBÜ kabul edilen ABH olan obstetrik hastalarda mortalite riskinin arttığı gösterilmiş ve RIFLE sınıflması ile mortalite arasında pozitif ilişki bulunduğu gösterilmiştir. (128) Marlies Ostermann ve ark tarafından yapılan bir çalışmada YBÜ de yatan hastalarda ABH ile mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiş ve RIFLE sınıflması ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (129) Bu verilerden hareketle bizde çalışmamızda YBÜ de yatan onkolojik hastalarda ABH ile mortalite arasındaki ilişkiyi daha önce bu hasta grubunda çalışılmamış KDIGO sınıflamasına göre değerlendirdik. Toplam 386 malignite hastasını çalışmaya dahil ettik. Bu hastaların 246 erkek (63.73%) ve 140 (36.27%) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 59.89 ± 14.06 idi. 195 (%50.51) hastada ABH geliştiğini saptadık. ABH gelişenlerde KDIGO sınıflaması ile Evre 1 - Evre 2 – Evre 3 diye gruplandırdık. ABH gelişmeyen hastalarla Evre 1-2-3 ABH gelişen hastalar arasındaki mortaliteyi karşılaştırdık. Mortaliteyi Evre 1 =1.96 ($p < 0.001$) Evre 2= 2.32 ($p < 0.001$) Evre 3= 2.44 ($p < 0.001$) kat arttırdığını tespit ettik ve istatiksel olarak anlamlı bulduk.

Geçen 10 senede kanser ilişkili inflamasyonun çoğu kanserde progresyon ve sağ kalımın bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. (130,131) Bu yüzden kanser ilişkili inflamasyonu göstermesi açısından hem kolay ulaşılabilir olan hem de bu hastalarda rutin olarak değerlendirilen beyaz küre, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP, albümin gibi sistemik inflamatuvar yanıt markırlarının veya NLO, PLO, mGPS gibi bu markırlardan türetilen parametrelerin değerlendirilmesi önemlidir. (132,133) Walsh ve arkadaşları kendi merkezlerinde NLO'nun prognostik değerini araştırmışlardır. Ve sistemik inflamatuvar yanıtın hematolojik parametrelerin kombinasyonu olan NLO'nun çoğu kanserde prognostik değeri olduğunu raporlamışlardır. (134).Toplam 21.193 hasta içeren üç ayrı çalışmada kanserli hastaların hesaplanan NLO'nun prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. İki çalışmada özellikle NLO prognostik değeri belirlerken bir çalışmada NLO ile birlikte CRP, albümin, PLO(platelet lenfosit oranı) gibi değeri iyi bilinen sistemik inflamatuvar markırlarını da değerlendirmişler ve bu çalışmaların ikisinde NLO ile total sağ kalım arasında ilişki

bulmuşlardır. (135-137) Kemal Y. ve arkadaşları tarafınca yapılan başka bir çalışmada artmış NLO ve PLO Akciğer kanserli hastalarda tedavi öncesi yararlı biyomarkır olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada Akciğer kanserli hastalarla sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak NLO ve PLO yüksek çıkmıştır.(138) Kim E.Y. ve arkadaşları gastrik kanser tanısı olan 1986 hastada NLO ve PLO çalışmışlardır. Sonucunda hem NLO hem de PLO prognozu yansıttığı göstermişler ancak NLO toplam sağ kalımı göstermede PLO'ndan daha üstün olduğu gösterilmiştir.(NLO: $p=0.023$ PLO: $p=0.788$). (139) 2014 yılında Li M.X. ve arkadaşları yayınlamış olduğu metaanalizde kolorektal kanser tanısı olan hastalarda NLO tedavi stratejisinin belirlenmesinde dikkate alınmasını belirtmişlerdir.(140) Kanser hastalarında bir diğer prognostik gösterge PLO olup bununla ilgili literatürde çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Jiang R. ve arkadaşları 1261 Nazofarenks kanser tanılı hastada artmış PLO'nın kanser spesifik sağkalımı, toplam sağ kalımı, hastalıksız sağ kalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. (141) Gündüz S. ve arkadaşları da metastatik renal cell karsinom tanısı olan ve tirozin kinaz ile tedavi olmuş 100 hastada PLO değerlendirmiş ve bağımsız bir prognostik indikatör olduğunu göstermişlerdir.(142) Bu çalışmalar göstermiştir ki NLO ve PLO hastalığın prognozunu göstermekte yol göstericidir. Bizim çalışmamızda da NLO >5 olanlar ≤ 5 olanlara göre mortaliteyi 1.5 kat artırmakta olup istatistiksel olarak ta anlamlı çıkmıştır. ($p=0.011$) Ancak PLO istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. ($p=0.476$) Bunun sebebinde kanser hastalarının çoğu evre 4 olup hastalarımızın trombosit değerleri kanser evresiyle ilişkili olarak düşük olduğundan kaynaklanabilir.

Diğer inflamasyon bazlı prognostik skordardan olan mGPS (Modifiye Glasgow Prognoz Skoru) , artmış C-Reaktif Protein (CRP) ve azalmış albümin düzeyleri temel alınarak hazırlanmış bir skordur. Choi W.K. ve arkadaşları 2014 yılında kolorektal kanser tanılı hastalarda GPS'un tümör evrelemesinden bağımsız bir değişken olduğu ve kolorektal kanserde GPS'in prognostik faktör olarak iyi ve kullanışlı olduğunu göstermişlerdir. (143) Zhang P. Ve arkadaşları kemoradyoterapi alan inop torasik özefageal skuamoz hücreli kanserli hastalarda sağ kalımı tahmin etmede konvansiyonel kanser evrelemesiyle mGPS kombinasyonunun kullanılabileceği belirtmişlerdir. (144) Kato A. ve arkadaşları da düzenli hemodiyalize giren hastalarda mGPS'un prognostik skorlar içinde mortalite açısından

en yüksek prognostik skor olduğu gösterilmiştir.(14) Bu yayınlar doğrultusunda çalıştığımız mGPS skoru istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. ($p=0.973$) Bunun nedeni olarak çalışmamıza dahil olan hastaların CRP değerinin >1 mg/dl üstünde ve albumin değerinin <3.5 g/dl olmasından kaynaklı olarak hastalarımızın çoğunun mGPS 2 tespit ettiğimizden kaynaklanabilir.

Tam kan sayımında bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımını gösteren bir indekstir. RDW aneminin teşhisinde kullanılmakta olup yükselmesi hemolizde ve eritrositlerin yapım bozukluklarında gözlenmektedir.(86) RDW sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda pulmoner emboli(87), akut böbrek yetmezliği(88), pulmoner arteriyel hipertansiyon(89), periferik arter hastalığı(90) ve inmede(91) de yükselmektedir.

Son zamanlarda tümör ve kemik iliğı arasındaki etkileşimin sonucu olarak meydana gelen RDW artışının kanser hastalarında prognozu tahmin etmede kullanılabileceğı gösterilmiştir.(145) Kemal Y. ve arkadaşları retrospektif bir çalışmada endometrium kanser tanılı hastalarda RDW değerinin benign gruba göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. ($p<0.001$) (146) Koma Y. ve arkadaşları Akciğer kanser tanılı hastalarda yüksek RDW düzeyinin sağ kalımı olumsuz etkilediğini ve bu hasta popülasyonunda ölüm riskini tahmin etmek için yeni ve kullanışlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.(147) Seretis C. Ve arkadaşları da RDW nin Meme kanseri aktivitesini göstermede yeni bir biomarker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.(148) Bizim çalışmamızda hastaların ortalama RDW değerleri 18.89 ± 4.02 olup, 275 'inde (%71.2) RDW >16.8 idi RDW değeri > 16.8 olan hastaların ölüm oranını %78.3 ($p<0.001$) olarak saptadık. ve RDW nin mortaliteyi 1.4 kat arttırdığını tespit ettik.($p=0.018$)

6. SONUÇ

KDIGO evresi ile mortalite arasında pozitif ilişki bulundu. RDW de artış mortaliteyi 1.4 kat, NLO 1.5 kat arttırdığı görüldü. Bu değişkenlere bağlı olarak yoğun bakım ünitesinde kalış süresi mortalite ile ilişkili olarak daha kısa süreli olduğunu saptadık. RDW yüksekliği, NLO yüksekliği ve KDIGO evresinin yüksekliği mortaliteyle ilişkili olabilir. Bu konuda daha yüksek katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Strensward J, Clark D. Palliative medicine-a global perspective. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Camlan K, editors. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press 2004; 1119-24
2. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. Cancer 2004; 101(1): 3-27.
3. Enserink M. A push to fight cancer in the developing world. Science. 2011; 331(6024): 1548-50.
4. Rebecca L. Siegel, MPH; Kimberly D. Miller, MPH; Ahmedin Jemal, DVM, PhD CA CANCER J CLIN 2015;65:5–29
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics 2009. CA Canser J Clin,2009;59:225-49.
6. Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Sağlık Bakanlığı 2001;1:1-55
7. Bozdemir N, Eray O, Eken C, Şenol Y, Artaç M, Samur M. Demogrephics, Clinical Presentation and Outcome of Cancer Patients Admitting to Emergency Department. Turk J Med Sci,2009;39: 235-40.
- 8 . Mccarthy EP, Philips RS, Zhong Z, Drews RE, Lynn J. Dying With Cancer: Patients Function, Symptoms And Care Preferens As Death Approaches. J AM Geriatr Soc,2000;48:110-21.
9. Yaylacı S, Topuzoğlu A, Karcıoğlu Ö, Acil Servise Başvuran Kanser Hastalarının Klinik Karakteristikleri ve Bir Yıllık Sağ Kalımları. Int J Hematol Oncol,2009;19(4):213-22.
10. Harless W, Qiu Y. Cancer: A Medical Emergency. Medical Hypotheses, 2006;67(5): 1054-59.
11. Yılmaz E, Altunok V. Kanser ve p53 Geni. AVKAE Dergisi, 2011;1: 19-23.
12. Öktem S, Özhan MH, Özol D. Apoptozisin Önemi. Toraks Dergisi,2001;2(1):91-5.

13. Çakmur H, Erem MT, Koç M, Ertekin V, Karslıoğlu İ, Kırığı D. Kanser Tanısı Almış Geriatrik Olguların Demografik İncelemesi. Turkish Journal of Geriatrics 2000;3(1): 11-14.
14. Tuna S. Kanserli Geriatrik Hastalarda Komorbidite ve Klinik Değerlendirme, Türk Onkoloji Dergisi, 2007;22(4): 192-6.
15. Boyle P, Levin B. Dünya Kanser Raporu WHO Press, Lyon : 2008.
16. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. T.C Sağlık Bakanlığı, 2014
17. Serkan KESKİN, Yeşim ERALP İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul 2011; 24: 10-13
18. NCCN Guidelines Version 1.2011. Myeloid Growth Factors. MS- 1. Erişim tarihi: 08.11.2011.
19. Çetin M. Hematolojik Aciller ve Tedavileri. XXX. Ulusal Hematoloji Kongresi, III. Hematoloji İlk Basamak Kursu, 2003; 7-23.
20. Başaran GA, Başaran M. Onkolojik Aciller. Klinik Gelişim 2004; 17: 16-19.
21. Özet A. Onkolojik Aciller. Erişim tarihi: 31.10.2011. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/ichastaliklari/egitim/aihk/39.pdf>.
22. Demirkazık A, Altun R. Onkolojik Aciller. Yoğun Bakım Dergisi 2004; 4: 232-243.
23. Kidney International Supplements (2012) 2, 8–12 .
24. Bellomo, R., C. Ronco, J.A. Kellum, et al., 2004 Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8: R204-212
25. Uchino, S., J.A. Kellum, R. Bellomo, et al., 2005 Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 294: 813-818
26. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 1996;24(2):192-198.
27. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Am J Med 1983;74(2):243-248.

28. Metnitz, P.G., C.G. Krenn, H. Steltzer, et al., 2002 Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 2051-2058
29. Brivet, F.G., D.J. Kleinknecht, P. Loirat, et al., 1996 Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a 35
30. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *Q J Med* 1997;90:781-785.
31. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50:811- 818.
32. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21(2):223-237.
33. Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemiology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
34. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-1540
35. Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniv Tıp Fak Dergisi* 2004; 1(3): 48 63
36. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998;66:47–53.
37. Gines P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 1998;59:11 15
38. Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephro* 1999;10:1833–1839.
39. Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed. W.B. Saunders, 2004; 1215-1270.
40. Bullock J, Boyle J, Wang BM. *NMS Physiology* 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001; 289-96
41. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glasscock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783

42. Irwin RS, Rippe MJ. Manual of intensive care medicine, Fourth Edition, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2006
43. Genel Tıp Derg 2009;19(4) YBÜ’nde ABY ve tedavi yöntemleri-Koluman ve Derici
44. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? Crit Care Med 2008;36:166-71
45. Picard KM, O’Donoghue SC, Young- Kershaw DA, Russel KJ. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. Crit Care Nurse 2006;26:43-54.
46. Bongard FS, Sue DY, Vintch JRE. Current diagnosis & treatment critical care, Third Edition, USA: Mc Graw Hill, 2008
47. Mehta RL, Letteri JM. Current status of renal replacement therapy for acute renal failure. A survey of US nephrologists. Am J Nephrology 1999;19:377-382.
48. Kellum JA. Use of diuretics in the acute care setting. Kidney Int Suppl 1998;66: 81-86.
49. Watnick S, Morrison G. Acute kidney injury. In: McPhee SJ, Papadakis MA, eds. Current Medical Diagnosis&Treatment. Chapter 22. 15th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2011.p.872-7.
50. Joannidis M, Metnitz PG. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. Crit Care Clin 2005;21(2):239-49.
51. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining acute renal failure: physiological principles. Intensive care Med 2004, 30:33-37.
52. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care unitscauses, outcome and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study.French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med 1996;24(2):192-198.
53. Bellomo R, Kellum C, Mehta R, Palevsky P, the ADQI Workgroup. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of theAcute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Critical CareForum 2004; 8:
54. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care 2002; 8: 509–514

55. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11(2): 31
56. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. AKI definition. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):19-22.
57. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Risk assessment. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):23-4.
58. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Evaluation and general management of patients with and at risk for AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):25-7.
59. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Hemodynamic monitoring and support for prevention and management of AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):37-41.
60. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350(22):2247-56.
61. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12(3):R74.
62. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a metaanalysis of randomized trials. *Crit Care* 2010;14(5):R191.
63. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al.; German Competence Network Sepsis (Sep Net). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39.
64. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362(9):779-89.
65. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine in fusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358(9):877-87.

66. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Metaanalysis: low dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142(7):510-24.
67. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al.; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32(8):1669-77.
68. Ho KM, Sheridan DJ. Metaanalysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006;333(7565):420.
69. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010;65(3):283-93.
70. Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A, Goldstein S, Paganini E. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(6):548-54.
71. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18(2):289-308, vi.
72. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate in toxication: a clinical review. *Post grad Med* 2009;121(4):162-8.
73. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Modality of renal replacement therapy for patients with AKI. *Kidney International Supplements* 2012;2(1):107-10.
74. Zhou J, Yang L, Zhang K, Liu Y, Fu P. Risk factors for the prognosis of acute kidney injury under the Acute Kidney Injury Network definition: a retrospective, multicenter study in critically ill patients. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17(4):330-7.
75. Kahveci A, Tuğlular SZ. [Renal problems in intensive care unit]. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2010;3(2):69-75.
76. A-Marsh WL, Bishop JW, Darey TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Haematol Pathol* 1987;1:117–123.
77. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322–326
78. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators.

- Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):40-7.
79. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):515-23.
80. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *Jama*, 1995. 273(2): p. 117-23
81. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, .et al., Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama*, 1995. 274(12): p. 968-74.
82. Russel J.A. Management of sepsis. *N Engl J Med* 355:1699-1713, 2006.
83. Hamill RJ, Maki DG. Endotoxin shock in man caused by gram-negative bacilli. In: Proctor RA, ed. *Handbook of Endotoxin*. Vol.4, Amsterdam: Elsevier; 1986:55.
85. Alberti C, Brun-buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al, Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-121, 2002
86. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH: Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
87. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FM, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, Altay H, Cinar Z, Tandogan I, Yilmaz MB: Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2012; 109: 128-134.
88. Oh HJ, Park JT, Kim JK, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, Kang SW, Choi KH, Yoo TH: Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 589-594.
89. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR: Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011; 97: 1054-1060.

90. Ye Z, Smith C, Kullo IJ: Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1241-1245.
91. Ani C, Ovbiagele B: Relation of baseline presence and severity of renal disease to long-term mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2010; 288: 123-128.
92. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G: Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2009; 50: 301-312.
93. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D: Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 105: 312-317.
94. Poludasu, S, Marmur, JD, Weedon, J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102:581.
95. Perlstein, TS, Weuve, J, Pfeffer, MA, Beckman, JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169:588.
96. Horne, BD, May, HT, Muhlestein, JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122:550.
97. Garcez, ME, Peres, W, Salvador, M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with Down syndrome. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1607.
98. Pittet DL, Woolson N, Wenzel RP. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections: A 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1068.
99. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol* 2012;30: 677-706.
100. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-44.

101. (Klinger MH, Jelkmann W (2002) Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 22: 913–922.)
102. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63.
103. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
104. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
105. Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
106. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
107. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:9936.
108. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
- 109). Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
110. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophillymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
111. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, et al. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7:587-594.
112. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;89:1028-1030.

113. Cancer Treatment Reviews Volume 39, Issue 5, August 2013, Pages 534–540
The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer Donald C. McMillan,
114. A Comparison of Systemic Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients on Regular Hemodialysis Akihiko Kato , Takayuki Tsuji , Yukitoshi Sakao , Naro Ohashi , Hideo Yasuda , Taiki Fujimoto , Takako Takita , Mitsuyoshi Furuhashi , Hiromichi Kumagai ,Nephron Extra 2013;3:91–100
115. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. *Lancet* 2002;360(9340):1131–5.
116. Benoit DD, Depuydt PO, Decruyenaere JM. Should we remain reluctant to admit critically ill cancer patients to the intensive care unit? In: Vincent J-L, editor. *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag; 2009. p. 845–55
117. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, et al. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1957.
118. Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:117
119. Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; 17:
120. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med* 2005; 33:2488
121. Azoulay E, Mokart D, Pène 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* 2013; 31:2810.
122. Lanore JJ, Brunet F, Pochard F, et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med* 1991;19(3):346–51.
123. Vieira JM Jr, Castro I, Curvello-Neto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35(1):184–91

124. Darmon M, Ciroidi M, Thiery G, et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care* 2006;10(2):211.
125. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007;33(5):765–72.
126. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006;24(24):4003–10.
127. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005;9(6):R700–9.
128. Ebtesam M. Kamal , *Reproductive sciences* 2014 vol.21(10) 1281-1287)
129. *Crit Care Med* 2007 Vol. 35, No. 8 Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE* Marlies Ostermann, MD, MRCP (UK); René W. S. Chang, BSc, MS, FRCS)
130. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70
131. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer:the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74)
132. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine* 1999;340(6):448–54.
133. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske Lekarske Listy* 2001;102(1):5–14.)
134. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil–lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2005;91(3):181–4
135. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *European Journal of Cancer* 2011;47(17):2633–41.
136. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting shortand long-term mortality in breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology* 2012;19(1):217–24.

137. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British Journal of Cancer* 2012;107(4):695–9
138. Yasemin Kemal, Idris Yucel, Kubilay Ekiz, Guzin Demirag, Bahiddin Yilmaz, Fatih Teker, Meltem Ozdemir
Elevated Serum Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios Could be Useful in Lung Cancer Diagnosis *Asian Pacific Organization for Cancer Prevention* vol 15,2014
139. Eun Young Kim, MD, Jin Won Lee, MD, Han Mo Yoo, MD, Cho Hyun Park, MD, and Kyo Young Song, MD The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol*
140. Mu-Xing Li, Xue-Min Liu, Xu-Feng Zhang, Jian-Fei Zhang, Wan-Li Wang, Ying-Zhu, Jian Dong, Ji-Wen Cheng, Zheng-Wen Liu, Le Ma⁴ and Yi Lv Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis *Int. J. Cancer*: 134, 2403–2413 (2014)
141. Rou Jiang, Xiong Zou, Wen Hu, Yu-Ying Fan, Yue Yan, Meng-Xia Zhang, Rui You, Rui Sun, Dong-Hua Luo, Qiu-Yan Chen, Pei-Yu Huang, Yi-Jun Hua, Ling Guo, Ming-Yuan Chen, The elevated pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma patients *International Society of Oncology and BioMarkers (ISOBM)* 2015
142. Seyda GUNDUZ, Hasan MUTLU, Deniz TURAL, Özcan YILDIZ, Mukremin UYSAL, Hasan Senol COSKUN, Hakan BOZCUK Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2015
143. Kyeong Woon Choi, Seong Woo Hong, Yeo Goo Chang, Woo Yong Lee, Byungmo Lee, In Wook Paik, Hyucksang Lee Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients *Annals of Surgical Treatment and Research* 2014;86(6):309-313
144. Peng Zhang, Mian Xi, Qiao-Qiao Li, Li-Ru He, Shi-Liang Liu, Lei Zhao, Jing-Xian Shen, Meng-Zhong Liu The Modified Glasgow Prognostic Score Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Inoperable Thoracic Esophageal

Squamous Cell Carcinoma Undergoing Chemoradiotherapy *journal of cancer* 2014 ,5(8):689-695

145. Reck M. What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? *Ann Oncol* 2012;23, (Suppl 8):28–34.)

146. Yasemin Kemal / Guzin Demirag / Berk Baş / Soner Önem / Fatih Teker / İdris Yücel The value of red blood cell distribution width in endometrial cancer *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. Volume 53, Issue 5, Pages 823–827,

147. Yasuko Koma, Akira Onishi, Hirofumi Matsuoka, Nao Oda, Naoya Yokota, Yusuke Matsumoto, Midori Koyama, Nobuhiko Okada, Nariyasu Nakashima, Daiki Masuya, Harukazu Yoshimatsu, Yujiro Suzuki Increased Red Blood Cell Distribution Width Associates with Cancer Stage and Prognosis in Patients with Lung Cancer *PLOS ONE* | www.plosone.org 3 November 2013 | Volume 8 | Issue 11 e80240

148. Charalampos Seretisa, Fotios Seretisa, Emmanouil Lagoudianakisa, George Gemenetzisa, Nikolaos S. Salemisa, Is Red Cell Distribution Width a Novel Biomarker of Breast Cancer Activity? Data From a Pilot Study *J Clin Med Res*. 2013 Apr; 5(2): 121–126.