



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

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN METASTATİK AKCİĞER
KANSERLİ HASTALARDA ERİTROSİT DAĞILIM HACMİNİN AKUT
BÖBREK HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Fatma YILMAZ AYDIN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM**

DİYARBAKIR - 2016



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNE YATAN METASTATİK AKCİĞER
KANSERLİ HASTALARDA ERİTROSİT DAĞILIM HACMİNİN AKUT
BÖBREK HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Fatma YILMAZ AYDIN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM

DİYARBAKIR – 2016

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.Zülfükar YILMAZ, 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. Ali Veysel KARA, 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 tez hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'a 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 Emre olmak üzere, yaşama sevincim olan oğullarım Ahmet Eymen'e ve Mustafa Yasin'e, sevgili annem, babam, ağabeylerim ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Fatma YILMAZ AYDIN

DİYARBAKIR

2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Akciğer Kanseri.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji ve risk faktörleri.....	3
2.1.2 Patoloji.....	3
2.1.3 Klinik.....	5
2.1.4 Primer Tümörle İlişkili Semptomlar.....	7
2.1.4.1 Öksürük.....	7
2.1.4.2 Hemoptizi.....	7
2.1.4.3 Göğüs Ağrısı	8
2.1.4.4 Nefes Darlığı.....	8
2.1.5 İntratorasik Yayılma Bağlı Semptom ve Etkiler.....	8
2.1.5.1 Ses Kısıklığı.....	8
2.1.5.2 Frenik Sinir Paralizisi.....	8
2.1.5.3 Disfaji.....	9
2.1.5.4 Vena Kava Superior Sendromu (VCSS).....	9
2.1.5.5 Superior Sulkus Tümörü (Pancoast Tümörü).....	9
2.1.5.6 Plevra Tutulumu.....	9
2.1.6 Ekstratorasik Yayılma Bağlı Semptom ve Etkiler.....	9
2.1.7 Akciğer Kanseri Evreleme.....	10
2.1.8 Tedavi	13
2.1.8.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları.....	13
2.1.8.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları.....	19
2.1.9 Prognoz.....	20
2.2 Akut Böbrek Hasarı.....	21
2.2.1 Akut Böbrek Hasarının Tanımı.....	21

2.2.2 Sınıflama.....	22
2.2.2.1 Prerenal ABH.....	22
2.2.2.2 Renal (İntrinsik) ABH.....	23
2.2.2.3 Postrenal ABH.....	24
2.2.3 ABH'ye Tanısal Yaklaşım.....	25
2.2.4 ABH Kliniği ve Komplikasyonları.....	25
2.2.5 Genel Yönetim ve Komplikasyonların Tedavisi.....	27
2.2.6 ABH Komplikasyonlarının Tedavisi.....	27
2.2.7 Prerenal ABH'de Tedavi.....	29
2.2.8 Renal-İntrensek ABH'de Tedavi.....	30
2.2.9 Postrenal ABH'de Tedavi.....	31
2.3.10 ABH'de Diyaliz Tedavisi.....	31
2.3 Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW).....	31
2.3.1. RDW ve İnflamasyon.....	32
2.3.2. Artmış RDW'nin Önemi.....	33
2.3.3. Bütün Nedenlere Bağlı Ölümler	33
3. MATERYAL METOD.....	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
BH	: Büyük Hücreli
BUN	: Kan Üre Azotu
CRP	: C Reaktif Protein
cTNM	: cerrahi Tümör-Nodül-Metastaz
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GFH	: Glomerül Filtrasyon Hızı
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
IGF-1	: İnsülin like Growth Factor
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KT	: Kemoterapi
kTNM	: klinik Tümör-Nodül-Metastaz
PTH	: Parathormon
pTNM	: patolojik Tümör-Nodül-Metastaz
PKD	: Pozitif Kestirim Değeri
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
RT	: Radyoterapi
TNM	: Tümör-Nodül-Metastaz
TLS	: Tümör Lizis Sendromu
VALC	: Veterans Administration Lung Cancer Study Group
VCSS	: Vena Kava Süperior Sendromu
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

TABLULAR

Tablo:1 Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması

Tablo:2 Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri

Tablo:3 TNM evrelemesi

Tablo:4 TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi

Tablo:5 Renal ABY nedenleri

Tablo:6 Prerenal ABY ile Renal ABY Ayrımında kullanılan kan- idrar tetkikleri

Tablo:7 Hastaların bazal demoğrafik, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri

Tablo:8 Grupların demoğrafik, karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

Tablo:9 RDW ile çalışma parametrelerinin korelasyon analizi

Tablo:10 Ölüm için çok değişkenli logistik regresyon analizi.

ŞEKİLLER

Şekil: 1 ABH için Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Şekil: 2 RDW skoru için Kaplan-Meier sağkalım analizi.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada en yüksek mortalite hızına sahip bir kanser türüdür. Bu hastalarının YBÜ'ne yatış endikasyonları kanser ilişkili, tedavi ilişkili veya komorbid hastalıklara bağlı olabilmektedir. Bu hastalarda en sık ölüm nedenlerinin başında akut böbrek hasarı (ABH) ve enfeksiyon gelmektedir. Tam kan sayımında bakılan eritrosit dağılım genişliği (RDW) dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımını gösteren önemli bir indekstir. Akciğer kanserli hastalarda yüksek RDW düzeyinin sağ kalımı olumsuz etkilediği ve bu hasta popülasyonunda ölüm riskini tahmin etmek için kullanılabileceği bilinmektedir. Bizde mevcut literatür bilgileri ile bu popülasyonda RDW'nin akut böbrek hasarı gelişimi üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve 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 metastatik Akciğer kanser (malignite) tanısı olan 143 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. Hastaların yoğun bakıma kabul edilmiş anındaki ve 48 saat sonraki kreatinin düzeyi, RDW, Hb, MCV, CRP, Albumin, yoğun bakımda kalış süresi ve sonuçları kaydedildi. Vakalar RDW değeri $>16,8$ ve $\leq 16,8$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1 RDW $>16,8$ olan 62 hasta, Grup2 ise RDW $\leq 16,8$ olan 81 hastadan oluşturuldu. Gruplar takiben akut böbrek yetmezliği gelişimi, mortalite ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından tetkik edildi.

Bulgular: Toplam 143 Evre 4 Akciğer malignite hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonu 122 erkek (85.3%) ve 21 (14.7%) kadın hastayı içermektedir. Hastaların ortalama RDW değerleri 16.53 ± 1.91 olup, %43.4'ünde RDW $>16,8$ idi. Hastaların %60.1 'de ABH geliştiği saptandı. RDW ≤ 16.8 olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, RDW > 16.8 olan hasta grubunda ortalama yaş ($p < 0.001$), serum kreatinin ($p < 0.001$), ABH (%) (%51.6 vs. %30.9, $p: 0.012$) ve CRP ($p < 0.001$), ölüm(%) (%64.5 vs. %33.3, $p < 0.001$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, serum albumin ($p < 0.001$), yoğun bakımdaki kalış süresi(gün) ($p: 0.006$) değerleri ise daha düşük saptandı. RDW ile serum kreatinin ($p < 0.001$) ve CRP

($p < 0.001$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon, serum albumin ($p < 0.001$), hemoglobin ($p: 0.048$) ve yoğun bakım ünitesindeki kalış süreleri ($p: 0.011$) ile negatif korelasyon saptandı. Mortalite oranları RDW > 16.8 ($p < 0.001$) ve ABH'lı ($p < 0.001$) hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Akut böbrek hasarı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ölüm riski akut böbrek hasarı olan hastalarda (RR = 8.60, % 95GA: 3.80-19.44) 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 (RR = 2.98, % 95GA: 1.24-7.14).

Sonuç: Tam kan sayımının önemli bir parametresi olan RDW ileri evre akciğer kanserli olguların yoğun bakım takipleri esnasında ABH gelişmesini gösteren önemli bir parametre olabileceği görüşündeyiz. Çalışmamızın sonucu olarak RDW yüksekliği durumunda hastaların daha yüksek ABH ile presente oldukları, yoğun bakım ünitelerinde daha fazla kaldıkları ve aynı zamanda kliniğin daha mortal seyrettiği görülmektedir.

Anahtar sözcükler: Akciğer kanseri, RDW, Akut böbrek hasarı

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer has the highest mortality rate among the cancers worldwide. Indications for intensive care unit (ICU) hospitalization for these patients can be related to cancer itself, cancer therapy or comorbid disease. Acute kidney injury (AKI) and infections are the leading cause of mortality in these patient group. Red cell distribution width (RDW) is an important index showing distribution of the size of the erythrocytes in circulation. It is known that high RDW levels in lung cancer patients adversely affect the survival of these patients and can be useful for predicting the risk of death in this patient population. We investigated the effect of RDW on acute kidney injury in this population in the light of current literature.

Materials and methods: 143 patients with diagnosis of metastatic lung cancer which were hospitalized in medical intensive care unit and oncology intensive care unit at Dicle University Faculty of Medicine Research Hospital between 2010 and 2014 were included to this study. The study was designed as retrospectively. The demographic characteristics, etiology, comorbid conditions and laboratory findings were recorded from the patient files. Length of stay in ICU was recorded. Creatinine, RDW, Hg, MCV, CRP, albumin levels were recorded at the time of admission and after 48 hours. Patients were divided into two groups according to RDW levels ($RDW > 16.8$ and $RDW \leq 16.8$). Group 1 ($RDW > 16.8$) and group 2 ($RDW \leq 16.8$) were consisted of 62 patients and 81 patients respectively. Groups were compared according to development of AKI, mortality and length of stay in the ICU.

Results: 122 male (85.3%) and 21 female (14.7%) were included to this study. Mean RDW values of the patients was 16.53 ± 1.91 and RDW was higher than 16.8 in 43.4% of patients. AKI was developed in 60.1% of patients. Mean age ($p < 0.001$), serum creatinine ($p < 0.001$), AKI ($p = 0.012$), CRP ($p < 0.001$), mortality ($p < 0.001$) were statistically significantly higher in group 1 compared to group 2. The length of stay in ICU ($p = 0.006$) and albumin levels ($p < 0.001$) were statistically significantly lower in group 1 compared to group 2. There were statistically significant positive correlation between RDW and serum creatinine ($p < 0.001$) and CRP ($p < 0.001$). There were statistically significantly negative correlation between RDW and the length of stay in ICU ($p = 0.011$), albumin ($p < 0.001$) and hemoglobin ($p = 0.048$). Mortality ratios

were statistically significantly higher in patients with RDW $>16,8$ ($p<0.001$) and patients with AKI ($P<0.001$).

Conclusion: We think that RDW can be an important parameter to predict AKI development in metastatic lung cancer patients who hospitalized in ICU. We found that AKI, mortality and length of stay in the ICU were higher in patients with high RDW levels.

Key words: lung cancer, Red cell distribution width, acute kidney injury

GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, tüm dünyada en yüksek mortalite oranına sahip kanser tipi olup, yılda yaklaşık 1,2 milyon ölümden sorumludur.(1) Etyolojik nedeni ve epidemiyolojik veriler göstermektedir ki aslında akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Çünkü akciğer kanseri gelişiminde sigara, meslek, hava kirliliği ve radyasyon en önemli nedenleri oluşturmaktadır. Ayrıca, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonların, cinsiyet, genetik ve immunolojik faktörlerin de etyolojide rol alabildiği belirtilmektedir (2-4).

Akciğer kanseri evrelemesi tümör (T) değişkeni, lenf nodu (N) değişkeni ve metastaz (M) değişkeninin kullanıldığı Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemine göre yapılmaktadır. Zaman içinde yapılan değişikliklerle halen International Association on Lung Cancer (IASLC) tarafından geliştirilerek 2009 yılında yayınlanan “Akciğer Kanseri TNM Evreleme Sistemi” kullanılmaktadır (5-9).

Evreleme çalışması, klinikte öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar değerlendirmeleri ile başlayarak ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirmekte, hatta bazı durumlarda cerrahi işlemleri de içeren invaziv evreleme tekniklerin kullanılmasına kadar uzanmaktadır (10).

Akut böbrek hasarı (ABH) kanser hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. ABH nedeniyle yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen veya YBÜ de gelişen ABH ,özellikle multiorgan yetmezliği durumunda kötü sonuçlar doğurmaktadır.(11,12) .

YBÜ deki onkolojik hastalarda ABH' nin sağkalım üzerine önemli etkileri vardır. (13) Uzamış yoğun bakım ve hastanede kalış sürecinden kaynaklanan yetersiz ve gecikmiş renal fonksiyonlarda düzelmeye bağlı YBÜ kalış süresinin artması hastaya hayat kurtarıcı kemoterapi (KT) uygulanmasını zora sokmakta ve böylece bu hastaların uzun dönem prognozu etkilemektedir.(14,15,16).

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)] (17). Bu yüzden ABH erken tespit ve tedavisi mortalite morbiditeyi azaltmakta kritik önem taşımaktadır.

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.(18)

RDW sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda pulmoner emboli(19), akut böbrek yetmezliği(20), pulmoner arteriyel hipertansiyon(21), periferik arter hastalığı(22) ve inmede(23) de yükselmektedir.

Son zamanlarda tümör ve kemik iliği arasındaki etkileşimin sonucu olarak meydana gelen RDW artışının kanser hastalarında prognozu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir.(24) Koma Y. ve arkadaşları Akciğer kanser tanımlı 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.(25)

Bu verilerden hareketle, bu çalışmada amacımız; 2010 – 2014 yılları arasında dahiliye ve medikal onkoloji yoğun bakım ünitelerine yatırılan metastatik akciğer kanserli hastalarda eritrosit dağılım hacminin akut böbrek hasarı üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Akciğer Kanseri

2.1.1 Epidemiyoloji ve risk faktörleri:

Akciğer kanseri erkeklerde ve kadınlarda tüm dünya çapında kansere bağlı mortalitede birinci sırada yer almaktadır. Yaklaşık olarak her yıl 1.200.000 kişinin bu hastalık nedeniyle öldüğü bilinmektedir (26)

Çevresel ve yaşam tarzıyla ilgili bir takım faktörlerin akciğer kanseri gelişmesi ile ilişkisi bilinmektedir. Ana risk faktörü sigaradır, erkeklerdekinin %90'ını ve kadınlardakilerin %70-85'inin nedenidir (27). Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riski 20 kat yüksektir. Sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, içilen sigara sayısı ile tütün ve sigara tipi riski etkilemektedir. Çevresel sigara dumanı maruziyeti de akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. (28)

Günümüzde bilinen diğer risk faktörleri:

Asbestos, haloeter, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nikel, arsenik, radon, krom, iyonizan radyasyon, ağır metal tozları, vinil klorür, pulmoner fibrozis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, genetik faktörler ve virüslerdir.

Epidemiyolojik çalışmalar akciğer kanserinde aile öyküsünün önemli olabileceğini de vurgulamaktadır. Birinci derece akrabalarında akciğer kanseri bulunan bireylerde akciğer kanseri riski 2,6 kat artmış olarak bulunmuştur (29).

Akciğer kanserinin tanıdan itibaren beş yıllık mortalitesi %85-90 arasındadır.(30)

Akciğer kanseri önlenabilir bir hastalıktır. Bilinen risk faktörleri elimine edildiğinde % 85-100 oranında gelişiminin engellenebileceği tahmin edilmektedir. Bu konuda en önemli basamak, sigara kullanımını en aza indirecek hatta tümüyle ortadan kaldıracak önlemlerin öncelikle alınmasıdır (31).

2.1.2 Patoloji

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından önerilen histolojik sınıflamaya göre akciğer kanseri beş ana grupta toplanır: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), skuamoz (yassı) hücreli akciğer kanseri, adenokanser, büyük hücreli akciğer kanseri, miks kanser, bronşial bez tümörleri. Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflamasının

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2004 yılında düzenlenen şekli Tablo 1’de yer almaktadır(32).

Tablo 1. Akciğer tümörlerinin histolojik sınıflaması

Skvamöz hücreli karsinom Papiller Berrak hücreli Küçük hücreli Bazaloid Küçük hücreli karsinom Kombine küçük hücreli karsinom Adenokarsinom Adenokarsinom, mikst subtip Asiner adenokarsinom Papiller adenokarsinom Bronkoalveoler karsinom Müsinöz Nonmüsinöz Mikst Müsin salgılayan solid adenokarsinom Fetal Kolloid Müsinöz kistadenokarsinom Taşlı yüzük adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom Büyük hücreli (BH) karsinom BH Nöroendokrin karsinom BH Kombine nöroendokrin karsinom Bazaloid karsinom Lenfoepitelyoma benzeri karsinom Berrak hücreli karsinom Rabdoid fenotipinde BH karsinom	Adenoskvamöz karsinom Sarkomatoid karsinom Pleomorfik karsinom İğ hücreli karsinom Dev hücreli karsinom Karsinosarkom Pulmoner blastom Karsinoid tümör Tipik karsinoid Atipik karsinoid Tükrük bezi tipindeki karsinomlar Mukoepidermoid karsinom Adenoidkistik karsinom Epitelyal-miyoeptelyal karsinom Preinvaziv lezyonlar Skvamöz hücreli insitu karsinom Atipik adenomatöz hiperplazi Diffüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi
--	--

Önceki yıllarda, skuamöz hücreli kanser akciğer kanserlerinin yaklaşık % 50’sini oluştururken, etyolojide hafif içimli sigaraların artan rolü nedeniyle, son yıllarda adenokarsinomun daha sık görüldüğü bildirilmektedir(33,34).

Akciğer kanserinin hücre tipi hem tedavi hem prognoz ile ilişkilidir. Klinikte akciğer kanseri, klinik, tedavi ve prognoz özelliklerini dikkate alarak KHAK ve

küçük hücreli dışı akciğer kanseri olmak üzere iki ana gruba ayırarak tedavi ve takibi yapılır.

Skvamoz hücreli karsinom genellikle santral yerleşimlidir. Endobronşial gelişim lümeni tam tıkararak periferik akciğer parankiminde atelektazi, bronşektazi, abse, bronkopnömoni gibi sekonder patolojiler oluşturabilir. Perifere nadiren yerleşir. Perifere yerleşirse sıklıkla orta kısmında nekroza bağlı kavitasyon gelişir(32). Küçük hücreli kanser bronş epitelinde dağınık olarak bulunan Kulchitsky hücrelerinden köken alır. Karakteristik özelliği geniş nekroz ve buna bağlı yumuşak kitlelerdir. Tümörün çevresindeki bölgesel lenf nodlarının hemen daima tümörle infiltrate olduğu görülür. Küçük hücreli kanser hızlı ilerleyen oldukça atak bir tümördür. Tedavi edilmediğinde ortanca sağ kalım 2-4 ay gibi kısa olmaktadır (35).

Adenokanser genç yaş grubunun, kadınların, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerin tümör tipi olarak bilinmekte ve gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanser tipini oluşturmaktadır. Genellikle periferik yerleşimli tek veya multipl kitleler şeklinde görülür (33).

2.1.3 Klinik

Akciğer kanserli hastaların %90'ından fazlası semptomatiktir. Semptomatik hastaların da %27'sinde primer tümörle ilişkili semptomlar görülür. Anoreksiya, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomlar hastaların %34 ünde mevcuttur. Semptomatik hastaların %32 si de metastatik hastalığa bağlı semptomlar nedeni ile başvurur (36,37).

Erken dönemde semptomların özgün olmaması, sağlam kişilerde dahi görülebilen belirtiler ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle akciğer kanseri ilk planda akla gelmeyebilir. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomlarının sıklığı ve nedenleri Tablo 2' de özetlenmiştir (37).

Tablo 2. Akciğer kanserinde görülen başvuru semptomları, sıklığı ve nedenleri

Semptom ve bulgular	Sıklık %	Oluş Nedeni
Öksürük	75	Bronş obstrüksiyonu, tümöral infiltrasyon, dıştan bası, infeksiyon
Kilo kaybı	68	İlerlemiş kanser, karaciğere metastaz
Nefes darlığı	58-60	Ana bronş obstrüksiyonu, plevral sıvı birikimi, diyafragma paralizisi
Göğüs ağrısı	45-49	Torakal sinirlerin invazyonu, basısı, brakiyal pleksus infiltrasyonu
Hemoptizi	29-35	Bronşların tümörle tutulumu
Kemik ağrısı	25	Kemik metastazı
Çomak parmak	20	Osteoid birikim ve el ve ayak parmak kemikleri iç yüz periostalarında yeni kemik oluşumu
Ateş	15-20	Obstrüktif pnömoni, karaciğer metastazı, bilinmeyen nedenler
Halsizlik	10	Periferik nöropati, miyastenik sendrom
Vena kava süperior sendromu	4	Vena kava süperiorun tümör veya lenf bezleriyle bası altında olması
Disfaji	2	Özofagus baskı veya infiltrasyon
Vizing, stridor	2	Tümörün trakea veya anabronşta obstrüksiyon yapması

Akciğer kanserine bağlı semptom ve klinik bulguları 4 grupta toplanabilir (36,38):

1. Primer lezyona bağlı,
2. İntratorasik yayılıma bağlı,
3. Uzak metastazlara bağlı,
4. Paraneoplastik sendromlara bağlı.

Akciğer kanserinin histolojik tipleri, yerleşim yeri (santral veya periferik havayolları), neoplazinin biyolojik aktivitesi ve var olan diğer hastalık durumları hastaların klinik durumlarını tanımlamaya yardımcı olur.

2.1.4 Primer Tümörle İlişkili Semptomlar

2.1.4.1 Öksürük

Öksürük, özellikle santral yerleşimli tümörlerde sıklıkla rastlanan bir semptomdur. Yeni ortaya çıkmış olabileceği gibi çoğu yoğun sigara içicisi olan olgularda kronik bronşit-amfizem nedeniyle daha önceden var olan öksürüğün karakter değiştirmesi klinisyen için uyarıcı olmalıdır. Bu olgularda öksürüğün şiddetinin artması, tedaviye yanıt vermemesi veya hemoptizi ile birlikte olması akciğer kanserinin işareti olabilir (39). Öksürük reseptörleri havayollarında yerleştikleri için akciğer parankimini tutan tümörlerden çok havayollarında yerleşenlerde öksürük daha çok görülür. Özellikle skuamoz hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom santral havayollarında yerleşme eğiliminde oldukları için ilk semptom olarak öksürük görülür. Öksürük semptomu tümörün mukozadaki ülserasyonlar, postobstruktif pnömoni, plevral effuzyon, atelektazi ve pek çok diğer intratorasik komplikasyonları nedeniyle de meydana gelebilir(40).

2.1.4.2 Hemoptizi

Hemoptizi tek başına görüldüğünde akciğer kanserini vurgulamada pozitif kestirim değeri (PKD) % 2,4 olarak verilmesine karşın, eşlik eden diğer bir semptomla beraber PKD %17' ye çıkabilmektedir (41). Genellikle balgamla karışık olsa da nadiren ciddi boyutlarda da olabilir. Öksürük ve hemoptizi ilk belirti olarak hastaların %30'undan fazlasında görülür. Genellikle tümör içindeki damarların lokal nekroz ve inflamasyonu sorumludur. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, özellikle de santral yerleşimli skuamoz hücreli karsinomda gelişen hemoptizi aşırı kaviteasyon

ve direkt bronşial veya pulmoner artere invazyon ile asfiksiye neden olup mortal seyredebilir (40).

2.1.4.3 Göğüs Ağrısı

Primer tümörün göğüs duvarı ve plevral invazyonu nedeni ile göğüs ağrısı yaygın olarak görülür. Hastalık seyri sırasında akciğer kanserli hastaların yarısından fazlası göğüs ağrısından yakınır. Ağrı tipik olarak tümörle aynı tarafta ve gençlerde yaşlılara oranla daha yaygındır. Künt ağrı, mediastinal, plevral ya da göğüs duvarı tutulumuna yada kosta metastazına bağlı olarak gelişebilir. Fizik muayenede kostalarda tutulum veya yumuşak doku kitlesi palpe edilebilir. Plöritik ağrı ise direkt olarak plevra tutulumu, obstruktif pnömoni ya da hiperkoagulabilite nedeni ile oluşan pulmoner emboliye bağlı görülebilir (40).

2.1.4.4 Nefes Darlığı

Tanı sırasında yaygın olarak saptanan semptomlardandır. Havayoluna dıştan bası veya intraluminal obstruksiyon, obstruktif pnömoni veya atelektazi, lenfanjitik yayılım, tümör embolisi, pnömotoraks, plevral effuzyon veya perikardial effuzyon ve/veya tamponad gibi nedenler dolayısı ile oluşabilir. Nefes darlığı komorbid bir hastalık olan Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA) ile de ilgili olabilir. Frenik sinir tutulumuna bağlı tek taraflı diyafragma paralizisi de nefes darlığı nedeni olabilir (40).

2.1.5 İntratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

2.1.5.1 Ses Kısıklığı

Akciğer kanserinde rekurren laringeal sinir paralizisi nedeni ile ses kısıklığı görülür ve hastaların %2-18'inde rapor edilmektedir. Genellikle mediastinal yayılım veya adenopatiler nedeni ile ve daha sık olarak da sol akciğer yerleşimli tümörlerde sol rekurren laringeal sinir paralizisi ve sonuçta sol vokal kord paralizisi meydana gelir. Bu durum cerrahi olarak anrezektabiliteyi gösterir (40).

2.1.5.2 Frenik Sinir Paralizisi

Perikard boyunca bilateral olarak uzanan frenik sinir primer tümör tarafından veya lenfadenopatiler ile hasara uğrayabilir. Sol hemitoraks yerleşimli tümörlerde daha sık tutulur. Frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram paralizisi görülür. Lokal ileri hastalık bulgusudur (42).

2.1.5.3 Disfaji

Hiler ve mediastinal lenfadenopatiler nedeni ile özofagus basısı olduğunda disfaji gelişir. Lenfadenopatiler sık olmasına karşın bu semptom çok yaygın görülmez.

2.1.5.4 Vena Kava Superior Sendromu (VCSS)

Küçük hücreli akciğer kanserinde daha sık görülür. Primer tümörün mediastene direkt invazyonu veya lenfatik yayılım sonucu genişlemiş sağ paratrakeal lenf nodunun vena kava superiora basısı obstruksiyona neden olur. Bunun sonucunda hastalarda nefes darlığı, baş ve boyunda ağrı ve şişlik, dolgunluk ve ağırlık hissi, göğüste ağrı, öksürük ve yutma güçlüğü şikayetleri gelişebilir. Fizik muayenede baş ve boyunda şişlik, siyanoz, üst gövde, omuz ve kollarda dilate ve torsiyone venler, pletorik görünüm saptanır (40).

2.1.5.5 Superior Sulkus Tümörü (Pancoast Tümörü)

Primer akciğer kanserlerinin % 3-5'ini oluşturur. Apekten orjinini alan, 8. servikal ile 1. ve 2. torasik trunkusların dağılımı boyunca omuz ve kol ağrısı, el kaslarında atrofi ve güçsüzlük, Horner sendromunun eşlik ettiği semptom ve bulgular topluluğuna Pancoast sendromu, bu tümörlere de pancoast tümörü yada superior sulkus tümörü denir. Semptom ve bulgular aylar öncesinde başlamasına rağmen solunum semptomları olmadığı için gözden kaçabilmekte ve tanı ve tedavi gecikebilmektedir (40).

2.1.5.6 Plevra Tutulumu

Akciğer kanserinde plevra tutulumu % 8-15 oranında görülür. Malign plevra tutulumu başlangıçta plöretik ağrıya neden olurken pleval sıvı geliştikten sonra ağrı kaybolabilir. Pleval sıvı gelişimi sonrası nefes darlığı şikayeti görülür. Ayrıca kansere bağlı atelektazi ya da ileri dönem hastalarda protein kaybı nedeniyle transüda nitelikli sıvı da birikebilir. Bu tip pleval sıvılara paramalign pleval sıvı adı verilir (43).

2.1.6 Ekstratorasik Yayılıma Bağlı Semptom ve Etkiler

Akciğer kanserinde uzak metastaz, genellikle karaciğer, surrenal bezler, kemik, beyin ve akciğere olurken, kadınlarda plasenta ve erkeklerde testis hariç her organa metastaz gelişebilir.(44)

2.1.7 Akciğer Kanseri Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonraki basamak uygun evrelemedir. Evrelemede kullanılan standart TNM (tümör- nodül- metastaz) sistemidir. Hastanın tanıdan sonra klinik, radyolojik, bronkoskopik olarak evrenmesi klinik evreleme (kTNM), cerrahi şartlarda evrelemesi cerrahi evreleme (cTNM), cerrahi sonucuna göre dokuların histopatolojik değerlendirilmelerinden sonra evreleme patolojik evrelemedir (pTNM). Evreleme toraks içi ve toraks dışı olmak üzere yapılır. Toraks dışı evreleme uzak metastaz araştırılması şeklindedir. Akciğer kanserinin klinik evrelemesinde genel yaklaşım amacı olabildiğince az invaziv yolla hastalığın yayılımını belirlemektir. TNM evresinin son baskısı olan 7. baskısı (Tablo 3) Ocak 2010'da yayınlanmıştır ve 6. baskının yerini almıştır (45). Yedinci baskıdaki major değişiklik malign plevral effüzyonların ve ayrı tümör nodüllerinin yeniden sınıflanmasıdır. Diğer değişiklikler ise yeni tümör çapı değişiklikleri ve T1 (T1a ve T1b), T2 (T2a ve T2b) ve de M1 (M1a ve M1b) 'in alt gruplara bölünmesidir (Tablo 4).

Tablo 3. TNM evrelemesi*

Tx, T0, Tis

T1a	Tümör en büyük çapı ≤ 2 cm
T1b	Tümör en büyük çapı > 2 cm fakat ≤ 3 cm
T2a	Tümör en büyük çapı > 3 cm fakat ≤ 5 cm
T2b	Tümör en büyük çapı > 5 cm fakat ≤ 7 cm veya - Ayrıca karinaya ≥ 2 cm mesafede ana bronş tutulumu, - Visseral plevra invazyonu, - Hiler bölgeye uzanarak tüm akciğeri tutmayan atelektazi veya obstrüktif pnömoniye neden olması
T3	Tümör en büyük çapı > 7 cm veya aşağıdakilerden bir tanesinin direkt invazyonu - Superior sulkus tümörlerinin de içinde olduğu göğüs duvarı tutulumu, diafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, paryetal perikard diafragma tutulumları - Tümör karinaya < 2 cm den daha yakın olarak ana bronşu tutmuş ancak karinayı tutmamış ise - Tüm akciğeri kollabe eden atelektazi veya obstrüktif pnömoni - Aynı lobda ayrı tümör nodülleri
T4	Tümör hangi çapta olursa olsun, mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laryngeal sinir, özofagus, vertebra, karina invazyonu veya aynı taraf farklı lobda satellit nodül
NX, N0	
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya hiler LN
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal LN
N3	Kontralateral hiler, mediastinal veya ipsilateral/kontralateral skalen/supraklavikular LN
M0, MX	
M1a	Karşı taraf lobda metastaz, malign plevra veya perikardiyal efüzyon
M1b	Uzak metastaz

Tablo 4. TNM özelliklerine göre akciğer kanseri evrelemesi *

	N0	N1	N2	N3
T1a (≤ 2 cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1b ($> 2- \leq 3$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2a ($> 3- \leq 5$ cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2b ($> 5- \leq 7$ cm)	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3 (> 7 cm)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invazyon)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (aynı lobda nodül)	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (yaygın invazyon)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (diğer lobda nodül)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (plevral sıvı)	IV	IV	IV	IV
M1a (karşı akciğer nodül)	IV	IV	IV	IV
M1b (uzak metastaz)	IV	IV	IV	IV

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) evrelemesinde, tanı aşamasında olguların çoğunda metastatik hastalık olduğundan, toraks içi ve lenf nodu lokal tümör yaygınlığı prognozu çok etkilemediğinden, ilk aşamada daha basit olan Veterans Administration Lung Cancer Study Group (VALC) evrelemesi (sınırlı hastalık-yaygın hastalık) pratikte kullanılmaktadır (46). Ancak, etkili lokal tedavi açısından sınırlı evredeki seçilmiş olgularda TNM evrelemesi tam olarak yapılmalıdır.

Sınırlı hastalık: Bir hemitoraksa sınırlı, bölgesel lenf nodu (aynı ya da karşı tarafta hiler, mediastinal, supraklavikuler) metastazı (tek radyoterapi sahasında) olan KHAK (TNM sistemine göre; Evre: I, II, III). Olguların % 20- 40'ı bu evrede başvurur (45,47,48).

IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) sınırlı hastalığa; ipsilateral plevral sıvılı (sitoloji pozitif veya negatif) hastalarında katmıştır(45).

Yaygın hastalık: Sınırlı hastalığı aşmış, uzak metastaz yapmış KHAK olgularıdır. Malign plevral effüzyon ve metastatik akciğer lezyonu olanlar bu gruba girer (TNM sistemine göre; Evre: IV) . Olguların % 60- 80'i bu evrededir(45,47,48).

Akciğer kanserinin mortalitesi oldukça yüksektir ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastalığın evresidir.

Hastalarda sağ kalımı öngören bazı diğer prognostik faktörler de bulunmaktadır. Bir bütün olarak alırsak, iyi prognoz faktörleri; tanı sırasında hastalığın erken evrede olması, performans durumunun iyi olması, önemli kilo kaybı olmaması (%5'ten fazla değil) ve kadın cinsiyettir (49,50).

K-ras onkogenlerin ve diğer biyolojik belirteçlerin aktivasyonu ve tümör supresor gen (p53) mutasyonları gibi yeni biyolojik prognostik faktörlerin kötü prognozu öngörmekte önemli değeri olabilir (51).

Yaşın prognostik önemi nispeten azdır. Ancak perioperatif morbidite artan yaş ile artar. Akciğer rezeksiyonuna gidecek yaşlıların perioperatif yoğun bakım destek gereksinimi daha fazladır. Evre I ve II hastalık için cerrahi 70 yaş üzerindekielerde daha genç hastalar kadar etkili olabilir. Bu hastalar yaşa bakmaksızın cerrahi için değerlendirilmelidir. Yaşlılarda pnömonektominin mortalitesi daha yüksektir (52). Preoperatif % 10'dan fazla kilo kaybı, ECOG-WHO performans >2 olanlarda prognoz kötüdür (50). Bu kişilerde birlikte başka hastalık veya belirlenenden daha ileri evre hastalık olma olasılığı da yüksektir(50).

2.1.8 Tedavi

2.1.8.1 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Tedavi, hastalığın evresi ve performans durumu gözönüne alınarak planlanmalıdır.

EVRE IA-IB'de tedavi

Evre IA ve IB tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün ilgili akciğer dokusuyla beraber çıkartılması ve hiler, mediastinal lenf bezi diseksiyonu ile tam rezeksiyonudur (53).

Yapılan meta-analizlerde evre IA hastalarında postoperatif torasik RT veya sistemik KT'nin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir, bu amaçla tam olarak rezeke edilmiş evre IA hastalıkta postoperatif torasik RT veya sistemik KT önerilmez (54-55). Ayrıca JBR.10 çalışmasında tümör boyutunun 4 cm'yi geçmediği evre IB hastalarda da cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin sağkalımı kötüleştirdiği

saptanmıştır (56). Ancak tümör boyutunun 4 cm'yi geçtiği evre IB vakalarda seçilmiş hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi önerilir. Potsoperatif RT'nin ise lokal rekürrensi azalttığı tam olarak gösterilememiştir, ancak cerrahi sınır pozitif olanlarda uygulanır. Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal nüks olan evre I hastalarda ek cerrahi rezeksiyon yapılır, ancak cerrahi yapılamayan hastalarda agresif radyoterapi uygulanır (57). Medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen olgularda torasik RT uygulanır (58).

EVRE IIA-IIB'de tedavi

Evre IIA (N1) ve IIB (N1) tümörlerinin tedavisinde standart yaklaşım, cerrahi olarak tümörün tam rezeksiyonudur. Operasyon, tam rezeksiyonu sağlayacak şekilde planlanmalı, uygun olgularda sleeve rezeksiyon pnömonektomiye tercih edilmelidir. Hiler ve mediastinal lenf bezi diseksiyonu rutin olarak yapılmalıdır. Ancak cerrahi olarak tam rezeksiyon yapılan hastalarda bile beş yıllık sağkalım sonuçları iyi değildir. Evre IB hastaların %50'si, evre II hastaların %70'i ve evre IIIA hastaların büyük bir çoğunluğu küratif cerrahi sonrası tekrarlar ve hastalığa bağlı ölümler gerçekleşir. Bu nedenle opere olmuş evre IB, II ve IIIA Küçük Hücre Dışı Kciğer Kanserinde (KHDAK) adjuvan kemoterapi mutlaka verilmelidir. 1980'li yıllarda yapılan randomize çalışmalar yeterli güce sahip olmadıkları için adjuvan sisplatin tabanlı kemoterapinin sağkalım avantajını gösterememiştir. Bununla birlikte, 1995'de yayınlanan bir meta-analizde, adjuvan olarak alkilleyici ajanların kullanılmasının KHDAK'de sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilirken, sisplatin içeren rejimlerin istatistiki açıdan anlamlı olmasada bu hastalığa bağlı ölüm riskinde azalma sağladığı bildirilmiştir (59).

Bu meta-analizden sonra, KHDAK'de adjuvan kemoterapinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmış, bunlardan bazılarının da, sisplatin içeren adjuvan kemoterapi rejimlerinin sağkalım avantajı sağladığını açıkça göstermiştir. Evre I - IIIA olgulardaki adjuvan KT kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren ALPI çalışmasında ve Big Lung Trial çalışmasında adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir (60,61). Ancak IALT çalışmasında sisplatin bazlı adjuvan KT alan grupta 5 yıllık yaşam süresinde %4,1'lik bir düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (62). ANİTA çalışmasında ise evre IB - IIIA olgularda

adjuvan olarak yine 4 kür sisplatin-vinorelbin uygulanmış ve hem 5 hem de 7 yıllık sağkalımlarda KT lehine istatistiksel olarak anlamlı avantaj saptanmıştır (63).

Ayrıca hem JBR 10 çalışmasında hem de IALT çalışmasında tam cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi ile cerrahi sonrası takip karşılaştırılmış ve her iki çalışmada da evre II KHDAK'de adjuvan kemoterapi alanlarda 5 yıllık sağkalımda artış saptanmıştır (64). Sonuç olarak, hem ASCO hem de NCCN tam cerrahi rezeksiyon yapılan evre II KHDAK'de, cerrahi sonrası cisplatin bazlı adjuvan kemoterapisini önermektedir (65,66). Göğüs duvarı tutulumu nedeniyle T3 (N0) olan olgularda yaşam süresini etkileyen faktör tam rezeksiyonun sağlanmasıdır. Tam rezeke edilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %40 civarındadır. Tam rezeke edilemeyen olgularda postoperatif radyoterapiye (RT) gerek yoktur. Tam rezeke edilemeyen olgularda ise postoperatif RT uygulanmalıdır (67-69).

Evre III'de Tedavi

Evre III akciğer kanseri lokal ileri akciğer kanseri olarak adlandırılır, bu evre de uzak metastaz olmadan primer tümör, ya ekstrapulmoner alana uzanım gösterir (T3 veya T4) ya da mediastinal lenf nodu tutulumu (N2 veya N3) mevcuttur. Mediastinal lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodunun kısa aks çapı 3 cm'nin üzerinde ise, multipl lenf nodu tutulumları mevcutsa veya 2'den fazla lenf nodu tutulumu varsa bulky mediastinal lenf nodu tanımı yapılır (70). Genelde bulky evre IIIA ve IIIB hastalıklar nonoperabil olarak kabul edilirken, non-bulky evre IIIA KHDAK potensiyel olarak kürabıldır. Ancak bu tip evre IIIA hastalarda cerrahi tedavi nadiren kürabıldır ve bu tip hastalarda kombine tedaviler uygulanır. T3N1 KHDAK'de temel tedavi primer cerrahi rezeksiyondur, cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi ile komplet rezeksiyon sağlanabilir. Bu grupta tek istisna olarak hiler lenf nodu tutulumu olan superior sulkus tümörleri (T3-4N1M0) sayılabilir, bu tümörlerde cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanır (71). Eskiden T4 tümörler non-operabil olarak kabul edilirken, günümüzde karina tutulumu, vena kava superior tutulumu veya vertebral kolon tutulumu yapan bazı T4N1 tümörlerin cerrahiden fayda gördüğü anlaşılmıştır (72-76). Ancak bu tip seçilmiş vakalar çok nadir olup büyük çoğunluk cerrahi ile tedavi edilemez ve en iyi tedavi şekli kemoradyoterapidir. T4N1 grubu hastalarda cerrahi seçimi çok dikkatli yapılmalıdır, çünkü operasyon morbiditesi

fazladır, bu tip vakalarda neoadjuvan kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanması tümör boyutunu küçültmede etkin olabilir (77).

Radyoterapi unrezektabıl olup kombine tedaviyi tolere edemeyenlerde, tedavi sonrası izole torasik nüksü olanlarda ve performansı kötü olan hastalarda palyatif tedavi amaçlı uygulanır. 7465 evre II ve III KHDAK vakasının incelendiği meta-analizde N0 ve N1 grubu hastalarda postoperatif RT ile 5 yıllık sağkalımda azalma saptanırken, tersine N2 grubu hastalarda 5 yıllık sağkalımda anlamlı artışlar saptanmıştır (78). Faz III ANITA çalışmasında ise N2 grubu evre III hastalarda hem adjuvan KT+RT verilmesi, hem de tekli RT verilmesi RT verilmeyen gruba göre medyan sağkalımda artışa sebep olurken, N1 grubu hastalarda KT ile birlikte RT verilmesi sağkalım üzerinde olumsuz etkiye neden olur (79).

Adjuvan KT evre III hastalarda hem uzak metastaz insidansını azaltır hem de tüm sağkalımı artırır. Adjuvan cisplatin bazlı kemoterapi komplet cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda standart seçimdir. Cerrahi sınır pozitif olanlarda ve N2 tutulumu olanlarda ise mutlaka postoperatif RT'de tedaviye eklenmelidir. Gerek adjuvan KT ile başarılı sonuçlar elde edilmesi, gerekse de cerrahi sonrası lokal başarısızlık oranının yüksek olması son dönemlerde evre III KHDAK hastalarında adjuvan kemoradyoterapiyi gündeme getirmiştir, ancak bu konudaki karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir.

Neoadjuvan (indüksiyon) tedavi rezektabıl hastalarda cerrahi öncesi KT ve/veya RT ile yapılan tedavi şeklidir. Neoadjuvan tedavinin avantajları tümör boyutunu azaltarak cerrahi tedavisinin başarı şansını arttırmak ve uzak mikrometastazları erken tedavi etmektir, ayrıca preoperatif kemoterapi adjuvan kemoterapiye göre hastalarca daha iyi tolere edilir. Pass, Roth ve Rosel tarafından yapılan iki klinik çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi ile sadece cerrahi kıyaslanmış ve neoadjuvan tedavi ile istatistiksel olarak sağkalımda anlamlı artış saptanmıştır. Ancak her iki çalışmanın da eksik tarafı kontrol grubu evre IIIA hastalarının sadece cerrahi ile olan suboptimal tedavisidir (80,81).

Çalışma dizaynı açısından çok daha iyi olan Depierre'nun çalışmasında ise evre IIIA'da neoadjuvan kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (82). Evre IIIA N2 hasta grubunda yapılan iki çalışmadan biri olan Intergrup çalışmasında

kemoradyoterapi ile neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır. Üç yıllık sağkalımda iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmez iken, hastaliksiz sağkalım neoadjuvant grup lehine sonuçlanmıştır (83).

EORTC çalışmasında ise neoadjuvan kemoterapiye yanıt alınan olgularda cerrahi ile radyoterapi karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 5 yıllık genel ve hastaliksiz sağkalım açısından fark gözlenmemiştir. Ancak neoadjuvant kemoterapi ile down stage olan olgularda yapılan cerrahi, sağkalımı uzatmıştır (84). French çalışmasında ise 355 hastada (188 evre IB veya II, 167 evre IIIA, 35 N2 grubu) cerrahi öncesi 2 kür neoadjuvan KT (sisplatin bazlı KT) ile sadece cerrahi karşılaştırılmış, neoadjuvan tedavi alan grupta hem hastaliksiz sağkalımda hem de tam sağkalımda artış saptanmıştır, ayrıca bu artış hastanın yaş ve evresinden bağımsızdır (85). Neoadjuvan tedavi alan hastalarda tercih edilen yaklaşım, neoadjuvan tedavi sonrası progresyon olmadığı takdirde operasyonun yapılmasıdır. Mediasteni pozitif hastaların neoadjuvan tedavi sonrası mediasteninin negatif hale gelmesi başarı şansını artırır.

EVRE IV'de tedavi

Evre IV KHDAK'de mevcut tedavi olanaklarının hiçbirisi ile kür sağlamak mümkün değildir. Temel tedavi yaklaşımı palyatif sistemik kemoterapidir. KT uygulamasında amaç semptom kontrolü ile progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda uzama elde etmeye yöneliktir. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, fonksiyonel kapasitesi, ek hastalığı, önceki tedavileri ve EGFR mutasyonunun bulunması gibi faktörler etkilidir. Fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalarda sitotoksik ajanlar veya hedefe yönelik ajanlar kullanılan tedavi seçenekleridirler. Sitotoksik kemoterapikler EGFR mutasyonu olmayan ileri evre KHDAK'de temel tedaviyi oluştururlar. Palyatif KT, tekli ajan veya kombinasyon şeklinde olabilir. KHDAK'de şu anda yaygın olarak kullanılan tekli ajanlar; platinler, taksanlar, vinorelbin, gemsitabin, premetreksed ve tekan grubu kemoterapiklerdir. Tek ajanla tedavi genelde yaşlı hastalarda veya performans skoru düşük olan hastalarda tercih edilir(86).

725 ileri evre KHDAK hastası üzerinde yapılan çalışmada sadece destek tedavisi ile destek tedavisi + cisplatin kemoterapisi karşılaştırılmıştır. KT alan grupta ortalama sağkalım süresi sadece destek tedavisi alan gruba göre anlamlı derecede

artmıştır (8 ay/5.7 ay) (87). 273 hasta üzerinde yapılan yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmada ise KT alan grupta destek tedavisi alan gruba göre yaşam kalitesinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (88). Yine 16 yayının derlendiği 2714 vakalık meta-analizde KT alan grupta patoloji, performans ve yaştan bağımsız olarak yaşam süresinde 12 ay düzelme saptanmıştır (89).

Kombinasyon tedavisi platin grubuna başka bir ajanın eşlik edildiği kombinasyon şeklinde olabileceği gibi, platinsiz kombinasyon şeklinde de olabilir. Vinorelbin, paklitaksel, docetaksel, gemitabin, irinotekan, etoposid ve premetreksed platin grubu kemoterapikle kombine edilen ajanlardır. Platinsiz kemoterapik kombinasyonlar ise gemitabin+doksetaksel, gemitabin+paklitaksel, gemitabin+vinorelbin, paklitaksel+vinorelbin ve premetreksed+gemitabindir (86). 65 çalışmanın derlendiği 13601 hastalık meta-analizde kombinasyon tedavisinin tek ajana göre tedaviye yanıt oranı ve sağkalımda anlamlı derecede artış saptanmıştır (90). Ancak kombinasyon tedavisinde herhangi birisinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. 1155 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmada dört kombinasyon birbiriyle karşılaştırılmış ve median sağkalım, yanıt oranı ve 1-2 yıllık yaşam süresi açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (91). Ancak başlangıç kemoterapisinde önerilen kombinasyon şekli platinyum bazlı kombinasyonlardır (92).

İkili kombinasyona üçüncü bir ajan eklemek yanıt oranında anlamlı artış yaparken yaşam süresi üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (86). 324 hasta üzerinde yapılan çalışmada paklitaksel+ karboplatin tedavisine gemitabinli veya gemitabinsiz tedavi grupları randomize edilmiş ve yanıt oranı, progresyon zamanı ve median sağkalım süresi gemitabin alan grupta anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır. Ancak bu grupta grade 3-4 hematolojik yan etkiler yüksek oranda görülmüştür (93). 433 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise ikili kombinasyona üçüncü ajan olarak sisplatin eklendiği zaman, tedaviye yüksek yanıt oranı gözlenirken progresyon ve sağkalım süresinde anlamlı fark saptanmamıştır (94). Bu nedenle tedavide ikili ajan önerilmektedir ancak üçüncü bir ajan eklenecekse bunun bevacizumab veya cetuximab gibi biyolojik ajan olması önerilir.

Hedefe yönelik tedaviler, EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (erlotinib veya gefitinib) veya monoklonal antikordlardır (bevacizumab veya cetuximab). Tirozin

kinaz inhibitörleri ile tedavi EGFR mutasyonu pozitif olan hastalarda temel tedaviyi oluşturur. Bevacizumab VEGF antikoru olup seçilmiş vakalarda platin bazı kemoterapiyle kombine edilmesi hem hastalıksız sağkalımı hem de genel sağkalımı arttırır. Cetuximab ise EGFR antikoru olup, EGFR salgılayan tümörlerde kemoterapi ile kombine edilmesi genel sağkalımı arttırırken, hastalıksız sağkalım üzerinde etkisi yoktur. Cetüksimabın faydalı olduğu durumlar ve hangi hastalarda kullanılabileceği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (86).

Temel tedaviye rağmen progresyon gösteren KHDAK'de sekond-line kemoterapikler kullanılır. Docetaxel, premetreksed gibi sitotoksik ajanlar, EGFR TK inhibitörleri veya palyatif RT sekond-line tedavide kullanılan seçeneklerdir (86).

Palyatif RT endikasyonları; primer tümöre bağlı ağrı, süperior sulkus tümörleri, total atelektazi, kemik, beyin metastazı ve spinal kord kompresyonlarıdır. Beyin metastazlı olgularda kortikosteroid önerilir ve RT başladıktan sonra azaltılarak kesilir. Genel durumu iyi, beyinde tek metastazı olup primeri kontrol altında olan semptomatik hastalarda önce cerrahi, daha sonra RT düşünülür (95).

Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve beyinde tek metastaz varsa, önce beyine cerrahi, daha sonra primer tümöre yönelik cerrahi planlanır. Akciğerdeki tümör operabl (evre I ve II), başka organ metastazı yok ve izole sürrenal metastazı varsa, hem sürrenale hem de primer tümöre cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu nedenle tek taraflı sürrenal bezde metastaz şüphesi varsa biyopsi gereklidir (96).

2.1.8.2 Küçük Hücreli Akciğer Kanserlerinde Tedavi Yaklaşımları

Kemosensitif bir tümör olması nedeniyle temel tedavi kemoterapidir. Sınırlı evre hastalıkta torasik RT'nin uygulanması lokal nüksü azaltır, yaşam süresini uzatır (97-98).

Performansı iyi olan Evre IA olgularda, cerrahi tedavi sonrasında 4 kür KT önerilir. KT sonrası torasik RT tartışmalıdır. Tam rezeke edilen olgularda koruyucu kraniyal ışınlama uygulanır (99) Yaygın evre KHAK tedavisinde en sık kullanılan KT rejimleri sisplatin / etoposid, carboplatin/ etoposid ile siklofosamid, doksorubisin ve vinkristinden oluşan CAV rejimidir. Bunlardan sisplatin/etoposid rejimi miyelosupresyon, nörolojik ve kardiyak yan etkilerinin azlığı nedeniyle ön plana

çıkmakta ve birçok merkezde standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Yüksek doz kemoterapi, idame tedavisi, alternan kemoterapi, konsolidasyon kemoterapisi uygulamalarının standart uygulamaya bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir (100-102).

2.1.9 Prognoz

Akciğer kanserli hastalar için prognostik faktörler; hasta, tümör ve tedaviye özgü değişkenler olmak üzere ayrılmaktadır. Stanley, yaklaşık 5000 inoperabl akciğer karsinomlu hastada 77 prognostik faktörü değerlendirmiştir. Sağkalımı etkileyen en önemli 3 prognostik faktör; performans durumu (Karnofsky skoru), evre ve kilo kaybı gibi hastaya özgü değişkenlerdir. IASLC'de benzer şekilde tümör evresinin ve performansın KHDAK için önemli prognostik faktörler olduğunu göstermiştir (103, 104).

Klinik ve demografik özellikler göz önüne alınarak değerlendirilen prognostik faktörler şunlardır; tutulan lenf nodu sayısı, primer tümörün çapı, akciğer fonksiyonlarının başlangıçtaki durumu, cinsiyet, önemli bir kilo kaybı olup olmaması ve performans statüsü (105).

Tüm akciğer kanseri tipleri gözönüne alındığında %80'inde genel yaşam süresi yaklaşık 1 yıl olup, 5 yıl ve daha fazla yaşam oranı %5-15'dir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalar, küçük hücreli akciğer kanserli olanlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Evre ilerledikçe prognoz kötüleşir, ortalama sağkalım süresi evre IA, IB, IIA, IIB, IIIA ve IIIB'de sırasıyla 59, 48, 30, 24, 14 ve 9 aydır (106). Periferik tümörlerde daha iyi prognoz gözlenmiştir. Performans durumu %100 olan inoperabl olgularda ortalama yaşam 9 ay, %80-90 olanlarda 6-9 ay, %60-70 olanlarda 3-6 ay, %40-50 olanlarda 2 ay ve %20-30 olanlarda 1 aydır.

Klinik özelliklerin dışında moleküler düzensizlikler de büyük olasılıkla kemoterapi ve radyoterapiye verilen cevapta önemli bir rol oynamaktadır. 89 hasta üzerinde yapılan çalışmada moleküler düzensizlikler hastalarda tedavi sonrası nükste ve sağkalımda hastanın yaşı, cinsi, evresi, tümör boyutu, histolojisi ve sigara hikayesi gibi klinik faktörlerden çok daha önemli olduğu saptanmıştır. 68 evre IA hastasının incelendiği çalışmada genetik olarak düşük riskli olan grupta 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken, yüksek riskli olan grupta 5 yıllık sağkalım %10'un altındadır (107).

EGFR normalde epitelyal hücrelerin yüzeyinde bulunur ve malignitelere değişen derecelerde overekspresyonu saptanır. EGFR mutasyonu özellikle bronkioloalveoler differansiyasyon ile ilişkilidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde EGFR mutasyonu prognoz ile ilişkili olmamakla birlikte, tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavide göstergedir (108).

K-ras, EGFR yolağında kritik bir öneme sahiptir. Akciğer adenokarsinomlarının %15-30' unda mutasyonu saptanmakta ve özellikle sigara ile ilişkili olduğu söylenmektedir. K-ras mutasyonu ve p53 salgılanması tirozin kinaz inhibitörleri ve platinum/vinorelbine kemoterapisi direnci ile ilişkilidir (109).

Yüksek ERCC1 ve RRM1 düzeyleri, tedaviden bağımsız olarak küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde iyi prognozu göstermektedir. Aynı zamanda ERCC1 yüksek ekspresyon düzeyi platinum temelli kemoterapi için, RRM1 yüksek ekspresyon düzeyi ise gemsitabin temelli kemoterapi için yetersiz cevap açısından bir göstergedir (110, 111).

2.2 AKUT BÖBREK HASARI

2.2.1 Akut Böbrek Hasarının Tanımı

Böbrek fonksiyonlarının akut kaybı olarak tanımlanan akut böbrek yetmezliği; renal fonksiyonların saatler ve günler içerisinde gerilemesi ve kaybı, böbrek hasarı nedeni ile nitrojenli artıkların atılımının gerçekleşmemesi, vücut sıvı ve elektrolit dengesinin korunamaması gibi belirtilerle birçok organ ve sistemi etkileyen bir hastalıktır(112,113).

Akut böbrek yetmezliği birçok olguda tek organ yetmezliği şeklinde değil çoklu organ fonksiyon bozukluğu ile birlikte bulunmaktadır(114,115).

Hastanede yatan hastaların % 3-7'sinde ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların % 25-30'unda akut böbrek yetmezliği gelişir. Genellikle asemptomatiktir ve yatan hastaların rutin biyokimyasal incelemeleri sırasında tanı alır. Çoğunlukla geri dönüşlüdür. Bununla birlikte altta yatan hastalığın ağırlığına bağlı olarak yüksek komplikasyon sıklığı sebebi ile hastane morbidite ve mortalitesinin önemli bir sebebidir.(116)

Kronik böbrek yetmezliğinin aksine akut böbrek yetmezliğindeki glomerüler filtrasyon hızı (GFH) düşüşü daha hızlıdır ve günler ile haftalar içinde gelişir (117). GFH'deki azalma önceden herhangi bir böbrek hasarı olmayan bireylerde oluşabileceği gibi önceden kronik bir böbrek hastalığı olan bireylerde de akut alevlenme şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Akut böbrek yetmezliğinde idrar miktarı değişkendir. Sıklıkla oligoüri (günde 400 ml'den daha az) ve anüri (günde 100 ml'den daha az) ile birlikte, ancak nadiren de olsa idrar miktarında azalma görülmeyebilir, bu durum oligoürik olmayan ABH olarak tanımlanır. Total anüri nadirdir ve bu durumda akut kortikal nekroz akla gelmelidir. ABH genellikle hastanede yatmakta olan bireylerde gelişir. Yapılan çok sayıda çalışmaya ve tedavi tekniklerindeki gelişmelere rağmen akut böbrek yetmezliği gelişen hastaların sağ kalım oranlarında anlamlı iyileşmeler sağlanabilmiş değildir. Bunun başlıca nedenleri; ABH'nin çoğunlukla yaşlı insanlarda görülmesi ve ABH ile ilişkili hastalıkların ciddi bir morbidite ve mortaliteye sahip olmasıdır (118).

2.2.2 Sınıflama

Bazı yazarlar ABH'nin böbrek hasarlanmasının ciddiyetine göre de sınıflanabileceğini ileri sürse de henüz bir fikir birliği oluşmuş değildir(119).

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 kadarıdır. 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(115).

2.2.2.1 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 (120-122).

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 AT-2 sentezinde artış. Böbrekte özellikle AT-2 aracılığıyla efferent arteriol vazokonstrüksiyonu 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(120-122).

Böbrek su geri emilimini arttırıp normovolemiyi devam ettirebilmek için fazla miktarda sodyum tutar. Bundan dolayı intrinsek renal ABH'den ayırımında önemli bir tanı indeksi olan FENa % 1'in altındadır. Azalmış böbrek kan akımına bağlı gelişen iskeminin 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(118).

2.2.2.2 Renal (İntrinsik) ABH

Böbreğin kendisindeki sorunların yol açtığı ABH tablosudur. En sık görülen form % 85 ile akut tübüler nekrozdur. ATN'nin en sık nedenleri iskemi 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. Tablo 5'te başlıca intrinsik ABH nedenlerine değinilmiştir(123). FENa %1'in üzerinde ve idrar ozmolaritesi izotoniktir(124).

Tablo:5 Renal ABH nedenleri

1.Akut tübüler nekroz -İskemik -Nefrotoksik (endojen, ekzojen)
2.Büyük damarları tutan hastalıklar -Renal arter (tromboz, emboli, disseksiyon, vaskülit) -Renal ven (tromboz, kompresyon)
3.Glomerül ve mikrovasküler yapıyı tutan hastalıklar -İnflamatuvar (Akut glomerülonefrit, allogreft rejeksiyon, radyasyon) -Vazospastik (malign HT, gebelik toksemisi, skleroderma, radyokontrastlar) -Hematolojik (hemolitik üremik sendrom/TTP, DIC, hiperviskozite sendromları)
4.Tübülointertisyumu tutan hastalıklar -Allerjik intertisyel nefrit (NSAİİ, antibiyotikler) -İnfeksiyöz (viral, fungal, bakteriyel) -Akut selüler allogreft rejeksiyonu -İnfiltrasyon (lösemi, lenfoma, sarkoidoz)

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(123).

b) Nefrotoksik ATN, endojen veya ekzojen toksinlere bağlıdır. Toksinler, intrarenal vazokonstrüksiyon, doğrudan tübül toksisitesi ve/veya intratübül obstrüksiyona yol açarak ABY'ye sebep olurlar(123).

2.2.2.3 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 antikolinergik 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(116).

2.2.3 ABH'ye 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(112).

ABH ayırıcı tanısında en değerli testlerden biri böbrek yetmezliği indeksleridir. Özellikle FENa oldukça duyarlı bir testtir .

Fraksiyonel Sodyum Ekskresyonu: $100 \times (\text{idrar sodyumu/serum sodyumu}) \times (\text{serum kreatinini/idrar kreatinini})$ (125).

Tablo:6 Prerenal ABH ile Renal ABH Ayırımında kullanılan kan- idrar tetkikleri(125)

Böbrek Yetmezliği Tipi	BUN/Kreatinin	İdrar Ozmolaritesi	Fraksiyonel Sodyum
Prerenal ABY	> 20:1	> 500 mOsm	< 1%
İntrensek Renal ABY	< 20:1	250 - 300 mOsm	> 3%

BUN: kan üre azotu (mg/dl)

2.2.4 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. Oligoürik-katabolik olmayan hastalarda günlük ortalama BUN ve kreatinin artışı sırası ile, 10-20 mg/dl ve 0.5-1.0 mg/dl kadardır. Oligoürik-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(115).

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(115).

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 oligoürik olmayan ATN'de görülebilir(115).

ABH'de 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(115).

Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışı düşündürür(115).

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 parathormon (PTH)'ya direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermağnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı oligoürik olmayan ATN olgularında hipomağnezemi de ortaya çıkabilir(115).

Anemi genellikle hafiftir. Eritropoez baskılanması, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABY'de ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir(115).

İnfeksiyon sıklıdır (%50-90) ve ABH'ye bağlı ölümlerin % 75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve sepsis şeklinde ortaya çıkabilir(115).

Kardiyak komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner embolizmdir.

Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30) (115).

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(115).

Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir(115).

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(115).

2.2.5 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(124,125).

2.2.6 ABH Komplikasyonlarının Tedavisi

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz oligoürik 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(124,125).

Efektif serum ozmolaritesindeki düşüşle birlikte olan hiponatremi, sıvı kısıtlaması ile genellikle tedavi edilebilmektedir(124,125).

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 sulfonatin içeriğinde sodyum bulunduğu ve oligoürik hastalarda çok dikkatli kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini anatagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solüsyonu 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(124,125).

Hiperfosfatemi diyetle fosforun kısıtlanması ve gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı erki gösteren ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir(124,125).

Hipokalsemi şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Ancak rabdomiyoliz, pankreatit, Tümör lizis sendromu (TLS) ve bikarbonat tedavisi sonrası gibi durumlarda şiddetli hipokalsemi olabilceği akılda tutulmalıdır(124,125).

ABH sonrası gelişmiş olan hiperürisemi genellikle hafiftir (15 mg/dl) ve tedavi gerektirmez(124,125).

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) üriner okzalat atılımına ve buna bağlı olarak taş oluşumuna neden olan vitamin C dışında, diğer suda çözünen vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir(124,125).

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(124,125).

2.2.7 Prerenal ABH'de 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 inotropolar, 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 (126,127).

Bu hastalarda her ne kadar intrarenal vazokonstrüksiyon ve splanknik dolaşımında sıvı göllenmesi mevcutsa da, gerçek hipovolemi veya efektif arteriyel kan volümündeki azalma ABH'ye katkıda bulunabilmektedir. Bu hastalarda gerçek hipovoleminin katkısı invaziv sistemik hemodinamik monitörizasyon altında uygulanan “sıvı yükleme deneme tedavisi” ile anlaşılabilir. 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 (128).

2.2.8 Renal-İntrensek ABH'de Tedavi

Genel prensipler ve komplikasyonların tedavisine ek olarak farmakolojik ajanların kullanımı düşünülebilir. İskemik veya toksik ABH'de 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 oligoürik ABH olan hastalarda sıvı tedavisini kolaylaştırır ancak diüretik kullanımının ABH seyrini düzelttiğine dair bir veri mevcut değildir(124).

2.2.9 Postrenal ABH'de 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 (129).

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(129).

2.2.10 ABH'de 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 (130,131).

2.3 Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW)

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) rutin olarak kan sayımı incelemesinde bakılan ve eritrositlerin hacim değişkenliğinin 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 değerleri %11 ile %14,5 arasındadır.(132,133)

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 popülasyonunda da RDW'nin önemli prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.(134)

Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW'nin orta yaşlı ve yaşlı popülasyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdiler(112). Aynı çalışmada anemi ve beslenme bozukluğu olmayan hasta grubunda da RDW yüksekliğinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş(112).

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.(135,136)

Proinflamatuvar sitokinlerin (RDW artışıyla bağlantılı olan) eritropoetinin indüklediği eritrosit matürasyonunu ve proliferasyonunu inhibe ettiği ve eritropoetin reseptör ekspresyonunu downregüle ettiği bulunmuştur.(137)

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.(138) Ayrıca, oksidatif stresin kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresini kısaltarak ve büyük premtür kırmızı hücrelerin periferik dolaşıma salınımını arttırarak RDW artışını indüklediği ortaya atılmıştır.(139)

Diğer bir açıklama malnütrisyon ile ilişkili olabilir. Total kolesterol ve albümini içeren nutrisyonel markırların önemli ölçüde RDW ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.(140) Ek olarak, RDW inflamasyon ve malnütrisyon ile yakından ilişkili olduğu bilinen renal disfonksiyonla bağlantılı olduğu kaydedilmiştir(140,141)

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.(142)

RDW sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda pulmoner emboli (115), akut böbrek yetmezliği(116), pulmoner arteriyel hipertansiyon(117), periferik arter hastalığı(118) ve inmede de yükselmektedir. Son çalışmalarda akut miyokart infarktüsünde, koroner arter hastalığında, kalp yetmezliğinde de RDW seviyesinin diğer inflamatuvar belirteçler gibi yükseldiği gösterilmiştir.(143,144)

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.(145,146)

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 ; (145)

- 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 C reaktif Protein (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.(147,148)

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 metastatik Akciğer kanser (malignite) tanısı olan 195 hasta dahil edilecek. Çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alındı. (14.05.2015 / 240)

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

Dahil etme kriterleri

- 18 yaş ve üstü olması
- Patolojik Akciğer Ca tanısı olması
- Evre 4 hastalar

Dışlama kriterleri

- 18 yaş altı tanılı hastalar
- Histopatolojik tanısı olmayanlar
- Açlık > 15 gün
- Yoğun bakıma alınmadan önceki hafta kan ürünleri transfüzyonu
- Kanama >% 10
- Yakın zamanda kemoterapi
- Kardiyojenik şok
- Hepatik siroz
- Gebelik
- Eritrosit morfolojisi ve reolojisini değiştirdiği bilinen ilaç kullanımı(pentoxifilin, eritropoetin, siklosporin...)
- Multiorgan yetmezliği
- Ağır malnutrisyon
- Diyabetik ketoasidoz
- Kronik Böbrek Hastalığı/ Yetmezliği

Yoğun bakıma yatırılan metastatik akciğer kanser tanılı 195 hastanın dosyası incelendi. Dışlama kriterlerine sahip 52 hasta çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine uygun 143 hastanın demografik özellikleri etyoloji ve komorbid

durumları hasta dosyalarından alındı. Hastaların yoğun bakıma kabul ediliş anındaki ve 48 saat sonraki kreatinin düzeyi, RDW, Hb, MCV, CRP, Albumin, yoğun bakımda kalış süresi ve sonuçları kaydedildi. Vakalar RDW değeri $>16,8$ ve $\leq 16,8$ olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 1, RDW $>16,8$ olan 62 hasta, Grup2 ise RDW $\leq 16,8$ olan 81 hastadan oluşturuldu. Gruplar takiben akut böbrek yetmezliği gelişimi, mortalite ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından tetkik edildi.

İstatistiksel Analiz

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 logistik regresyon analizi yapıldı. Tip 1 hata düzeyinin %5 in altında olan durum bir istatistiksel olarak anlamlı yorumlandı.

4. BULGULAR

Toplam 143 Evre 4 Akciğer malignite hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışma popülasyonu 122 erkek (85.3%) ve 21 (14.7%) kadın hastayı içermektedir. Hastaların ortalama yaşı 62.01±11.99' idi. Hastaların ortalama yoğun bakım kalış süreleri 7.11±2.37 gündü. Hastaların ortalama RDW değerleri 16.53±1.91 olup, %43.4'ünde RDW >16,8 idi. Hastaların %60.1 'de ABH geliştiği saptandı. Çalışma hastalarının bazal demografik, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7. Hastaların bazal demografik, klinik karakteristikleri ve ilişkili laboratuvar parametreleri

Parametreler	
Cinsiyet (Erkek/kadın)	122/21
Yaş (yıl)	62.01±11.99
Kreatinin (mg/dl)	1.28±0.85
Albumin (g/dl)	2.67±0.72
CRP (mg/dl)	8.72±2.87
Hemoglobin (g/dl)	10.30±2.08
MCV (fL)	83.09±7.16
YBÜ kalış süresi (gün)	7.11±2.37
RDW	16.53±1.91
ABH	% 60.1
RDW> 16.8	% 43.4

YBÜ, yoğun bakım ünitesi; ABH, akut böbrek hasarı

RDW \leq 16.8 olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, RDW $>$ 16.8 olan hasta grubunda ortalama yaş (66.74 \pm 9.11 vs. 58.39 \pm 12.70, p<0.001), serum kreatinin (1.79 \pm 0.35 vs. 0.90 \pm 0.21, p<0.001), ABH (%) (%51.6 vs. %30.9, p:0.012), CRP (16.17 \pm 3.39 vs. 3.02 \pm 0.80, p<0.001) ve RDW (18.27 \pm 1.18 vs. 15.21 \pm 1.14, p<0.001), ölüm(%) (%64.5 vs. %33.3, p<0.001) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, serum albumin (2.10 \pm 0.50 vs. 3.10 \pm 0.53, p<0.001), yoğun bakımdaki kalış süresi(gün) (5.45 \pm 5.01 vs. 8.38 \pm 7.00, p:0.006) değerleri ise daha düşük saptandı. Her 2 grubun demografik, karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Grupların demografik, karakteristik özellikleri ve laboratuvar parametreleri

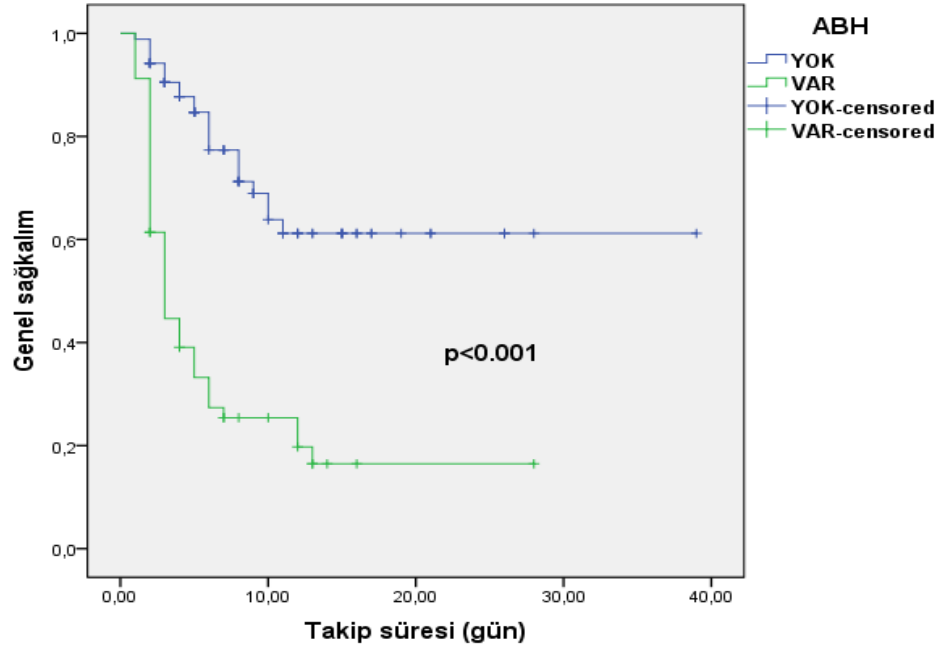
Parametreler	RDW $>$ 16.8 (n=62)	RDW \leq 16.8 (n=81)	p
Cinsiyet (E/K)	51/11	71/10	0.366
Yaş (yıl)	66.74 \pm 9.11	58.39 \pm 12.70	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.79 \pm 0.35	0.90 \pm 0.21	<0.001
RDW (%)	18.27 \pm 1.18	15.21 \pm 1.14	<0.001
Albumin(g/dl)	2.10 \pm 0.50	3.10 \pm 0.53	<0.001
CRP (mg/dl)	16.17 \pm 3.39	3.02 \pm 0.80	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	10.09 \pm 2.41	10.46 \pm 1.78	0.284
MCV (fL)	84.19 \pm 7.85	82.25 \pm 6.51	0.109
ABH (%)	32 (%51.6)	25 (%30.9)	0.012
Ölüm (%)	40 (%64.5)	27 (%33.3)	<0.001
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	5.45 \pm 5.01	8.38 \pm 7.00	0.006

RDW ile serum kreatinin (r=0.502, p<0.001) ve CRP (r=0.570, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon, serum albumin (r= -0.545, p<0.001), hemoglobin (r=-0.166, p=0.048) ve yoğun bakım ünitesindeki kalış süreleri (r=-0.213, p=0.011) ile negatif korelasyon saptandı.

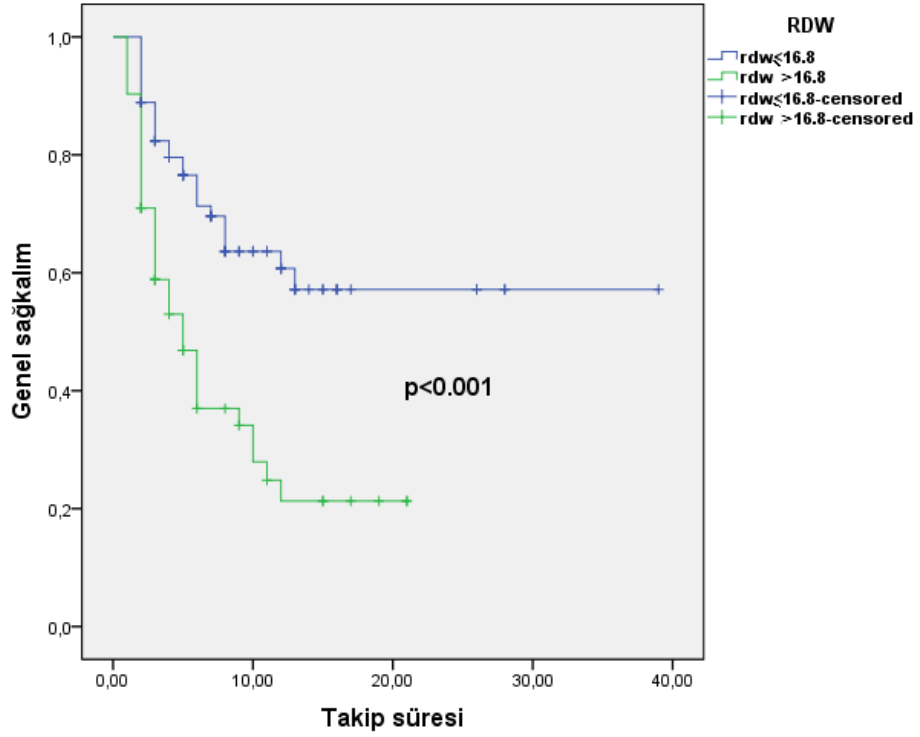
Tablo:9 RDW ile çalışma parametrelerinin korelasyon analizi

Parametreler	R	p
Kreatinin	0.502	<0.001
CRP	0.570	<0.001
Albumin	-0.545	<0.001
Hemoglobin	-0.166	0.048
MCV	0.143	0.089
Yoğun bakımdaki kalış süresi	-0.213	0.011

Çalışmanın ortanca takip süresi 5 gün (1-39 gün) saptandı. Kaplan-Meier analizi sonuçlarına göre, mortalite oranları RDW >16.8 ($p<0.001$) ve ABH'lı ($p<0.001$) hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı (Şekil 1-2).



Şekil 1. ABH için Kaplan-Meier sağkalım analizi.



Şekil 2. RDW skoru için Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Çok değişkenli logistik regresyon analizi sonuçlarına göre, akut böbrek hasarı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ölüm riski akut böbrek hasarı olan hastalarda (RR = 8.60, % 95GA: 3.80-19.44) anlamlı oranda daha fazla saptandı. Ayrıca, RDW skoru >16.8 olan hastalarda ölüm riski RDW skoru \leq 16.8 olan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha fazla saptandı (RR = 2.98, % 95GA: 1.24-7.14).

Tablo 10. Ölüm için çok değişkenli logistik regresyon analizi.

Değişken	RR	%95 GA	p
Cinsiyet (Kadın vs. Erkek)	0.99	0.32-3.07	0.987
ABH varlığı	8.60	3.80-19.44	<0.001
RDW>16.8	2.98	1.24-7.14	0.014
CRP \geq 1mg/dl	1.23	0.35 -4.28	0.744
Yaş	0.99	0.96-1.03	0.965

RR, odds oranı ile gösterilen tahmini rölatif risk; GA, Güven aralığı

5. TARTIŞMA

Akciğer kanseri, erkek ve kadınlarda kansere bağlı mortalitenin en sık sebebidir. Birçok çevresel faktör akciğer kanserinin gelişmesi ile ilişkili olabilmekte beraber bilinen en önemli risk faktörü sigaradır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğer kanseri riski 20 kat yüksektir.

Akciğer kanserinin histopatolojik tanısı konulduktan sonra klinik evrelendirmenin yapılması oldukça önemlidir. Hastalığın evrelerine göre cerrahi yaklaşım, kemoterapi, radyoterapi, perkütan ablasyon tedavileri uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. Bununla beraber küçük hücreli akciğer kanserinde uygulanacak tedavi kemoterapi olmalıdır. Tedavide önemli bir nokta hastanın fonksiyonel kapasitesidir. Küçük hücre dışı akciğer kanserinde ise cerrahi, neoadjuvan KT, adjuvan KT, hedefe yönelik tedaviler uygulanabilir. Tedavi yaklaşımında gittikçe artan tecrübe ve uygulanan yeni kemoterapotik ajanlar ile yaşam kalitesinde artış sağlanarak sağ kalım süresinde de önemli kazanımlar elde edilmiştir.

Akciğer kanseri tanısı almış olguların doğal seyrinde acil müdahale gerektiren ve tedavi edilmediği takdirde mortalite ile ilişkili paraneoplastik sendrom görülebilmektedir. Paraneoplastik sendromda perikard efüzyonu, merkezi sinir sistemi metastazları ve KIBAS, kemik metastazları ve olası patolojik fraktürler, spinal kord kompresyonu, superior vena kava sendromu, hiperkalsemi, diabetes insipidus ve hiperkoagulabilite gibi çok zengin klinik tablolar ortaya çıkmaktadır.

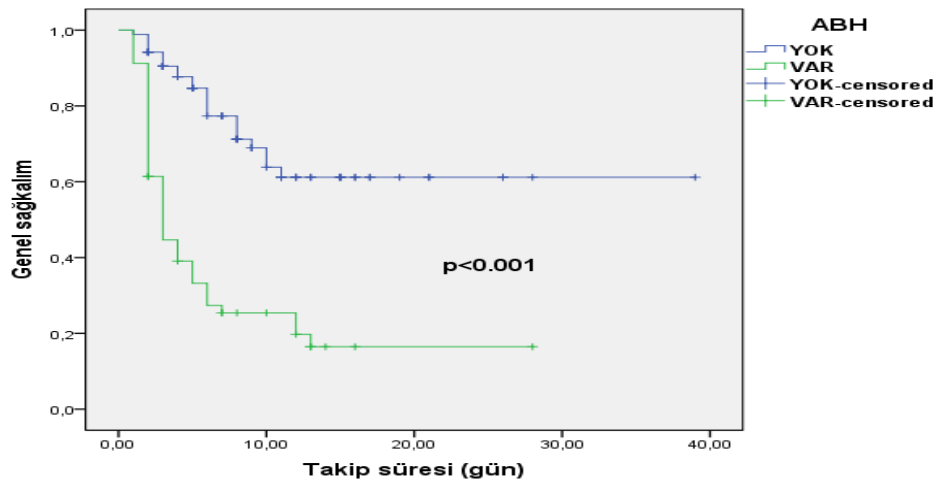
Akciğer kanserinin tedavisinde önemli bir başka sorun kullanılan kemoterapotik ilaçların yan etkileridir. Başta bulantı, kusma olmak üzere oral alım bozukluğunu, kaşeksi, yorgunluk ve malnütrisyon olmaktadır. Tedaviye bağlı olarak ağızda yaralar oluşmakta ve febril nötropeni olduğunda enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Tüm bu klinik tablolar önemli bir akut böbrek yetmezliği sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akciğer kanserinin takibinde uygulanan yeni tedavi rejimleri ve onların komplikasyonları, paraneoplastik sendromlar ve kemoterapötiklerin yan etkileri bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde takibine neden olmaktadır. Bilinmektedir ki YBÜ yatış gerektiren en sık solid tümörler akciğer kanseridir.(149). Yoğun bakımlarda kanser hastaları daha uzun süre kalmakta ve mortalite oranları daha fazla (% 40.6 ‘ya göre % 23.7) olmaktadır. (150) Kanser hastalarının YBÜ kabul endikasyonları geniş

olmakla beraber en önemli sebepler ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği, renal replasman tedavisi gerektiren böbrek hasarı, vazopresör desteği gerektiren septik şok ve kardiyovasküler yetmezliktir. (151-154) Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalarımızın YBÜ yatış nedenleri solunum yetmezliği %48.95 (n=70) , ABH %22.37 (n=32), şuur bulanıklığı %21.67 (n=31) ile sepsis % 6.99 (n=10) idi.

Çalışmamızda akut böbrek hasarı, hastaların yoğun bakım ünitesine yatışının en sık ikinci sebebi idi. Bu nedenle bu kliniğin iyi tanımlanması ve duyarlı belirteçler ile ABH'nın erken dönemde yakalanması oldukça önemlidir. Akut böbrek hasarı serum kreatinin düzeyinin $\geq 0,3$ mg/dl/48 saat içinde artması veya bazal serum kreatinin düzeyinin $\geq 1,5$ kat/7 gün içinde artması veya idrar hacmi $< 0,5$ ml/kg/saat, (6 saat) azalması sonucu oluşan klinik tablodur. (155) Yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde ABH'nın prognozu daha kötü olup günümüzde uygulanan çeşitli renal replasman tedavilerine rağmen hala morbidite ve mortalite oranı oldukça yüksektir(156,157). Çalışmamızda ABH kliniğinin varlığı literatürle uyumlu olarak mortalite ile ilişkili idi. Gruplarımız arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu. (RR= 8.6, $p < 0.001$) Daha yüksek ABH oranına sahip grup 1'de yoğun bakım ünitesinde daha uzun süre kaldıkları görülmektedir. **Şekil 1**

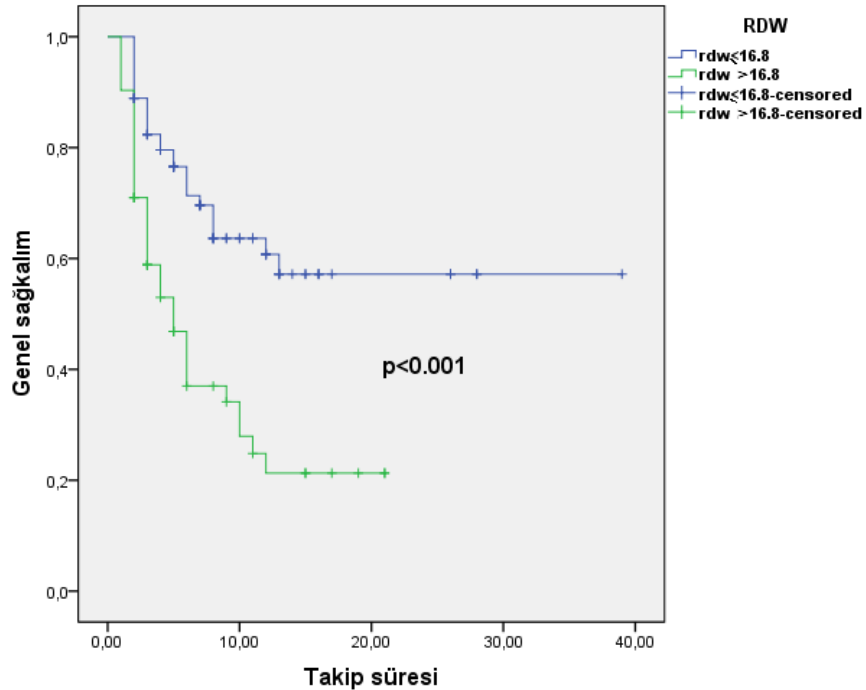
ABH'nın varlığı yüksek mortalite dışında artan pulmoner, kardiyak, gastrointestinal, hematolojik, santral sinir sistemi ve immün sistem problemlerine yol açmakta (158) aynı zamanda yüksek maliyet oranlarına neden olmaktadır.



Şekil 1. ABH için Kaplan-Meier sağkalım analizi.

RDW, tam kan sayımında rutin olarak rapor edilen periferik kandaki matür eritrositlerinin boyutlarındaki variabiliteyi ve kemik iliğinde inefektif eritropoezi gösteren önemli bir parametredir. (159) Son dönemlere kadar demir eksikliği anemisinden talasemiye kadar birçok kan hastalığının tanısında kullanılmakla beraber RDW deki dalgalanmalar birçok patofizyolojik durumda da rapor edilmektedir. Örneğin kronik hastalıklardaki sistemik enflamasyonun ve kemik iliğindeki demir metabolizmasında ki bozulmanın RDW artışına neden olduğu kabul edilmektedir. (160,161)

Kardiyovasküler hastalıklarda (162,163) akut ve kronik böbrek hastalığında (164,165), kronik pulmoner hastalıklarda (166) ve yoğun bakım hastalarında (167-170) inflamatuvar biyomarkır olarak kullanılabilirliğini gösteren yayınlar bulunmaktadır. Bununla beraber artmış RDW düzeyinin morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir (171).Amerika Birleşik devletlerinde yapılan NHANES III çalışmasında RDW yüksekliğinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiş ve bu ilişki belirgin olarak kanser ve akciğer hastalığı olanlarda saptanmıştır. Çalışmada her %1 lik artış mortalitede %14lük bir artma riskiyle ilişkilendirilmiştir.(172) Bizde çalışmamızda RDW yüksek olan grup 1'de mortaliteyi RDW normal olan Grup2'ye göre daha yüksek bulduk. ($p<0.001$) **Şekil 2**



Şekil 2. RDW skoru için Kaplan-Meier sağkalım analizi.

Literatürde böbrek yetmezliği ile artan RDW arasındaki ilişkiye daha fazla atıflar yapılmaktadır. Namki H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada azalan GFR'nin RDW yüksekliği ile sonuçlandığı gösterilmiştir.(173) Lippi ve arkadaşları ise artan RDW düzeyi ile azalan rezidü renal fonksiyon ilişkisini göstermiştir. (174) Bizde selektif bir hasta grubu olan yoğun bakım ünitemizdeki evre 4 akciğer kanserli olgularda RDW değişkenliğinin ABH ile ilişkisini araştırdık. Hastalarımızı RDW > 16.8 ve RDW ≤ 16,8 olmak üzere 2 gruba ayırdık. RDW ≤ 16.8 olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında, RDW > 16.8 olan hasta grubunda ortalama yaş (66.74±9.11 vs. 58.39±12.70, p<0.001), serum kreatinin (1.79±0.35 vs. 0.90±0.21, p<0.001), CRP (16.17±3.39 vs. 3.02±0.80, p<0.001) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek, serum albumin (2.10±0.50 vs. 3.10±0.53, p<0.001) değerleri ise daha düşük saptandı. NHANES III çalışmasında RDW ve yaş arasında görülen ilişki çalışmamızda da vardı. Çalışmamızda RDW yüksekliği ile artan kreatinin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki korelasyon analizinde de vardı. (R= 0.502, P <0.001) Bu bulgu Namki ve Lippi'nin çalışmaları ile uyumlu görülmektedir. Kreatinin değerindeki artışın inflamasyon, oksidatif hasar ve böbrek hasarının progresyonu gibi birçok sebebi olabilir. . Solak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RDW'nin böbrek progresyonu ile birlikte artış gösterdiğini saptamıştır.(175)

İleri evre AC kanserinde CRP artışının tümörün progresyonu, malnütrasyon, enfeksiyonlar gibi çoklu sebepleri olabilir. Tüm bu nedenler farklı mekanizmalarla akut böbrek hasarının gelişmesini tetikleyebilir. Bu nedenle RDW ile CRP ilişkisini görmek gerekir. Çalışmamızda RDW ile CRP arasındaki ilişkiye baktığımızda ise RDW artışı ile CRP artışı arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Bu iki parametre arasında korelasyon analizinde (R= 0.570, P <0.001) istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmaktaydı. Bu sonuç Lippi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW ve CRP seviyeleri arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bulması (174) , Koma Y. ve arkadaşlarının çalışmasındaki yüksek CRP düzeyine yüksek RDW nin eşlik etmesi ile uyumlu idi. (176) Yüksek CRP düzeyi ile yüksek RDW düzeyi arasında mortaliteyi gösteren ilişki yaşla standardize edilerek NHANES III çalışmasında da gösterilmiştir. Fakat bu ilişki düşük CRP düzeyiyle RDW arasında gösterilememiştir.(172)

6. SONUÇ

Tam kan sayımının önemli bir parametresi olan RDW'nin ileri evre akciğer kanserli olguların yoğun bakım takipleri esnasında ABH gelişmesini gösteren önemli bir parametre olabileceğini düşünmekteyiz. RDW yüksekliği durumunda hastaların daha yüksek ABH ile presente oldukları, yoğun bakım ünitelerinde daha fazla kaldıkları ve aynı zamanda kliniğin daha mortal seyrettiği görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK: Epidemiology and Population Studies: SEER Series: Cancer statics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2007; 12: 20-37
2. Schottenfeld D, Searle JG: The Etiology and Epidemiology of Lung Cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johson DH, Minna JD, Turrisi AT, editors. *Lung Cancer Principles and Practice*. Lippincott Williams&Wilkins. 3rd ed. Philadelphia;2005.p.3-24
3. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidencebased clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:29-55
4. Janssen-Heijnen ML, Coeberg JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2003; 41: 245-58
5. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol*.2007;2:706-714
6. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, Tsuboi M, Vallières E, Goldstraw P;International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:593-602.
7. Rusch VW, Crowley J, Giroux DJ, Goldstraw P, Im JG, Tsuboi M, Tsuchiya R, Vansteenkiste J;International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:603-12.
8. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF Jr, Yokomise H; International Association for the Study of Lung Cancer International

Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007; 2:686-93.

9. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-705.

10. Ak G: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri: Tanı ve Evreleme. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı.* İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s.1397-1421

11. 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

12. 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.

13. 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

14. Darmon M, Ciroldi M, Thiery G, et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care* 2006;10(2):211.

15. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, et al. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2007;33(5):765–72.

16. Soares M, Salluh JJ, Carvalho MS, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 2006;24(24):4003–10.

17. 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.

18. Bessman JD, Gilmer PR, Jr., Gardner FH: Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-326.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.)
25. 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
26. Parkin DM; Bray F; Ferlay J; Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.

27. Shopland DR, Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect.* 1995 Nov;103 Suppl 8: 131-42.
28. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ (Clin Res Ed).*1981; 282: 183-5
29. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, Heinrich J, Bruske-Hohlfeld I, Muller KM, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 1028-37
30. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003; 123 :97-104.
31. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 ;152:225-30.
32. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink K, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *WHO Classification of Tumours.* Lyon :IARC Press; 2004. p.1-344.
33. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005; 117:294-9
34. Thammakumpee K. Clinical manifestation and survival of patients with nonsmall lung cancer. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87: 503-7
35. Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi AT 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N; American College of Chest Physicians.Evidence for management of small cell lung. *ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition).* *Chest.* 2007; 132:314-323.
36. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003; 123 : 97-104.
37. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. *ACCP Evidence-Based clinical Practice Guidelines (2nd edition).* *Chest.* 2007;132: 149-160

38. In KH, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Jung MH, Lee KH, Kim SY, Ryu JS, Lee SY, Jeong ET, Lee SY, Yum HK, Lee CG, Kim WS, Zo JI, Kim H, Kim YW, Kim SK, Lee JC, Kim YC. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer*. 2009; 64:232-7
39. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129:147-153
40. Alfred PM, Mitchell LM. Nonsmall cell lung cancer clinical aspects, diagnosis, staging and natural history. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman HA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editör. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division; 1998. p.1759- 1781
41. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax*. 2005; 60: 1059-65
42. Kraut M, Wozniak A. Clinical presentation. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD, editör. *Lung Cancer Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2000. p.521-34.
43. Metintaş M. Plevra hastalıkları. İç: Metintaş M, editör. *Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer*. ASD Toraks Yayınları No:3, Eskişehir; 2004. s.725-778
44. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer kanseri tanı ve tedavi rehberi. In: Göksel T, Özlü T (Editor). *Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi*, Poyraz yayıncılık, Ankara, 2008; 15.
45. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol*. 2007; 2:706-714
46. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3. 1973; 4:31-42
47. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111:1710-7
48. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med*. 2002; 23:103-21

49. Watine J. Further comments on ‘A practical prognostic index for inoperable nonsmall cell lung cancer: a clinical biologist’s point of view. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1998;124:581-583
50. Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. Prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2010;13:9-18.
51. Savaş İ. Akciğer kanseri ve moleküler genetik. İç:Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A ,editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı.* İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s 1339-1345
52. Göksel T. Tedavi kararı ve prognoz. İç:Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editör. *Solunum sistemi ve hastalıkları temel başvuru kitabı.* İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi;2010. s:1423-1429
53. Ginsberg RJ, Port JL (eds). *Surgical therapy of stage I and stage II nonsmall cell lung cancer.* Philadelphia: Lippicott Williams&Wilkins; 2000. 682-93.
54. Tonato M. Final report of the adjuvant lung project Italy (ALPI): An Italian/EORTC-LCC randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected NSCLC. 38th Ann Meeting of ASCO May 18- 21, Orlando, Florida, 2002:Abstract 1157- 65.
55. Johnson D, Arriagada R, Barthelemy N, et al. Postoperative adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1997;17:23-5.
56. Vincent MD, Butts C, Seymour L, et al. Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract #7501). *J Clin Oncol* 2009;29:34.
57. Cai XW, Xu LY, Wang L, et al. Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1100-5.
58. Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II nonsmall cell lung cancer in patients not fit for or declining surgery (medically inoperable): a systematic review. *Thorax* 2001; 56:628-38.

59. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
60. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61.
61. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:173-82.
62. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:351-60.
63. Douillard JY, Rosell R, De Lena M. A prospective randomized study of a Adjuvant chemotherapy with navelbine + cisplatin in complet
64. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:35.
65. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on August 06, 2010).
66. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CK, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:5506-18.
67. Depierre A, Westeel V. Overview of the role of neoadjuvant chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:29-36.
68. Pisters KW. Adjuvant and neoadjuvant therapy for early stage nonsmall cell lung cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:23-8.
69. Depierre A, Milleron M, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO*; 2002: 247-53.

70. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stewens CW. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;132:243-265.
71. Management of stage III non-small cell lung cancer. Last literature review version 18.3:Eylül 2010
72. Ohta M, Hirabayasi H, Shiono H, et al. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:804-8.
73. Mitchell JD, Mathisen DJ, Wright CD, et al. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:465-71.
74. Regnard JF, Perrotin C, Giovannetti R, et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1841-6.
75. Leo F, Bellini R, Conti B, et al. Superior vena cava resection in thoracic malignancies: does prosthetic replacement pose a higher risk? *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:764-9.
76. Spaggiari L, Leo F, Veronesi G, et al. Superior vena cava resection for lung and mediastinal malignancies: a single center experience with 70 cases. *Ann Thorac Surg* 2007;83:223-9.
77. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-92.
78. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small cell lung cancer using the surveillance, epidemiology and results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
79. Douillard JY, Rosell Y, De Lana M, et al. Impact of Postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-704

80. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999;26:7-14.
81. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998;21:1-6.
82. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:247-53.
83. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-86.
84. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomised controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
85. Westeel V, Milleron BJ, Quoix EA, et al. Long-term results of the French randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:515-21
86. Initial systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer Last literature review version 18.3:Eylül 2010
87. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004;59:828-36.
88. Brown J, Thorpe H, Napp V, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7417-27.
89. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26:4617-25.

90. Delbaldo C, Michelis S, Syz N, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:470-84.
91. Schiller JH, Harrington D, Belani CP et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
92. Azzoli CG, Baker S, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer: *J Clin Oncol* 2009;27:6251-66
93. Paccagnella A, Oniga F, Bearz A, et al. Adding gemcitabine to paclitaxel/carboplatin combination increases survival in advanced non-small-cell lung cancer: results of a phase II-III study. *J Clin Oncol* 2006;24:681-7.
94. Comella P, Filippelli G, De Cataldis G, et al. Efficacy of the combination of cisplatin with either gemcitabine and vinorelbine or gemcitabine and paclitaxel in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer:a phase III randomised trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG 0101).*Ann Oncol* 2007;18:324-30.
95. Patchel RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastase of the brain. *N Eng J Med* 1990;322:494-500.
96. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of nonsmall cell lung cancer with synchronous brain metastases. *Chest* 2001;119:1469-75.
97. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. National Cancer Instutute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1993;11:336-44.
98. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelarated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small cell lung cancer. A randomized study. *J Clin Oncol* 1997;15:893-900.
99. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Colloborative Group. *N Eng J Med* 1999;341: 476-84.
100. Humblet Y, Symann M, Bosly A, et al. Late intensification chemotherapy with autologous bone marrow transplatation in selected small cell carcinoma of the lung: Randomized study. *J Clin Oncol* 1987;5:1864-73.

101. Spitzer G, Farha P, Valdivieso M, et al. High dose intensification therapy with autologous bone marrow support for limited small cell bronchogenic carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:4-13.
102. Ihde DC, Mulshine JL, Kramer BS, et al. Prospective randomized comparison of high dose and standart dose etoposide and cisplatin chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2022-34.
103. Stanley KS. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:25-32.
104. Feld F, Borges M, Giner V, et al. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994;11:19-23.
105. Andre F, Grunenwald D, Pignon JP, et al. Survival of patients withresected N2 nonsmall- cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol* 2000;18:2981-89.
106. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (sevent) eddition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007;2:694-702.
107. Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:570-80.
108. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveoler carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveoler carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol* 2008;26:1472-8.
109. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 5240-7.
110. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *NEJM* 2006;355:983-91.
111. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1-modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:731-7.

112. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1448-60
113. Albright RC, Do J. Acute renal failure: A practical update. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 67-74
114. Doherty C. Epidemiology of acute renal failure In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 2005:1435-1443.
115. 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.
116. Clarkson MR ed al. Acute Kidney Injury. In: Brenner BM. *Brenner & Rector's The Kidney*. 8rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008:943-986
117. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2002; 18:203-22
118. Feest TG, Round A, Hamad S. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993; 306:481-83
119. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21(2):223-237.
120. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1426-33.
121. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):531-539.
122. Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevora D. Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2004;51:670-673.
123. Kron IL, Harman PK, Nolan SP. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 1984;199:28-30.
124. Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995; 346:1533-1540
125. Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. *Harran Üniv Tıp Fak Dergisi* 2004; 1(3): 48-63

126. Bataller R, Sort P, Gines P, Arroyo V. Hepatorenal syndrome: Definition, pathophysiology, clinical features and management. *Kidney Int* 1998;66:47–53.
127. Gines P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 1998;59:11–15
128. Gines P, Arroyo V: Hepatorenal syndrome. *J Am Soc Nephro* 1999;10:1833–1839.
129. 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.
130. Bullock J, Boyle J, Wang BM. *NMS Physiology* 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001; 289-96
131. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
132. Tisher CC. Structure and functions of the kidneys. In: Goldman L, Ausiello DA, Arend W eds. *Cecil textbook of medicine*, 23rd ed. Saunders, Philadelphia 2007: 813-820
133. Erek E, Süleymanlar G. Böbreğin Yapısı ve Fonksiyonları. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2. baskı. Ankara: Günes Kitabevi, 2003:1211–1228
134. Kriz W and Elger M. Renal Anatomy. In: John Feehally J, Floege J, Johnson RJ. *Comprehensive Clinical Nephrology* 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2007:1-4.
135. Bullock J, Boyle J, Wang BM. *NMS Physiology* 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001; 289-96
136. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
137. Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glassock RJ, ed. *Textbook of Nephrology*, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793-1802
138. Anderson S. Proteinuria. In: Greenberg A, Coffman T, ed. *Primer on Kidney Diseases*. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001: 42-46
139. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease. In Brenner BM, ed. *The Kidney* 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2000: 1129-1170

140. Albright RC, Do J. Acute renal failure: A practical update. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 67-74
141. Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevorach D. Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2004;51:670-673.
142. Doherty C. Epidemiology of acute renal failure In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York: Oxford University Press, 2005:1435-1443.
143. 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.
144. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *Q J Med* 1997;90:781-785.
145. 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
146. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005;21(2):223-237.
147. Tonelli M, Gill J, Pandeya S, Bohm C, Levin A, Kiberd BA. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(8):1426-33.
148. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis* 2005;45(3):531-539.
149. 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
150. Bos MM, de Keizer NF, Meynaar IA, Bakhshi-Raiez F, de Jonge E. Outcomes of cancer patients after unplanned admission to general intensive care units. *Acta Oncol*. 2012 may 1. [Epub ahead of print]
151. 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
152. Denardo SJ, Oye RK, Bellamy PE. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med* 1989; 17:

153. 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
154. 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.
155. *Kidney International Supplements* (2012) 2, 8–12 .
156. Bernieh B, Al Hakim M, Boobes Y, Siemkovics E, El Jack H. Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit. *Transplant Proc* 2004;36: 1784-17.
157. Mehta RL. Outcomes research in acute renal failure. *Semin Nephrol* 2003;23: 283-94.
158. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, Pahl M, Farkas A, Pascual MT, et al. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med* 2002;113: 456-1.
159. D. L. Simel, E. R. DeLong, J. R. Feussner, J. B. Weinberg, and J. Crawford, "Erythrocyte anisocytosis. Visual inspection of blood films vs automated analysis of red blood cell distribution width," *Archives of Internal Medicine*, vol 148, no. 4, pp. 822–824, 1988.
160. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001; 103: 2055–2059
161. Chiari MM, Bagnoli R, De Luca PD et al. Influence of acute inflammation on iron and nutritional status indexes in older inpatients. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 767–771
162. M. Tonelli, F. Sacks, M. Arnold, L. Moye, B. Davis, and M. Pfeffer, "Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease," *Circulation*, vol. 117, no. 2, pp. 163–168, 2008.
163. Y. Arbel, D. Weitzman, R. Raz et al., "Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and allcause mortality. A population-based study,"

- Thrombosis and Haemostasis, vol. 111, pp. 300–307, 2014. [9] F. Wang, W. Pan, S. Pan, J. Ge, S. Wang, and M. Chen, “Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients,” *Annals of Medicine*, vol. 43, no. 1, pp. 40–46, 2011.
164. H. J. Oh, J. T. Park, J. K. Kim et al., “Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, pp. 589–594, 2012.
165. Y. Solak, M. I. Yilmaz, M. Saglam et al., “Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease,” *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 347, pp. 118–124, 2014.
166. S. Balta, M. Aydogan, S. Demirkol, M. Cakar, E. O. Akgul, and H. Sarlak, “Red cell distribution width: a novel and simple predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease,” *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2014.
167. F. Wang, W. Pan, S. Pan, J. Ge, S. Wang, and M. Chen, “Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients,” *Annals of Medicine*, vol. 43, no. 1, pp. 40–46, 2011.
168. S. W. Purtle, T. Moromizato, C. K. McKane, F. K. Gibbons, and K. B. Christopher, “The association of red cell distribution width at hospital discharge and out-of-hospital mortality following critical illness*,” *Critical Care Medicine*, vol. 42, pp. 918–929, 2014.
169. H. S. Bazick, D. Chang, K. Mahadevappa, F. K. Gibbons, and K. B. Christopher, “Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients,” *Critical Care Medicine*, vol. 39, no. 8, pp. 1913–1921, 2011.
170. N. S. Ku, H. W. Kim, H. J. Oh et al., “Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia,” *Shock*, vol. 38, no. 2, pp. 123–127, 2012.
171. D. de Gonzalo-Calvo, B. de Luxan-Delgado, S. RodríguezGonzalez et al., “Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor α receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach,” *Cytokine*, vol. 58, no. 2, pp. 193–198, 2012.

172. Todd S Perlstein, Jennifer Weuve, Marc A Pfeffer, and Joshua A Beckman RDW and mortality risk in a community based prospective cohort: NHANES 3 Arch Intern Med. Author manuscript; available in PMC 2012 July 2.
173. Namki Hong, Jaewon Oh, Seok-Min Kang, Soo-Young Kim, Hoyoun Won, Jong Chan Youn, Sungha Park, Yangsoo Jang, Namsik Chung Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea Clinica Chimica Acta 413 (2012) 992–997
174. Lippi G, Targher G, Montagnana M et al. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. Scand J Clin Lab Invest 2008; 68: 745–748
175. Solak Y, Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, Verim S, Unal HU, et al. Red cell distribution width is independently related to endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease. Am J Med Sci 2014; 347:118–124.
176. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, et al. (2013) Increased Red Blood Cell Distribution Width Associates with Cancer Stage and Prognosis in Patients with Lung Cancer. PLoS ONE 8(11): e80240. doi:10.1371/journal.pone.0080240