



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**AKUT LÖSEMİ TANISIYLA HEMATOLOJİ SERVİSİNDE KEMOTERAPİ
VERİLİP TAKİBİ YAPILAN HASTALARIMIZDA GELİŞEN AKUT
BÖBREK HASARI SIKLIĞI VE ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN
İRDELENMESİ**

Dr. Nigar TAGHİYEVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**AKUT LÖSEMİ TANISIYLA HEMATOLOJİ SERVİSİNDE KEMOTERAPİ
VERİLİP TAKİBİ YAPILAN HASTALARIMIZDA GELİŞEN AKUT
BÖBREK HASARI SIKLIĞI VE ETYOLOJİK FAKTÖRLERİN
İRDELENMESİ**

Dr. Nigar TAGHİYEVA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Osman YOKUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca, iyi ve donanımlı birer hekim olabilmemiz için hem ilim hem de eğitim anlamında bilgi ve birikimini sürekli paylaşarak bize her türlü imkanı sağlayan, ahlaki ve adaletli yönünü daima örnek aldığım, klinik şefim, kıymetli hocam, Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Hematoloji rotasyonu sırasında tanışma şerefine erişip asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden mütemadiyen faydalandığım, tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında hiçbir desteğini esirgemeyen, tez danışmanım, SBÜ İstanbul SUAM Hematoloji Kliniği Şefi, Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a,

Asistanlık sürecinde, bilgi ve deneyimlerinden her fırsatta yararlandığım, hiçbir desteğini esirgemeyen sayın Doç. Dr. Elif YORULMAZ'a,

Destekleriyle bize daima öncülük eden, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum sayın Doç. Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Asistanlık eğitimim sürecinde bilgilerinden faydalandığım ve klinik tecrübelerinden yararlandığım sayın Uzm. Dr. Mürselin GÜNEY'e,

Genellikle yoğun çalışma temposu içinde geçen bu süreçte, birlikte çalışmaktan daima zevk ve onur duyduğum, iyisiyle kötüsüyle birçok anı biriktirdiğimiz, SBÜ Bağcılar SUAM İç Hastalıkları Kliniği'nin tüm uzman ve asistan hekimleri, hemşireleri, sekreter ve yardımcı sağlık personeline,

Doğduğum günden günümüze gelene dek yaşamın tüm anlarında, özellikle bu mesleği hakkıyla icra edebilmem adına, güvenini ve desteğini yanımda en çok hissettiğim sevgili anne ve babama,

Her daim yanımda olan, sevgisini, ilgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Kenan MURTUZOZ'a,

Bana anne olma mutluluğunu yaşatan, varlıkları ile bu zor süreci tatlandıran, kalbimin iki parçası oğullarım İbrahim'e ve İsmail'e,

Son olarak, bu son dönemde COVID-19 pandemisi nedeniyle canları pahasına insanların sağlığı için çalışan, hatta bu uğurda hayatını kaybeden fedakar ve kahraman sağlık çalışanlarına,

SONSUZ SAYGI, SEVGİ ve ŞÜKRANLARIMI SUNARIM.

Nigar Taghiyeva

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Akut Lösemi	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.2. AKUT MYELOİD LÖSEMİ.....	4
2.2.1. AML Tanısı.....	4
2.2.2. AML’de Sitogenetik	5
2.2.3. Klinik Komplikasyonlar	6
2.2.4. Prognoz	7
2.2.5. Tedavi	7
2.3. AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ.....	9
2.3.1. Tanım	9
2.3.2. Patofizyoloji ve Genetik	9
2.3.3. Klinik ve Komplikasyonlar.....	10
2.3.4. Tanı ve Laboratuvar.....	10
2.3.6. Tedavi	11
2.4. AKUT BÖBREK HASARI.....	13
2.4.1. Böbreklerin temel fonksiyonları	13
2.4.2. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri	14
2.4.2.1. RIFLE Kriterleri.....	14
2.4.2.2. AKIN Kriterleri.....	15
2.4.2.3. RIFLE ve AKIN'e KDIGO Uyarlaması	15
2.4.3. ABH etiyoloji.....	16
2.4.3.1. Akut böbrek hasarının tipleri	16

2.5. Antineoplastik İlaçlar ve Nefrotoksisite.....	18
2.5.1. Kanser tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçlar sitotoksik ajanlar	19
2.6. Tümör Lizis Sendromu.....	23
2.6.1. Patofizyoloji.....	23
2.6.2. Klinik	24
2.6.3. Diyaliz.....	24
2.7. FEBRİL NÖTROPENİ.....	25
2.8. Sepsis.....	27
2.9. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı.....	31
2.9.1. Sepsis ilişkili ABH'nın patogenezi.....	32
2.9.2. ABH'nın yeni biyobelirteçleri	33
2.10. Hematolojik Malignitelerde Gelişen Enfeksiyonların Tedavisinde Sık Kullanılan Bazı Antibiyotikler ve Antiviraller.....	34
2.10.1. Vankomisin.....	34
2.10.2. Kolistin.....	35
2.10.3. Amfoterisin	37
2.10.4. Asiklovir	39
3. YÖNTEM.....	41
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	41
3.2. İstatistiksel yöntem.....	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	72
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EK-1 Etik Kurul Kararı	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
APL	: Akut Promyelositik Lösemi
PML	: Promiyelositik Lösemi
ATRA	: All-trans Retinoik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAB	: French-American-British
KBH	: Kronik Böbrek Hasarı
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Ph	: Philadelphia
SBÜ	: Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SUAM	: Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
TLS	: Tümör Lizis Sendromu
ADQI	: Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu (ADQI, Acute Dialysis Quality Initiative Group)
AKIN	: Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN, Acute Kidney Injury Network)
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
RIFLE	: Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease
NSAI	: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
MTX	: Metotreksat
MIU	: Million International Units
SIRS	: Septisemi veya Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu
YBÜ	: Yoğun Bakım Üniteleri
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru)
qSOFA	: Quick SOFA
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Akut myeloid lösemi ve ilişkili myeloid neoplazmlar.....	6
Tablo 2. Akut lenfoid lösemi DSÖ sınıflandırması	11
Tablo 3. ALL FAB sınıflaması	11
Tablo 5. RIFLE Kriterler.....	14
Tablo 6. AKIN Sınıflandırması.....	15
Tablo 7. KDIGO Rehberine göre ABH Evreleri.....	16
Tablo 8. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların nefrotoksisite mekanizmaları	19
Tablo 9. Renal yetmezlikli hastalarda metotreksat için doz modifikasyonu	22
Tablo 10. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar.	26
Tablo 11. SIRS kriterleri.....	27
Tablo 12. Sepsis tanı kriterleri	28
Tablo 13. Ağır sepsis tanı kriterleri	29
Tablo 14. Tekrarlanan-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential-Sepsis related Organ Failure Assesment) (SOFA) Skoru	29
Tablo 15. qSOFA kriterleri	30
Tablo 16. Tüm hasta popülasyonunun yaş ortalaması, cinsiyet ve 50 yaş altı ve üstü yaş dağılımı	43
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen hastaların ALL ve AML dağılımı, KDIGO ABH şiddet evrelemesine göre ABH şiddetleri ve böbrek hasarının akıbeti	44
Tablo 18. ABH etiyolojik faktörleri ve ilaca bağlı ABH’da spesifik ilaç kullanımları	47
Tablo 19. Çalışmadaki tüm hastaların ilk değerlendirmede (bazal), ABH geliştiğinde ve servisten taburcu olurken bakılan üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızları (GFH).....	48

Tablo 20. Ölen ve yaşayan hastalarda sepsis ve kolistin kullanımı ile kombine durumların sıklığının karşılaştırılması	50
Tablo 21. ALL ve AML gruplarına göre yaş, böbrek hasarı akıbeti, KDİGO ABH evreleri, ABH etiyojisi, en sık ABH yapan etiyojik ilaç ve ilaç kombinasyonları ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması	52
Tablo 22. Yaş gruplarına göre böbrek hasarı akıbeti, KDİGO evreleri, ABH etiyojisi, en sık ABH yapan etiyojik ilaç ve ilaç kombinasyonları ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması.....	56
Tablo 23. KDİGO evrelerine göre ABH etiyojisi, en sık ABH yapan etiyojik ilaç ve ilaç kombinasyonları ve böbrek hasarı akıbeti oranlarının karşılaştırılması.....	57
Tablo 24. KDİGO evrelerine göre Kreatinin, Üre, GFH, GFR, yatış süresi ortancalarının ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması	58
Tablo 24.1. Tablo-24'teki istatistiksel olarak fark saptanan parametreler açısından post-hoc ikili karşılaştırmalar tablosu	59
Tablo 25. Kreatinin, Üre, GFH, GFR değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları.....	60
Tablo 26. Tüm hastalara (n=53) ait Kreatinin, Üre, GFH ve GFR değerlerinin zaman içindeki değişimi	61
Tablo 25-26.1. Çoklu karşılaştırmalar	61

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil-1: Sepsiste Çoklu Organ Yetmezliği (MODS) Patogenezi.....	31
Şekil 2. Tüm hasta grubunda kadın erkek yaş ortalamaları ve 50 yaş üstü ve altı hasta sayıları.....	44
Şekil 3. Hasta grubundaki ALL ve AML oranları	45
Şekil 4. ABH'sı düzelme gösterenler ile hasarın devam ettiği hasta oranları.....	45
Şekil 5. KDIGO ABH evrelemesinde ABH evrelerinin görülme sıklıkları.....	46
Şekil 6. İlk 3 ayda ölen ve yaşayan hasta oranları	46
Şekil 7. ABH olası etiyolojik etkenlerinin sıklıkları.....	48
Şekil 8. Serum kreatinin (mg/dL) değerlerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri.....	49
Şekil 9. Üre (mg/dL) değerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri	49
Şekil 10. GFH (mL/dakika) değerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri	50
Şekil 11. AML ve ALL gruplarında 50 yaş altı ve üstü hasta oranları	53
Şekil 12. ALL ve AML grubunda ABH'sı düzelen ve hasarın devam ettiği hasta oranları	53
Şekil 13. ALL ve AML grubunda KDIGO evrelerine göre hasta oranları	54
Şekil 14. ALL ve AML grubunda ABH etiyolojik faktörlerinin oranları.....	54
Şekil 15. AML ve ALL grubunda ölen ve yaşayan hastaların oranları	55

ÖZET

Amaç: Hematoloji servisinde yatan akut lösemili hastalarda akut böbrek hasarı sıklığı ve nedenlerinin saptanması, hangi ilaçlar ya da etyolojik nedenlere daha dikkatli olunması, gereğinde doz redüksiyonu yapılması, ya da alternatif ilaçların kullanılması gibi önerilerde bulunmak, bilinirliği artırmak...

Gereç ve Yöntem: Çalışma Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamaya göre Akut Lösemi tanısı almış İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi 2016-2017 ve 2018 yıllarında Hematoloji servisine yatan ve kemoterapi alan 3000 hastanın dosyaları ve elektronik ortamda bilgileri (laboratuvar, görüntüleme sonuçları, konsültasyon notları, ilaç raporları ve epikrizleri) incelenerek yapıldı. Çalışma grubuna daha önce üre ve kreatinin değerleri normal olan ve serviste aldığı nefrotoksik kemoterapi, antibiyotik, antiviral ilaç, klinik tabloya bağlı KDİGO sınıflamasına göre değerlendirilmiş akut böbrek hasarı (ABH) gelişen 53 hasta dahil edildi.

Daha önce akut böbrek hasarı tanısı alan, kronik böbrek hasarı (KBH) tanısı olan, laboratuvarı ve görüntüleme metoduyla (üriner ultrasonografide böbrek boyutu gibi...) KBH'le uyumlu olan, hemodiyaliz veya diyaliz çeşitlerinden birini alan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Bulgular: Çalışmamıza izlemleri esnasında akut böbrek hasarı gelişen toplam 53 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i erkek (%66) ve 18'i kadın (%34) idi; 50 yaş üzerinde 27 (%50,9), 50 yaş ve altında ise 26 (%49,1) olgu vardı. Olguların 21'i (%39,6) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 32'si (%60,4) ise akut miyeloid lösemi tanısına sahipti. Akut Böbrek Hasarı KDIGO sınıflamasına göre evrelendirildi. Bu hastaların 43'ünde (%81,1) böbrek hasarı düzelirken 10 (%18,9) hastada ise böbrekte oluşan hasar devam etti. Hasta sağ kalımına baktığımızda; ilk üç ayda 10 hastanın (%18,9) öldüğü ve 43 hastanın (%81,1) ise yaşamakta olduğu görüldü. ABH etyolojik ilaç ve ilaç kombinasyonları arasında: kolistin 5(%9,4), kolisitine+vankomisin 9(17%), vankomisin 9(%17), metotreksat 14(%26,4), amfoterisin B 6(%11,3), amfoterisin B+kolistin 8(%15,1), asiklovir 5(%9,4) oranında hastada ABH'ya neden olduğu saptandı.

KDIGO ABH evrelemesi bakımından ABH etyolojik nedenler içinde tümör lizis sendromu diğer etyolojik nedenlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0,035$); yani evre 3 ABH, tümör lizis sendromu olan olgularda geliştiği ve bunların ikisinde renal fonksiyonlar tam düzelme ile sonuçlandı. ABH gelişiminde yaş grupları arasında ki fark Metotreksat alanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcutu ($p=0,001$); buna göre 50 yaş ve altında ABH gelişim nedeni olarak kemoterapi oranı (%46,2), 50 yaş üstüne (%7,4) göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ölen hastalarda sepsis kliniği %70 oranında iken, yaşayan hastalarda ise %20,9 idi ($p=0,005$). AML ve ALL grupları arasında sepsise bağlı ABH gelişme oranları açısından istatistiksel anlamlı fark vardı. Bu oran AML grubunda %43,8 iken, ALL grubunda ise %2 olarak bulundu ($p=0,008$).

Sonuç: Akut lösemi tanılı olgularda antibiyotiklerin kombine olarak kullanımı ve yine kemoterapötik ilaçların eş zamanlı kullanımı, ilaveten sepsis kliniğinin varlığı ABH gelişme riskinde ciddi bir artışa yol açtığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut Böbrek Hasarı, Akut lösemi, Vankomisin, Kolistin, Amfoterisin B, Metotreksat, Sepsis, Tümör lizis sendromu, Nefrotoksisite

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency and causes of acute kidney injury in patients with acute leukemia, which drugs or etiological reasons to be more careful with, to make recommendations such as dose reduction when necessary, or to use alternative drugs, to increase awareness...

Materials and Methods: The study included the files and electronic data (laboratory, imaging results, consultation notes, drug reports and epicrisis) of 3000 patients who were admitted to the Hematology service and received chemotherapy in Istanbul Training and Research Hospital between 2016-2017 and 2018, who were diagnosed with Acute Leukemia according to the classification made by the World Health Organization. The study group included 53 patients with AKI who had normal urea and creatinine values and received nephrotoxic chemotherapy, antibiotics, antiviral drugs, were evaluated according to the classification of Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) for acute kidney injury (AKI).

Patients who were previously diagnosed with acute kidney injury, who were diagnosed with chronic kidney damage (CKD), who were compatible with CKD by their laboratory and imaging method (such as kidney size in urinary ultrasonography ...), and who received hemodialysis or dialysis were excluded from the study.

Results: A total of 53 patients who developed acute kidney injury during their follow-up were included in our study. 35 of the patients were male (66%) and 18 were female (34%); There were 27 (50.9%) patients over the age of 50, 26 (49.1%) patients under the age of 50. Twenty-one (39.6%) of the cases had acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 32 (60.4%) had acute myeloid leukemia. Acute Kidney Injury (AKI) was staged according to the KDIGO classification. While kidney damage was improved in 43 (81.1%) of these patients, kidney damage continued in 10 (18.9%) patients. When we look at patient survival; It was observed that 10 patients (18.9%) died in the first three months and 43 patients (81.1%) were alive. Among the etiological drug and drug combinations: colistin 5 (9.4%), colistin + vancomycin 9 (17%), vancomycin 9 (17%), methotrexate 14 (26.4%), amphotericin B 6 (11.3%), amphotericin B + colistin caused AKI in 8 (15.1%) and acyclovir 5 (9.4%) patients. In

terms of KDIGO AKI staging, tumor lysis syndrome showed a statistically significant difference among the etiological causes of AKI compared to other etiological causes ($p = 0.035$); that is, stage 3 AKI developed in patients with tumor lysis syndrome, and renal functions resulted in complete recovery in two of them. Difference between age groups in AKI development: there is a statistically significant difference in those receiving methotrexate ($p = 0.001$); accordingly, the rate of chemotherapy (46.2%) as the cause of development of AKI under 50 years of age was significantly higher than above the age of 50 (7.4%). Sepsis was present with a rate of 70% in patients who died, while this rate was 20.9% in patients who survived ($p = 0.005$). There was a statistically significant difference between the AML and ALL groups in terms of AKI development rates due to sepsis. This rate was 43.8% in the AML group and 2% in the ALL group ($p = 0.008$).

Conclusion: It has been observed that the combined use of antibiotics and the simultaneous use of chemotherapeutic drugs in patients with acute leukemia, and the presence of a sepsis clinic lead to a serious increase in the risk of developing AKI.

Keywords: Acute Kidney Injury, Acute leukemia, Vancomycin, Colistin, Amphotericin B, Methotrexate, Sepsis, Tumor lysis syndrome, Nephrotoxicity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut lösemi, hematopoetik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen; kemik iliği veya ekstramedüller dokuların malign hücreler (blastlar) tarafından infiltre edildiği poliklonal, neoplastik bir hastalıktır [1]. Akut lösemilerin %75'ini Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL), yaklaşık %20'sini Akut miyeloblastik lösemi (AML), %5'ni ise diğer lösemi tipleri oluşturur [2]. Tedavide genel yaklaşım; remisyon indüksiyonu, intensifikasyon (konsolidasyon), idame tedavisi, santral sinir sistemi profilaksisi, destek tedavileri ve komplikasyonlarla mücadele şeklindedir.

Akut Lösemilerde sıklıkla nefrotoksik kemoterapiler kullanılmakta ve yine sıklıkla gelişen sitopeni döneminde çok sık bakteriyel sepsis ve hatta ciddi fungal/viral enfeksiyonlar gelişebildiğinden bazen 6-8 haftayı bulabilen birçok (8-10 ilaç) ilaç kombine ve yüksek dozda kullanılması gerekebilmektedir. Antineoplastik ilaç tedavisine bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Üriner sistem için toksik olan kemoterapotik ajanlar arasında en önemlileri sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid ve metotreksattır. Radyoterapinin de bu ajanlarla birlikte kullanılması nefrotoksisite riskini artırır [3, 4]. Kemoterapiye bağlı Glomerüler filtrasyon hızının (GFH) azalması, serum elektrolit dengesinin bozulması ve anormal idrar bulguları görülebilmektedir. Bu durum bazen akut böbrek hasarından kalıcı böbrek hasarına yol açacak kadar ciddi boyutlara ulaşabilir [5, 6].

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarda saatler ve/veya günler içinde gelişen azalma ile karakterize kreatinin ve üre gibi metabolizma son ürünlerinin birikiminin ve/veya idrar çıkışında azalmanın görüldüğü klinik bir sendromdur [7, 8].

Klinik pratiğimizde de bazen akut böbrek hasarı geliştiğini zaten görmekte ve bilmekteyiz. Bu durumlarda Nefroloji bilim dalına konsültasyonlar ile önerilerini alıp ilaç dozları azaltılmakta ya da kesin farklı nefrotoksik olmayan ilaçlara geçmekteyiz. Ama ne sıklıkta ne tür etiyolojilerin en sık Akut Böbrek Hasarı yaptığı, hangi kombinasyonlar en risk teşkil ettiği, nelere daha çok dikkat etmeliyiz gibi “Akut Lösemili olgularda gelişen Akut Böbrek Hasarı Sıklığı ve Etiyolojik Faktörler” spesifik başlığı altında daha detay ve rafine literatür bilgileri bulunmamaktadır. Bu nedenle detayları yukarıda zikredilen bu retrospektif çalışmayı yapmayı (yürütmeyi)

amaçladık ve bu alanda uğraşan hekimlere ve bilime ciddi katkı olacağını düşünerek çalışmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Lösemi

Akut lösemi, hematopoetik kök hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen; kemik iliği veya ekstremiteler dokuların malign hücreler (blastlar) tarafından infiltre edildiği poliklonal, neoplastik bir hastalıktır [1]. Akut lösemilerin %75'ini ALL, yaklaşık %20,0'sini AML, %5'ni ise diğer lösemi tipleri oluşturur [2].

2.1.1. Epidemiyoloji

Lösemi tüm dünyada görülen bir hastalıktır ve farklı ülkelerde yıllık mortalite hızları 100.000'de 3-7 arasında değişmektedir. Akut myeloid lösemi erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup bu yaş grubundaki vakaların yaklaşık yüzde 80'ini oluşturmaktadır. Buna karşılık 10 yaşından küçük çocuklarda akut lösemilerin yüzde 10'undan azını oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, insidans 3-5/100.000 vaka olarak bildirilmektedir Yetişkinlerde, tanıdaki medyan yaş yaklaşık 65 yıldır. Erkek: kadın oranı yaklaşık 5: 3'tür. Bu insidans, farklı ırklardan insanlar arasında benzerdir [9]. Dünyada ALL'nin tahmini yıllık insidansı 1-5 /100.000 olup bu ALL vakalarının üçte ikisinden fazlası B hücre fenotipindedir. B-ALL, öncelikle 6 yaşından küçük çocuklarda meydana gelen hematolojik malignitelerin %75'ini oluşturur. 60 yaşından büyük erişkinlerde ikinci bir pik yapar [10, 11]. B-ALL 4 erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülür. B-ALL insidansı beyaz ırkta siyah ırktan üç kat daha fazla görülmektedir [12].

2.1.2. Etiyoloji

Down sendromu, Klinefelter sendromu, ataksi telenjektazi, Shwachman sendromu, Kostman sendromu, Nörofibromatoz, Fankoni anemisi, Li-Fraumeni sendromu gibi genetik hastalıklar çocukluk çağında AML oluşumu için önemli risk faktörlerindendir. Erişkinlerde radyasyon maruziyeti, kimyasal ajanlardan benzen, tarım ilaçları ve sigara AML gelişme riskini arttırmaktadır. Lösemi dışı maligniteler nedeniyle kullanılan kemoterapötik ajanlar da lösemi etiyojisinde rol oynamaktadır. Özellikle alkilleyici ajan, topoizomeras II inhibitörleri kullanılan hastalarda sekonder AML sıklığında artış görülmüştür. Ayrıca Hodgkin hastalığı, multipl myelom, kronik lenfositik lösemi, miyelodisplastik sendrom (MDS), over kanseri, diğer tip kanserler

zemininde sekonder AML ortaya çıkabilmektedir [13, 14]. ALL için risk faktörleri arasında ileri yaş (> 70 yaş), radyasyon ve tarım ilaçlarına maruziyet sayılabilir [2]. Epstein-Barr virüsünün yetişkin B hücreli ALL ile insan T-lenfotropik virüs tip 1'in yetişkin T-hücresi lösemi/lenfoma etiyolojisinde rol oynadığı saptanmıştır [15].

Akut lösemiler çoğalan hücrelerin kökenine göre ALL ve AML olarak iki ana gruba ayrılmaktadır

2.2. AKUT MYELOİD LÖSEMİ

AML, miyeloid tipte blastların kemik iliğinde anormal çoğalmasından kaynaklanan, malin hematolojik bir hastalıktır [16]. Anormal çoğalan blastlar normal hematopoezin bozulmasına, dolayısıyla kemik iliği yetersizliğine sebep olmaktadır. AML'de blastlar, çevre kanında bulunabileceği gibi organları da infiltre edebilirler. Bu açıdan merkezi sinir sistemi (MSS) ve akciğer tutulumu, hayati risk oluşturması bakımından en tehlikeli olanlarıdır [17].

Erişkinlerde bir diğer önemli grup da sekonder AML'dir. Özellikle miyelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar zemininde sekonder AML gelişebilmektedir [13].

2.2.1. AML Tanısı

AML düşünülen hastada rutin öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri ve biyokimya tetkiki değerlendirildikten sonra kemik iliği örnekleme yapılarak karyotip çalışılması gerekmektedir.

Tanı için, kemik iliğinde (en az 500 çekirdekli hücre sayılmalıdır) veya kanda (en az 200 çekirdekli hücre sayılmalıdır) blast oranının >%20 saptanması gerekmektedir. Ancak t(8;21), t(15;17), in(16) veya t(16;16) gibi translokasyonlar saptandığında blast oranının > %20 olma şartı aranmamaktadır [18]. Saptanan blastların serisi ve alt tipleri, multiparametre akış sitometrisi ile değerlendirilir; CD33 ve CD13, genellikle miyeloid blastlar tarafından eksprese edilen yüzey belirteçleridir [19].

2.2.2. AML’de Sitogenetik

AML hastalarının başlangıç değerlendirmesinde karyotip analizi, prognostik değeri ve tedavi planlanmasında yol gösterici olması açısından önemli yer tutmaktadır. APL olgularının %95’inden fazlasında retinoik asit reseptör α geni (RAR α) ile promiyelositik lösemi geni (PML) jukstapozisyonunun olduğu patolojik t (15;17) (q22-24; q11-21) translokasyonu vardır. t(8;21), inv(16) ve t(15;17)’in iyi prognozla ilişkili olduğu genel olarak kabul görmektedir. En az iki otozomal monozomi ya da en az bir yapısal sitogenetik anormallikle birlikte bir otozomal monozomi olması durumu monozomal karyotip olarak adlandırılmaktadır. Monozomal karyotip AML’de yaklaşık %10 oranında görülmektedir ve monozomal karyotipte indüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon oranı düşük bulunmuştur [20, 21].

AML’nin biyolojik olarak sınıflaması, morfoloji, sitokimya ve immünofenotipleri ile sitogenetik ve moleküler tekniklere göre yapılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2008’de myeloid neoplaziler sınıflandırılması revize edilmiştir, Tablo 1’de görülmektedir [22].

Tablo 1. Akut myeloid lösemi ve ilişkili myeloid neoplazmlar

<u>Rekürren genetik anormallikler ile akut myeloid lösemi</u> t (8; 21) (q22; q22) ; RUNX1- RUNX1T1 ile AML inv (16) (p13. 1q22) or t (16; 16) (p13. 1; q22) ; CBFMBYH11 ile AML t (15; 17) (q22; q12) ; PML- RARA ile APL t (9; 11) (p22; q23) ; MLLT3- MLL ile AML t (6; 9) (p23; q34) ; DEK- NUP214 ile AML inv (3)(q21q26. 2) or t(3; 3) (q21; q26. 2) ; RPN1- EVI1 ile AML t (91; 22) (p13; q13) ; RBM15- MKL1 ile AML (megakaryoblastik) NPM1 mutasyonu ile AML CEBPA mutasyonu ile AML
Myelodisplastik değişiklikler ile akut myeloid lösemi
Tedavi ilişkili myeloid neoplazmlar
<u>Akut myeloid lösemi, başka şekilde sınıflandırılmayan</u> AML; minimal differansiyasyon ile AML; maturasyon olmadan AML; maturasyonla beraber Akut myelomonositik lösemi Akut monoblastik/ monositik lösemi Akut eritroid lösemi Pür eritroid lösemi Eritrolösemi, eritroid/ myeloid Akut megakaryoblastik lösemi Akut bazofilik lösemi Akut panmyelozis; myelofibrozis ile Myeloid sarkom
<u>Down sendromu ile ilişkili myeloid proliferasyon</u> Geçici anormal myelopoezis Down sendromu ile ilişkili myeloid lösemi
Blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazileri

2.2.3. Klinik Komplikasyonlar

AML hastalarda çoğunlukla sitopeni ilişkili anemi, nötropeni ve trombositopeni gelişir. Hastalar da sıklıkla bunlara bağlı olarak gelişen, halsizlik, ateş ve kanamalarla doktora başvurmaktadırlar [9].

AML hastalarında beyaz küre sayısının $>100 \times 10^9/L$ olması hiperlökositoz olarak tanımlanır. Bu durum hemorajik olayları, tümör lizis sendromunu ve enfeksiyonları tetikleyerek mortalitede artışa sebep olmaktadır. Yine hiperlökositoza bağlı pulmoner infiltrasyon, retinal veya serebral hemoraji gelişebilir ve buna bağlı şikayetler ortaya çıkabilir. Bakteriyel ve invaziv mantar enfeksiyonları, AML için kemoterapiden sonra nötropenik olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli sebepleridirler. MSS tutulumu hastaların %5'inden azında görülmekle birlikte nörolojik semptomu olan hastalarda unutulmamalıdır [23].

2.2.4. Prognoz

AML'de hasta yaşı, başlangıç lökosit sayıları ve eşlik eden komorbidite önemli risk faktörleridir. Daha önce belgelendirilmiş MDS'den gelişen AML genel olarak kötü prognoza sahiptir [10]. 60 yaşın altındaki hastaların yaklaşık %35 ila %40'ında mevcut tedavi şekilleri ile uzun süreli sağkalım elde etmek mümkündür. İleri yaş hastalarda ($>60-65$ yaş) ise genel olarak prognoz iyi değildir [14]. Bununla birlikte, tek başına takvim yaşı, yaşlı bir hastaya potansiyel olarak iyileştirici tedavi sunmamak için bir neden olmamalıdır. Diyabet, koroner kalp hastalığı veya kronik pulmoner emboli gibi önceden var olan tıbbi durumlar, kötü riske katkıda bulunurlar. Bu sebeple hastalara tedavi başlanmadan önce, komorbid durumlar özellikle de kardiyak risk faktörleri özenle gözden geçirilmelidir. Ayrıca bu hasta grubunda aktif enfeksiyon da önemli bir risk faktörü olup, yoğun bir tedavi başlanmadan önce mutlaka tedavi edilmelidir [10].

2.2.5. Tedavi

Akut miyeloid lösemi tedavisi klasik olarak indüksiyon ve konsolidasyon evrelerinden oluşmaktadır. İndüksiyonda standart tedavi olarak 3+7 (3 gün idarubusin ya da daunorubisin ile 7 gün sürekli sitarabin infüzyonu) kemoterapi protokolü uygulanmaktadır. Tanı anında hiperlökositozu olup klinik olarak lökostaz bulguları da varsa kemoterapiyle koordine bir şekilde acil lökoferez uygulanması gerekebilir. Bu hastalar özellikle indüksiyon kemoterapisi altında bir tümör lizis sendromu riski taşımaktadır ve yakın izlemeye ihtiyaç duymaktadırlar.

Remisyona giren iyi riskli AML hastalarında ya da allojeneik kök hücre nakli yapılamayan yüksek riskli hastalarda konsolidasyon tedavisi ile devam edilmelidir. Bunun için genellikle orta ya da yüksek doz sitarabin verilmektedir.

AML'de, önemli komorbiditesi olan hastalar ve yaşlılar genellikle yoğun tedaviye uygun değildirler. Bu hasta grubunda; düşük doz sitarabin, desitabin ve azasitidin gibi demetile edici ajanlar, destekleyici bakım gibi palyatif yaklaşımlar önerilmektedir. Malin blastların çevre kanına çıkması ile meydana gelen aşırı lökositöz, hidroksiüre veya düşük doz sitarabin gibi sitoredüktif ajanlarla düşürülebilir [10, 24].

İndüksiyon tedavisinin bir veya iki döngüsüne yanıt vermeyen hastalar refrakter olarak kabul edilir ve başarısızlık riski çok yüksektir. Relaps ya da refrakter hastalarda fludarabin, sitarabin, G-CSF ve idarubisin (FLAG-IDA) ve mitaksantron bazlı olup etoposid ve/veya sitarabin ile birleştirilen kemoterapiler en sık kullanılan rejimlerdir. Bu yaklaşıma uygun olmayan hastalar için demetile edici ajan içerebilen destekleyici bakım veya palyatif sistemik tedavi en azından sınırlı toksik etki ile makul bir seçenektir [10, 19].

MSS tutulumu olan hastalara intratekal sitarabin uygulanır. MSS rekürrensi olan hastalarda, intratekal kemoterapi ile veya intratekal kemoterapi olmaksızın kraniospinal ışınlamanın etkili olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, uzun vadeli sonuçlar üzerindeki etkisi bilinmemektedir [23].

Akut promiyelositik lösemi şüphesinde tanı dışlanana kadar oral all-trans retinoik asit (ATRA) derhal başlatılmalıdır. Klasik tedavi ATRA ile birlikte idarubisin veya daunorubisin $\pm$ sitarabin verilmesidir. İlk remisyonda APL'li hastalarda allojeneik kemik iliği naklinin rolü yoktur. Akut promiyelositik lösemide indüksiyon sonrası konsolidasyon tedavisi verilmelidir. Bunun için antrasiklin bazlı tedaviler kullanılmaktadır [25].

Allojeneik kök hücre nakli AML hastalarında relapsı engellemede en iyi tedavi metodu olmakla birlikte transplant ilişkili mortalitenin yüksek olması sebebi ile her hastaya yapılması önerilmez. Alevlenme riski %35 veya daha düşük olan ilk remisyonda iyi riskli AML hastalarında, zararı aştığı için allojeneik kemik iliği nakli

önerilmemektedir. Allojeneik kök hücre nakli, kötü risk grubunda olan veya relaps refrakter olup nakil için uygun olan hastalarda planlanmalıdır [24].

Akut myeloid lösemi hastalarında özellikle relaps refrakter vakalarda 2. kuşak pürin nükleozid analogu olan klofarabin ve anti-CD33 olan gemtuzumab, ozogamisin kullanılmaktadır.

2.3. AKUT LENFOSİTİK LÖSEMİ

2.3.1. Tanım

ALL, lenfoid progenitör hücrelerin kemik iliği ve/veya ekstramedüller bölgelerde anormal çoğalması sonucu gelişen hematolojik bir malignitedir. ALL, neonatal dönemden ileri yaşa kadar, her yaş grubunda görülebilir; ancak yetişkin ALL’de tedavi çocuklara göre çok daha zordur [26].

2.3.2. Patofizyoloji ve Genetik

Moleküler özellikler üç yola ayrılıyor: (1) ilgili hücre dizisindeki spesifik transkripsiyon faktörlerinde küçük sapmalar örn: ETV6, RUNX1, IKZF1 ve PAX5 gibi; (2) tirozin kinazların protein reseptörlerinde defektler ve bunların alt yollarındaki defektler (yani, RAS / MEK / ERK gibi); (3) epigenetik modifikasyonlar (DNA metilasyon kusuru gibi) [27].

BCR-ABL1 füzyon geni t(9; 22)(q34; q11), Philadelphia kromozomu (Ph) varlığı, ALL’de bir alt grubu oluşturmaktadır ve yaşla birlikte artar ve yaşlı erişkinlerin % 25-30 kadarında görülür; genç erişkinlerde daha az yaygındır [26].

Moleküler çalışmalar T-ALL patogenezinde NOTCH1 ve FBXW7 mutasyonlarının önemli olduğunu göstermiştir. NOTCH1 ilk önce t(7;9)(q34;q34) kromozomal translokasyonunda keşfedildi. Daha sonra T-ALL patogenezinde %60’a varan bir etkisi olduğu bulundu. Ek olarak, FBXW7 genindeki mutasyonların T-ALL vakalarının %15’inde bulunduğu ve bunların aktive edilmiş NOTCH1 proteininin proteazomal yıkımına müdahale ettiği bulunmuştur.

2.3.3. Klinik ve Komplikasyonlar

Akut lenfositik lösemnin kliniği nonspesifiktir ve hastalar "B semptomları" (örneğin, ateş, beklenmedik kilo kaybı, gece terlemesi), enfeksiyon, kolay morarma/kanama, dispne ve yorgunluk gibi çeşitli rahatsızlıklarla başvurabilirler.

Hastaların yaklaşık %20'sinde dalak ve/veya karaciğerde lösemik infiltrasyon görülür ve splenomegali ve/veya hepatomegali meydana gelir. Diğer ekstramedüller tutulumlar testis, deri veya mediasten de (özellikle T hücreli ALL'de) ortaya çıkabilir [28].

MSS, ALL'nin özel alanlarından biridir ve hastaların yaklaşık %5-8'i başlangıçta kranial nöropatiler ve meningeal infiltrasyon gibi MSS tutulumu ile başvurabilirler. Burkitt benzeri ALL'li hastalarda, kranial sinir tutulumunun sonucu olarak çene uyuşukluğu gelişebilir. Şiddetli nötropeni ($<500 \mu\text{l}$) genellikle teşhis sırasında görülür ve indüksiyon tedavisi sırasında en sık ($> \%80$) enfeksiyonlara ve enfeksiyona bağlı ölüme neden olabilir.

2.3.4. Tanı ve Laboratuvar

ALL tanısı, kemik iliğinde ya da çevre kanında %20 veya daha fazla lenfoblast varlığında konur. Tanıda akış sitometri, morfolojik çalışmalar, immünfenotiplendirme ve sitogenetik testler ile ileri değerlendirme yapılması önemlidir. İmmünofenotiplendirme, blast popülasyonunun B veya T hücrelerine ait olup olmadığını gösteren önemli bir test olup ALL tanısında önemli bir basamaktır. Bir diğer önemli nokta bu hastalarda Ph kromozomu olup olmadığının tespiti. Sitogenetik analiz, prognozu belirleme ve tedavi planı açısından gereklidir [11, 12].

2.3.5. Sınıflama

Tarihsel olarak, ALL tanısı, hücre büyüklüğü, sitoplazma, nükleol vakuolizasyonu ve bazofili temel alınarak ALL'nin (L1, L2 ve L3) 3 alt türünü tanımlayan FAB morfolojik kriterlerine dayanmaktadır. (Tablo 3) 2008 yılında DSÖ blastların kombine sitogenetik ve immünfenotipik özelliklerine göre kompozit bir sınıflandırma önermiştir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında ALL revize edilmiştir.(Tablo 2) [29].

Tablo 2. Akut lenfoid lösemi DSÖ sınıflandırması

B lenfoblastik lösemi / lenfoma
B lenfoblastik lösemi / lenfoma, diğer şekillerde sınıflandırılmayan
<u>Rekürren genetik anormallikler ile B lenfoblastik lösemi / lenfoma</u>
t (9; 22) (q34; q11. 2) ; <i>BCR- ABL 1</i> B lenfoblastik lösemi / lenfoma
t (v;11q23) ; <i>MLL</i> rearranjmanı B lenfoblastik lösemi / lenfoma
t (12; 21) (p13; q22) <i>TEL- AML1 (ETV6- RUNX1)</i> B lenfoblastik lösemi / lenfoma
Hiperdiploidi ile B lenfoblastik lösemi / lenfoma
Hipodiploidi ile B lenfoblastik lösemi / lenfoma
t (5; 14) (q31; q32) <i>IL3- IGH</i> ile B lenfoblastik lösemi / lenfoma
t (1; 19) (q23; p13. 3) ; <i>TCF3- PBX1</i> ile B lenfoblastik lösemi / lenfoma
T lenfoblastik lösemi / lenfoma

Tablo 3. ALL FAB sınıflaması

L 1: küçük, nükleoller belirsiz, stoplazmaları az blastlar
L 2: büyük- küçük; nükleoller belirgin, stoplazmaları daha fazla olan blastlar
L 3: büyük- küçük, bazofilisi derin, belirgin vakuoller içeren stoplazmaları olan blastlar

2.3.6. Tedavi

Erişkin ALL tedavisi, çoğunlukla, pediatrik ALL hastalarında kullanılan çoklu kemoterapi rejiminden yola çıkılarak hazırlanmış kemoterapiler ile yapılmaktadır. 2008 yılından bu yana, 40 yaş ve altı gençlere pediatrik bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Bu rejim, indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi ile MSS profilaksisinden oluşmaktadır [30].

İndüksiyon tedavisinin amacı, kemik iliğindeki lösemik hücreleri ortadan kaldırarak tam remisyona sağlamaktır. Vinkristin, antrasiklin (örn. Daunorubisin veya doksorubisin), kortikosteroidler (örn. prednizon veya deksametazon) gibi ilaçlar, Lasparaginaz ve/veya siklofosfamid, ALL'de indüksiyon tedavisinin temelini oluşturmaktadır [26].

Hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon (HCVAD), en yaygın kullanılan erişkin ALL tedavi rejimlerinden biridir. "A" ve "B" olarak etiketlenen 8 alternasyonlu tedavi döngüsünden oluşur. Rejimin A kısmında hiperfraksiyone siklofosfamid, vinkristin, doksorubisin ve deksametazon; B kısmında ise yüksek doz metotreksat ve sitarabin

Konsolidasyon tedavisinin amacı, indüksiyon tedavisi sonrası kalan lösemi hücrelerinin yok edilmesidir. Ayrıca MSS'ye geçebilecek ilaçların hastaya verilmesidir. Kullanılan ilaçlar çoğunlukla indüksiyon fazında kullanılanlara benzer ve seçilen tedavi rejimine ve tedavi edilen hasta popülasyonuna göre değişmektedir.

İdame tedavisinin amacı nüksü önlemek ve remisyonu uzatmaktır. İdame tedavide 6-mercaptopurin ve haftalık metotreksat kullanılmaktadır. Bazı rejimlerde aylık vinkristin ve prednizolon da verilmektedir. İdame tedaviye 2 ila 3 yıl devam edilmektedir. Philedelphia kromozomu pozitif hastalarda ise tirozin kinaz inhibitörlerine devam edilmektedir.

Merkezi sinir sistemi ALL'nin özel alanlarından biridir, bu sebeple MSS tutulumunu önlemek ve relapsların önüne geçmek için MSS profilaksisi ALL tedavi rejimlerinin olmazsa olmazıdır. Tanıda primer MSS tutulumu nadir (<%10) olmakla birlikte profilaksi olmaksızın bir yıldan sonra %75 gibi yüksek bir oranda saptanabilir.

Yüksek doz metotreksat ve sitarabin MSS'ye nüfuz eder, ancak beyindeki tüm lösemik hücreleri yok edemezler. Bu nedenle, ALL hastalarına intratekal kemoterapi de verilmelidir. Standart riskli hastalara toplam 8 intratekal kemoterapi dozu verilirken, Ph-pozitif ALL'de 12 doz verilmesi önerilmektedir. Kraniospinal radyoterapi tedavisi daha az tercih edilir, çünkü nörolojik ve bilişsel işlev bozukluğuna ve sekonder kansere yol açabilmektedir [11, 12].

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli hala yüksek riskli veya nükseden/refrakter hastalığı olan hastalarda kilit rol oynamaktadır [28, 30].

2.4. AKUT BÖBREK HASARI

Akut böbrek hasarı (ABH), böbrek fonksiyonlarda saatler ve/veya günler içinde gelişen azalma ile karakterize kreatinin ve üre gibi metabolizma son ürünlerinin birikiminin ve/veya idrar çıkışında azalmanın görüldüğü klinik bir sendromdur [7, 8].

2.4.1. Böbreklerin temel fonksiyonları

Böbrekler retroperitoneal bölgede bulunur ve her biri yaklaşık 100-150 g ağırlığındadır. Her iki böbrekte glomerül ve tübüllerden oluşan yaklaşık 2 000 000 nefron vardır. Glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyon ile kandaki atık maddeler uzaklaştırılır, su ve tuz dengesini korunur [31]. Böbreğin temel görevleri Tablo 4’de belirtilmiştir [32].

Tablo 4. Böbreğin temel fonksiyonları

1.Vücut sıvı elektrolit dengesinin korunması: Su, sodyum, potasyum, hidrojen, bikarbonat, kalsiyum, fosfor, magnezyum.....
2.Metabolik artık ürünlerin atılımı: Üre, ürik asit, kreatinin...
3.İlaçlar, toksinler ve metabolitlerinin detoksifikasyonu ve atılımı
4.Ekstrasellüler sıvı hacmi ve kan basıncının hormonal düzenlenmesi: Renin-anjiyotensin sistemi, renal prostaglandinler, renal kallikrein-kinin sistemi
5.Hormon üretimi ve metabolizmasına katkı: Eritropoietin, D vitamini...
6.Peptid hormonların yıkımı: İnsülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, büyüme hormonu...
7.Küçük molekül ağırlıklı proteinlerin yıkımı: Hafif zincirler, beta2-mikroglobülin
8.Metabolik etki: Glukoneogenez, lipid metabolizması...

GFH sağlık ve hastalık durumunda en iyi genel böbrek fonksiyon indeksi olarak kabul edilir [33]. Normal genç erişkinlerde GFH yaklaşık 120-130 ml/dk/1.73 m²’dir. GFH ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir.

Cockcroft-Gault formülünde aynı yaşta ve cinsiyette olan kişiler arasında ve aynı kişilerde zaman içinde ortaya çıkabilecek kreatinin üretimindeki farklılıklar dikkate alınmaz. Obez ve ödemli kişilerde hesaplanan GFH gerçekte olduğundan daha yüksek ölçülebilir [34]. Bu nedenlerle tahmini GFH’ı hesaplamak üzere yaş, cinsiyet, ırk gibi faktörlerin dikkate alındığı MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) gibi formüller geliştirilmiştir [35, 36].

Akut böbrek hasarı 2004 yılında ADQI (Akut Diyaliz Kalite Girişim Grubu, Acute Dialysis Quality Initiative Group) tarafından ortak bir uzlaşısı ile tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır ve Akut Böbrek Hasarı Ağı (AKIN) kurulmuştur. RIFLE sınıflaması olarak adlandırılan bu sınıflama içerisinde akut böbrek yetmezliği yerine akut böbrek hasarı terimi kullanılmıştır. RIFLE sınıflamasına göre akut böbrek hasarı risk (Risk), hasar (Injury), yetmezlik (Failure), kayıp (Loss) ve son dönem böbrek yetmezliği (End stage renal disease) olarak derecelendirilmiş ve her birinin baş harfi bu sınıflandırmayı oluşturan RIFLE kelimesini oluşturmuştur [37].

Pek çok nefroloji ve yoğun bakım derneği 2005 yılında bir araya gelerek 2 günlük konferans sonucunda RIFLE sınıflaması zemininde ABH sınıflamasını oluşturmuşlardır [38]. Mart 2012 yılında RIFLE ve AKIN kriterlerine dayanarak basit bir tanım ile ABH tanısı koymak üzere yayımlanan klinik uygulamalar kılavuzu (Using the Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]) ABH tanı kriterleri ve yeni sınıflama kriterleri ortaya konmuştur [39].

2.4.2. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

2.4.2.1. RIFLE Kriterleri

İdrar çıkışı, serum kreatinin düzeyindeki değişiklik ve GFH temel alınarak oluşturulan RIFLE, ABH şiddetini 3 aşamalı olarak (risk, hasar, yetmezlik) tanımlamasının yanı sıra 2 ayrı klinik sonuçtan (kayıp, son dönem böbrek hastalığı) bahseder [37]. (Tablo 5)

Tablo 5. RIFLE Kriterler

Sınıf	GFH veya Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkış Kriterleri
R-Risk	SCr x1.5 yükselmesi veya %25<GFH azalışı	6 saattir <0,5 ml/kg/saat
I-Injury (Hasar)	SCr x2 yükselmesi veya %50<GFH azalışı	12 saattir <0.5 ml/kg/saat
F-Failure (Yetmezlik)	SCr x3 yükselmesi veya %75<GFH azalışı veya SCr>4mg/dl olması	24 saattir <0.3 ml/kg/saat veya 12 saattir anüri
L-Loss (Kayıp)	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı (>4 hafta)	
E-ESRD (SDBY)	Son dönem böbrek hastalığı (>3 ay)	

SCr:Serum kreatinin değeri, **GFH:**Glomerüler filtrasyon hızı, **ESRD:** End Stage Renal Disease, **SDBY:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği

İlk 3 evre (risk, hasar, yetmezlik) ABH tanımını kapsarken, son 2 evre (kayıp, son dönem böbrek yetmezliği) ABH seyrindeki klinik sonuçları kapsamaktadır [40].

2.4.2.2. AKIN Kriterleri

AKIN grubu tarafından 2007 yılında RIFLE kriterleri tekrar gözden geçirilmiş ve birtakım düzeltmeler yapılmıştır. Bu tanımlamada, ABH üç evreye ayrılmış (Tablo 6). ABH tanımlanırken 48 saat içindeki değişiklikler dikkate alınmaktadır [41].

Tablo 6. AKIN Sınıflandırması

Evre	Serum kreatinin kriteri	İdrar çıkışı kriteri
1	0.3 mg/dl ve üzerinde veya; %150-%200 (1.5-2 kat) oranında yükselme	6 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg.dan düşük
2	%200-%300 (2-3 kat) oranında yükselme	12 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.5 ml/kg.dan düşük
3 ^a	%300 (3 kattan fazla) yükselme veya; serum kreatinin 4 mg/dl iken 0.5 mg/dl ve üzerinde ani yükselme	24 saatlik zaman diliminde saatlik idrar çıkışı 0.3 ml/kg.dan düşük veya; 12 saat boyunca anüri

a: Diyaliz tedavisi diğer kriterlerden bağımsız olarak ABH'nin evre 3 olarak sınıflandırılmasını gerektirmektedir.

2.4.2.3. RIFLE ve AKIN'e KDIGO Uyarlaması

“The Kidney Disease/Improving Global Outcomes- Böbrek Hastalığı/Küresel Sonuçları İyileştirme” (KDIGO), RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage-Risk, Hasar, Yetersizlik, Kayıp, Son Dönem) ve AKIN (Acute Kidney Injury Network- akut böbrek hasarı çalışma grubu) kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı için tek bir basit tanımlama ile ABH tanısı koymak amacıyla geliştirilmiştir. Bu sınıflamada başlangıç serum kreatinin düzeyi ve idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN kriterlerine benzer olarak ABH üç evreye ayrılmıştır [39]. (Tablo 7)

Aşağıdakilerin herhangi birisinin varlığı ABH olarak tanımlanır:

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dL artış olması

- Son 7 gün içinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre $\geq 1,5$ kat artış olması (derecelendirilmemiş)

- İdrar çıkışı 6 saattir $< 0,5$ mL/kg.

Tablo 7. KDIGO Rehberine göre ABH Evreleri

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	6-12 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	≥ 12 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin $> 4,0$ mg dl ¹ ya da RRT başlanması ya da < 18 yaşta eGFH < 35 ml/dk/1.73 m ² olması	≥ 12 saat Anüri veya 24 saat boyunca < 0.3 ml/kg/saat

2.4.3. ABH etiyoloji

Birçok çalışma ile hastanede kazanılmış ABH (HKABH) etiyolojileri araştırılmıştır [42-44]. Bir çalışmada HKABH'nin en sık nedeninin volüm azalması, hipotansiyon, KKY gibi nedenlerin renal perfüzyonu azaltması sonucunda meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra kullanılan medikal ilaçların, radyografik kontrast madde kullanımlarının, postoperatif faktörlerin, sepsis, transplantasyonla ilişkili faktörler (karaciğer, kalp), obstrüksiyon ve hepatorenal sendrom gibi multifaktöriyel durumlar da ABH yapabilmektedir [45].

2.4.3.1. Akut böbrek hasarının tipleri

ABH nedenleri prerenal azotemi, renal parankimal hastalık ve postrenal obstrüksiyon olmak üzere üç geniş kategoriye ayrılmıştır.

2.4.3.1.1. Prerenal azotemi

Prerenal azotemi ABH'nın en yaygın şeklidir. Normal glomerüler filtrasyonu sağlayacak renal plazma akımının ve intraglomerüler hidrostatik basıncın olmaması nedeniyle serum kreatinin ve/veya BUN konsantrasyonunda artış meydana gelmesidir. Prerenal azotemi'nin nedenleri bunlardır: kardiyopulmoner nedenler (ciddi konjestif

kalp yetmezliği, perikardiyal tamponad, pulmoner tromboemboli, ciddi aritmiler, kardiyak arrest), hipovolemi (gastrointestinal kayıplar: kusma, ishal, kanama, nazogastrik drenaj vb; üçüncü boşluklara kayıp: pankreatit, peritonit, retroperitona kanama vb; vücut dışına kanamalar, yetersiz sıvı alımı ile birlikte aşırı terlemeler, yaşlılarda yetersiz sıvı alımı); böbrekle ilgili nedenler (aşırı diüretik kullanımı, ciddi ozmotik diürez), ciddi hiperglisemi, adrenal yetmezlik, azalmış periferik damar direnci, sepsis sendromu, sedatif intoksikasyonu, aşırı vazodilatör tedavi, hepatorenal sendrom, interlökin tedavisi; intrarenal hemodinami değışiklikleri (preglomerüler (afferent) arteriyoller vazokonstriksiyon); nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı, hiperkalsemi, kalsinörin inhibitör toksisitesi, postglomerüler (efferent) arteriyoller vazodilatasyon, ADE inhibitörleri, ARB'ler. Ancak uzun süren prerenal azotemi akut tübüler nekroz (ATN) olarak adlandırılan iskemik hasara yol açabilir.

2.4.3.1.2. Renal parankimal hastalık

Böbrek dokusundaki sorunlardan kaynaklanan ABH tablosudur. Glomerüller, tübüler ve intersitisyel, vasküler olmak üzere anatomik yapılara göre sınıflandırılmaktadır. En sık görülen formu %85 ile ATN'dir. ATN patogenezi genellikle multifaktöriyeldir ve iskemi, inflamasyon ve toksin üçlüsünün değışik oranlarda karışımı ile ortaya çıkar. Nedenler arasında: damar hasarlanmaları (akut, iki taraflı renal arter veya ven tıkanması, ciddi renal arter darlıklarında ADE inhibitörü veya ARB kullanımı, renal arteri de içine alan aort diseksiyonları), malign hipertansiyon, skleroderma renal krizi, hemolitik üremik sendrom, ateroembolik hastalık, radyasyon nefriti, islevsel sorunlar, hepatorenal sendrom, sepsis, hiperkalsemi, ilaçlar (ADE-inhibitörü, kontrast madde, NSAİİ vb); glomerül hastalıkları (akut glomerülonefrit: poststreptokokkal, kresentik, lupus nefriti, mikroskopik polianjiit vb); tübülointerstisyel hastalıklar (akut interstisyel nefrit: hipersensitivite reaksiyonu); ilaçlar (penisilin grubu antibiyotikler, NSAİİ, rifampin vb); infeksiyonlar, sistemik hastalıklar (sarkoidoz, sjögren sendromu vb); depolanma hastalıkları (ürik asit, miyeloma hafif zincir proteinleri vb); akut tübüler nekroz (iskemik, nefrotoksik: ağır metaller, kontrast madde, aminoglikozidler, amfoterisin B, miyoglobüni ve hemoglobüni vb) yer alır.

2.4.3.1.3. Postrenal obstrüksiyon

İdrarın akımının engellenmesi ile ortaya çıkan ABH'dır. Mesane çıkışı obstrüksiyonunda, bilateral üreter obstrüksiyonunda veya soliter böbreği olanlarda tek taraflı üreter obstrüksiyonunda görülür [8]. Erkek üretrasının daha uzun olması ve prostat patolojilerinin görülebilmesi sebebiyle erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Üriner sistem neoplastik hastalıkları ve üriner sistem taş hastalığı diğer nedenleridir [34]. Obstrüksiyon saatler veya günler içinde üriner sistemin lümen içi basıncını yükseltir. Pelvis renalis ve toplayıcı tübüller aracılığı ile artan basınç glomerüllere yansır. Bunun sonucunda GFH azalır. Obstrüksiyonun erken döneminde böbrek kan akımı artarken, sonrasında arteriollerde vazokonstrüksiyon gelişimi ile GFH'nın daha da düşmesine neden olur [8].

2.5. Antineoplastik İlaçlar ve Nefrotoksisite

Antineoplastik ilaç tedavisine bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Üriner sistem için toksik olan kemoterapotik ajanlar arasında en önemlileri sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid ve metotreksattır. Radyoterapinin de bu ajanlarla birlikte kullanılması nefrotoksisite riskini artırır [3, 4].

Kemoterapiye bağlı GFH'nın azalması, serum elektrolit dengesinin bozulması ve anormal idrar bulguları görülebilmektedir. Bu durum bazen akut böbrek yetmezliğinden kalıcı böbrek hasarına yol açacak kadar ciddi boyutlara ulaşabilir [5, 6].

Böbrek hücrelerinin bölünme hızı yüksek olmamasına rağmen, yüksek kan akımı ile karşılaşması, medüller interstisyumda toksinleri konsantre etme yeteneği ve tübüler epitelde spesifik taşıyıcılara sahip olması nedeniyle toksik zedelenmeye oldukça duyarlıdır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar böbrekte başlıca; proksimal tübül, distal tübül ve glomerül olmak üzere nefronun üç ana bölümünde hasarlanmaya ve fonksiyon bozukluğuna neden olabilir [46, 47]. Distal tübüler fonksiyon bozukluğunda idrar pH'sı ve ozmolalitesi artar. Proksimal tübüler fonksiyon bozukluğuna bağlı ise idrar sodyumunda artma; serum sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfat seviyesinde azalma izlenir. GFH azalma, serum kreatinin ve idrar protein/kreatinin

oranında artma görülür. Sitotoksik ilaçlara bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Antimetabolitler, alkilleyici ajanlar ve antrasiklinler en sık nefrotoksisiteye neden olan ilaçların başındadır. (Tablo 8)

Tablo 8. Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların nefrotoksisite mekanizmaları

Nefrotoksik ilaç	Nefrotoksisite mekanizması
Sisplatin ³⁷	Reaktif metabolitlerinin doku makromoleküllerine kovalent bağlarla bağlanması. Akut tübüler nekroz
Karboplatin ³⁷	Sisplatin ile aynı
Siklofosfamid ³⁸	Aktif metaboliti olan akrolein tarafından üriner epitelin hasar görmesi
Metotreksat ³⁹	Metotreksat kristallerinin distal tübüle çökmesi sonucu obstrüktif nefropati
Mitomisin ⁴⁰	Mikroonjiyopati
Streptozosin ⁴¹	Aktif metal grubu tübüllere toksiktir
İnterferon alfa-2b ⁴³	Akut iskemik veya toksik hasar
Siklosiporin ⁴⁴	Nitrik oksit sentezinin bozulması sonucu renal mikrozomlarda CYP 3A uyarımı. Afferent arteriolde nekroz, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis, glomeruloskleroz

İntravasküler volüm kaybı, eksternal kayıp veya asit, ödem gibi ekstravasküler volüm kaybı, birlikte başka nefrotoksik ilaç kullanımı (amino- glikozid veya NSAİİ gibi) veya radyoaktif iyonik kontrast madde kullanımı, tümöre veya başka nedenlere bağlı üriner sistem obstrüksiyonu, kanserin kendisine, diğer komorbid hastalıklara bağlı veya idiyopatik böbrek hastalığının olması, durumlarda kemoterapi ilaçlarına bağlı nefrotoksisite riski artar

2.5.1. Kanser tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçlar sitotoksik ajanlar

Sisplatin: Sisplatinin klinik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi nefrotoksisitesidir. Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda, kadınlarda, hipoalbuminemisi ve daha önce altta yatan bir renal yetmezliği olan hastalarda nefrotoksisite riski daha yüksek bulunmuştur [48]. Böbrek tutulumunun erken safhalarında histolojik olarak özellikle distal ve toplayıcı tübülleri etkileyen, tübüllerde dilatasyon ve tortu oluşumu ile giden fokal akut tübüler nekroz oluşur. Proksimal tübüllerde ise özellikle S3 segmentinde doza bağımlı nefrotoksisite görülür. Sisplatin kullanımı sırasında gelişen akut böbrek yetmezliği idrar konsantrasyon

yeteneğinin erkenden bozulmasına bağlı non-oligüriktir ve özellikle proksimal tübül hasarına bağlı elektrolit bozuklukları sık görülür. En sık görülen elektrolit bozuklukları ise hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipokalemi olarak karşımıza çıkar [49].

Tedavi protokollerinde sisplatin, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dL altında veya kreatinin klirensi 60 mL/dk üzerinde olan hastalarda önerilmektedir. Tekrarlayan dozların ise serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dL altında olmadığı sürece verilmesi önerilmemektedir. Sisplatin ile ilgili FDA onaylı renal doz ayarlaması bulunmamakla birlikte bazı klinikler renal hastalığı olan hastalarda siplatin dozunun azaltılarak kullanılabileceğini önermektedir [50].

Karboplatin: Sisplatine göre çok daha az nefrotoksiktir. Renal hastalığı olan hastalarda sisplatin yerine kullanılabilmektedir. Sisplatin ilişkili nefrotoksisite de olduğu gibi hipopotasemi ve hipomagnezemi sık görülen elektrolit bozukluklarıdır [51, 52].

Oksaliplatin: Üçüncü kuşak platin analogu olan oksaliplatin ile ilişkili immün aracılı intravasküler hemoliz ve akut tübüler nekroz bildirilmiştir [53]. Kreatinin klirensi 20mL/dk üzerinde olan hastalarda doz azaltmaya gerek duymadan güvenle kullanılabilir [54].

Ifosfamide: Nefrotoksik etkileri siklofosfamide göre daha fazladır ve genellikle proksimal tübül üzene toksik etkilidir. Ifosfamid alan hastalarda akut tübüler disfonksiyona bağlı olarak normal anyon açığına sahip olan renal tübüler asidoz, hipokalemi, hipofosfatemi, renal glukozür, aminoasidüri ve artmış beta 2 mikroglobulin atılımı, nefrojenik diabetes insipitusa bağlı poliüri görülebilir. Yüksek doz siklofosfamid ve ifosfamid tedavilerinden sonra görülen en önemli komplikasyonlardan birisi hemorajik sistittir. Bu ajanların kullanıldığı uzun süreli veya yüksek doz tedavilerden sonra %40 hastada hemorajik sistit geliştiği bildirilmiştir [55, 56].

Metotreksat (MTX): MTX, folik asit metabolizmasını bozan bir antimetabolittir. MTX, çeşitli neoplastik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [57, 58]. 500 mg / m² veya daha yüksek dozlar, yüksek doz

metotreksat (HD-MTX) olarak tanımlanır. Daha yüksek dozlar genellikle düşük dozlardan daha etkilidir, ancak nefrotoksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal mukozit, kemik iliği supresyonu ve nörotoksisiteyi içeren önemli toksisiteye neden olabilir [59-61]. MTX, yetişkin malignitelerinin tedavisinde etkili bir ilaçtır, ancak toksisite önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hastalar HD-MTX kullandığında toksik reaksiyonlar meydana gelebilir, ancak yetişkinlerdeki toksisitesi ve konsantrasyonu arasındaki korelasyon tartışmalıdır [62]. Yaklaşık 48 saatte $>1 \mu\text{mol/L}$ veya 72 saatte $>0,1 \mu\text{mol/L}$ MTX konsantrasyonları, MTX eliminasyon gecikmesi olarak tanımlanır ve HD-MTX uygulamasından sonra gecikmiş MTX eliminasyonu önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Plazma metotreksat konsantrasyonunda sürekli yükselme olduğunda MTX nefrotoksisitesi riski daha yüksektir [63]. Önceki araştırmaların çoğu, MTX polimorfizmleri ve MTX ile ilişkili toksisiteler arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye odaklanmıştır, ancak hastanın genotipini MTX toksisitesini tahmin etmek ve dozu doğru şekilde ayarlamak için kullanmak hala zordur [60, 64].

Düşük dozlarda ($0,5-1 \text{ gr/m}^2$) MTX'a bağlı renal toksisite görülmez. Widemann BC ve ark. yaptığı çalışmada yüksek doz metotrexat uygulanan hematolojik malignite hastaların yaklaşık %2-%12 de nefrotoksisite görülmüş. Çoğu hastalarda gelişen ABH geri dönüşümlü ve neredeyse hastaların hepsinde böbrek fonksiyonların normale dönmüş [65]. Yüksek doz ($1-15 \text{ gr/m}^2$) tedavide ise metotreksat tübülo-epitelyal hücrelere doğrudan toksik etki yaparak ve/veya metotreksat kristallerinin tubuluslarda birikime uğraması sonucu böbrek işlevlerini akut olarak bozabilmektedir. Ayrıca afferent arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyon hızında geçici azalma, uygunsuz ADH sendromu görülebilir. Böylece böbrek işlev bozukluğu MTX toksisitesi için en önemli predispozan etken olarak gözükmemektedir. Yeni yapılan in vivo bir çalışmada, MTX toksisitesine bağlı gelişen böbrek işlev bozukluklarının ilacın kesilmesi ile genelde geri dönüşümlü olduğu gözlemlendiyse de bu toksisitenin renal tubuler hücrelerde yaptığı hasarın kalıcı olabileceği bildirilmiştir. Uygulanan metotreksatın yaklaşık %90'ı normal olarak değişmeden idrarla atılır [66]. Yüksek doz IV metotreksat hem tübüllerde çökebilir hem de doğrudan tübüler hasara neden olabilir. Metotrexata bağlı nefrotoksisite riski, asidik idrarda (metotreksat asidik idrarda zayıf şekilde çözünür olduğundan) ve hacim azalmasıyla (idrara akış hızının azalması tübüler sıvıda

metotreksat konsantrasyonunu artırır) artar. Ek olarak, plazma metotreksat konsantrasyonunda sürekli yükselme olduğunda metotreksat nefrotoksitesisi riski daha yüksektir. Metotreksat ile indüklenen AKI, tipik olarak nonoliğüriktir ve genellikle geri dönüşümlüdür. Plazma kreatinin konsantrasyonu genellikle ilk hafta içinde zirve yapar ve 1-3 hafta içinde başlangıç seviyelerine geri döner [67].

Renal toksisiteyi önlemek için hidrasyon ve üriner alkalizasyon önemlidir. Bununla beraber metotreksat toksik etkileri folinik asit ile antagonize edilebilir. Renal yetmezlikli hastalarda doz modifikasyonu Tablo 9’de gösterilmiştir [68-70].

Tablo 9. Renal yetmezlikli hastalarda metotreksat için doz modifikasyonu

Kreatinin klirensi	Doz
61-80 mL\dk	%75
51-60 mL\dk	%70
10-50 mL\dk	%30-50
<10 mL\dk	Verilmemeli

Kronik böbrek hastalığı, ileri yaş, düşük serum folik asit düzeyi, hipoalbuminemi ve birlikte NSAİD kullanımı MTX tedavisi uygulanan hastalarda başta pansitopeni olmak üzere değişik organlarda toksik etkilerin ortaya çıkması için predispozan faktörlerdir.

MTX’den başka alternatif tedavisi bulunmayan özellikle malign hastalıklarla birlikte olan hemodiyaliz olgularına doz azaltılması yapılarak bu tedavinin uygulanması söz konusu olabilmektedir [71].

Gemsitabin: Gemsitabin kullanan hastalarda mikroanjiyopatik hemolitik anemi (Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS), Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)) görülebilir [72, 73]. Özellikle daha önce mitomisin-C tedavisi alan hastalarda risk daha yüksektir. Kreatinin yüksekliği olan hastalarda düşük dozlarda bile toksisite görülebilmektedir. Klirensi azalmış olan hastalarda doz modifikasyonu olmamakla birlikte dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Rituksimab: Tümör yükü fazla olan hastalarda hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve oligürük böbrek yetmezliği ile karakterize tümör lizis sendromuna neden olabilmektedir [74].

İnterferon: Rekombinan interferon alfa kullanımına bağlı olarak minimal değişiklik hastalığı ile giden masif proteinüri, trombotik mikroangiopati (KML hastalarında uzun süreli yüksek doz tedavide) ve akut tübüler nekroz görülebilmektedir [75].

2.6. Tümör Lizis Sendromu

Malin hematoloji ve onkoloji hastalarında, sitotoksik kemoterapotik ilaçlar ile tedaviye başlanmasından sonra ciddi metabolik bozukluklar görülmeye başlanmıştır. Başta lenfoma ve lösemi hastalarında saptanan bu metabolik anormallikler tümör lizis sendromu (TLS) olarak bilinir. TLS tümör hücrelerinin hızlı bir şekilde yıkılmasıyla ortaya çıkan ve yaşamı tehdit edebilen metabolik anormalliklerle seyreden klinik bir tablodur. Bu metabolik anormallikler ani yıkılan tümör hücrelerinden hücre içi iyon, nükleik asit, protein ve metabolitlerinin hücre dışı sıvıya sızması sonucunda oluşur. Bu hızlı salınan metabolitler vücudun normal hemostatik mekanizmasını bozarak üremi, hiperürisemi, hiperkalemi ve hiperfosfatemiye neden olabilir. Tümör lizis sendromunda sıkça görülen hipokalsemi ise hiperfosfatemiye ikincil olarak ortaya çıkar. Tümör lizis sendromu, genellikle kemoterapinin başlanmasından sonra görülse de nadiren hızlı büyüyen tümörlerde, malin hücrelerin kendiliğinden yıkımı sonucunda tedaviden önce de ortaya çıkabilir. Daha çok çoğalma hızı fazla, yüksek tümör yükü olan, hücre yıkımı fazla, kemoterapotiklere duyarlı, lökosit sayısı yüksek akut lösemilerde ve Burkitt tipi Hodgkin dışı lenfomalarda görülür. Buna rağmen düşük risk grubundaki diğer olgularda da TLS beklenmedik şekilde ortaya çıkabilir. Bu yüzden özellikle tedavi başlandıktan sonraki ilk bir haftada tüm kanser hastalarının izleminde tetikte olunmalıdır [76]. Doğru bir şekilde TLS tanısı koyulup tedavi edilmezse olguların %20-50'si ölümle sonuçlanabilir [77].

2.6.1. Patofizyoloji

Fosfor yükü yüksek malin hücrelerin hızlı yıkılması sonucunda hiperfosfatemi, tümör hücrelerinden salınan yüksek potasyum seviyelerinin böbrek tarafından

temizlenememesi sonucunda ise hiperkalemi oluşur. Hiperfosfatemiye ikincil olarak böbrekte kalsiyum-fosfat kristallerinin çökmesi sonucunda hipokalsemi oluşur. Tümör lizis sendromunun bir diğer bulgusu da üremidir. Üremi birçok mekanizmaya bağlı ortaya çıkabilir. En sık neden hiperürisemi sonucu böbrek tubüllerinde çökelen ürik asit kristalleridir. Diğer mekanizmalar ise; kalsiyumfosfat depolanması, böbreğin tümör enfiltrasyonu, tümörle ilişkili tıkaçıcı üropati, ilaçla ilişkili nefrotoksisite ve/veya akut sepsisdir [78].

2.6.2. Klinik

TLS klinikte kendini, mide bulantısı, halsizlik, kusma, ödem, kardiyak aritmi, konvülsiyon, sıvı yüklenmesi, konjestif kalp yetersizliği, tetani, senkop, kas krampları ve ani ölümle gösterebilir. Klinik bulgular sitotoksik kemoterapiye başlanmadan önce görülebilse de genellikle tedavi başladıktan 12-72 saat sonra ortaya çıkar.

TLS'un başarılı olarak tedavi edilmesini sağlayan birinci basamak, kanser tedavisine başlamadan önce her hastayı risk grubu açısından doğru sınıflamak ve buna uygun ilaç tedavisine başlamaktır. Cario ve ark. [79] TLS için kanser hastalarını üç farklı risk grubuna ayırmıştır: düşük, orta ve yüksek riskli. Hastaların izleniminde birinci basamak hastaları Cario-Bishop laboratuvar tümör lizis sendromu (LTLS) sınıflandırması göre TLS ve Klinik Tümör Lizis (KTLS) açısından değerlendirmek, sonra hastaları risk gruplarına göre ayırmak ve son olarak da hastalarda böbrek yetersizliğinin olup olmadığına karar vermektir

AML tiplerinin bazılarında (AML M4, AML M5), yüksek riskli akut lösemilerde, lenf nodunun büyük veya laktat dehidrojenaz miktarının normalin iki katından yüksek olduğu lenfomalarda TLS riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir [80].

2.6.3. Diyaliz

Kontrol altına alınamayan Laboratuvar Tümör Lizis Sendromu (LTLS) veya Klinik Tümör Lizis Sendromu'nun (KTLS) kesin tedavisi diyalizdir. Rasburikazın tedaviye girmesi ile hiperürisemi, oliguri ve diğer biyokimyasal anormalliklere göre çok daha az sıklıkla diyalize neden olmaktadır. Diyaliz en sık hiperfosfatemi nedeni ile yapılmaktadır. Klinik ve laboratuvar tümör lizis tedavisinde periton diyalizi,

hemodiyaliz ve hemofiltrasyon kullanılır. Bunların arasında en az etkili olan periton diyalizidir. Klinik yanıt daha yavaş alınır ve ortalama olarak ancak 48 saatte klinik kontrol sağlanır. Bununla birlikte karaciğer-dalak büyüklüğü, karında lenfadenopati ve nötropeni varlığında enfeksiyon açısından risk oluşturması kullanım olanağını kısıtlar. Hemodiyaliz ile hemofiltrasyonun birbirine belirgin üstünlüğü kanıtlanamamıştır [81].

2.7. FEBRİL NÖTROPENİ

Hematolojik kanserlerde enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur. Bağışıklığın bozulması başlıca iki sebebe bağlı olarak ortaya çıkar: hastalığa kendisine bağlı (Akut lökozlar, Paraproteinemiler, KLL, Büyük B hücreli lenfoma vd.), kemoterapiye bağlı (Kemik iliği nakli sonrasında da olabilir). Bağışıklık bozulmasının (baskılanmasının) en önemli göstergesi her kan sayımı testinde kontrol edilen nötrofil sayısının 500/mm³'ün altına inmesidir. Buna "nötropeni" denir. Hastanın enfeksiyonlara yatkınlığı nötropenin süresi ve derinliği ile doğru orantılıdır. Nötropeni dışında, hastalığın kendisine veya kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan ve bağışıklığın bozulmasına yol açan diğer durumlar şunlardır: lenfopeni, immünglobulin eksikliği, mukozit, malnütrisyon, total parenteral beslenme, cilt ve mukoza bütünlüğünün bozulması, kateter, sonda, dren, solunum cihazı kullanımı.

Febril nötropeni (FEN), kemoterapinin yaşamı tehdit eden en önemli yan etkisidir. Nötropeni enfeksiyon gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Enfeksiyona ait bulgular nötrofil sayısı düşük olan olgularda yeterli oluşmadığı için tanı oldukça zordur. Enfeksiyonlar, kemoterapi doz yoğunluğunun ve bütünlüğünün bozulmasının yanında, mortalite ve morbiditeye de neden olmaktadır. Febril nötropenili lösemili hastalarda görülen enfeksiyonların etkenleri çoğu kez bakteriler olmakla birlikte virüsler, mantar ve parazitler de etken olarak izole edilmektedir [82]. Tablo 10'de bu hastalarda en sık saptanan mikrobiyolojik etkenler sıralanmıştır [83].

Maligniteli olgularda nötropeni dışında hücrel ve humoral immünite bozukluğu da enfeksiyona duyarlılığı arttırmaktadır. Daunorubisin, metotreksat ve vinkristin fagositoz ve granülositlerin bakterisidal aktivitesini inhibe etmektedir. Bu

ajanlar mikroorganizmaların invazyonuna karşı koyan inflamatuvar yanıtı da inhibe ederler [84].

Ağır nötropenisi olan hematolojik maligniteli hastalarda aspergillozis en sık invaziv mantar enfeksiyonu etkenidir. Son zamanlarda bu grup hastalarda giderek artmakta olan *Aspergillus terreus* gibi *nonfumigatus aspergillus* türlerinde de amfoterisin-B direnci görülebilmektedir [85].

Tablo 10. Nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni mikroorganizmalar [83].

Bakteriler	
Sık rastlananlar: Seyrek rastlananlar:	
Gram pozitif bakteriler	Corynebacterium spp.
	Staphylococcus aureus Bacillus spp.
	Koagülaz negatif stafilokoklar Clostridium difficile Streptokoklar
	(alfa hemolitik ve grup D) Streptococcus bovis
	Aeromonas,Plesiomonas
	Salmonella
Gram negatif bakteriler	Campylobacter Escherichia coli
	Capnocytophaga
	Klebsiella spp. Haemophilus influenzae
	Pseudomonas aeruginosa Pseudomonas spp.
	Enterobacter spp. (P. aeruginosa dışı) Listeria
	monocytogenes
	Acinetobacter spp.
Anaerop bakteriler	Stenotrophomonas maltophilia
	Peptostreptokoklar Mycobacterium spp. Clostridium
	spp.
	Bacteroides spp.
Virüsler	
RNA virüsleri: DNA virüsleri:	
	İnfluenza Herpesvirüs grubu
	Parainfluenza Sitomegalovirüs
	Enterovirüsler Epstein-Barr virüs
	Kızamık Adenovirüs
	Hepatit A Papovavirüs
	Respiratuar sinsityal virüs Hepatit B
Mantarlar: Parazitler:	
	Candida spp. Toxoplasma gondii
	C. albicans, C. krusei, C. tropicalis, Strongyloides stercoralis
	C. glabrata
	Aspergillus spp.
	A.fumigatus, A. flavus
	Cryptococcus neoformans; Histoplasma capsulatum
	Alternaria, Fusarium, Trichosporon
	Pneumocystis carinii

2.8. Sepsis

Sepsis enfeksiyon kliniğine sekonder gelişen fizyolojik, patolojik ve biyokimyasal anormalliklerin görüldüğü bir sendromdur [86]. 1985 yılında Ayres ve arkadaşları sepsisi konakçının enfeksiyona verdiği sistemik cevap olarak tanımlamıştır [87]. 1991 yılında Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP) ve Kritik Bakım Topluluğu (SCCM) bu tanıma “Systemic İnflammatory Response Syndrome (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) (SIRS)” kriterleri eklenmiştir. (Tablo 11) Enfeksiyon şüphesi varlığında iki ve daha fazla SIRS kriteri varlığı “sepsis” olarak tanımlanmıştır [88].

Tablo 11. SIRS kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden 2 veya daha fazlası sağlanmalıdır
Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$.
Kalp hızı >90 atım/dakika
Solunum hızı > 90 /dakika veya $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg
Lökosit $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$ (ya da $\%10$ 'dan fazlası immatür)
PaCO_2 : Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı

2001 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM), SCCM, ACCP, Amerika Toraks Topluluğu (ATS) ve Cerrahi enfeksiyon Topluluğu (SIS) tarafından düzenlenen Uluslararası Sepsis Tanı konferansında sepsis, ağır sepsis, septik şok tanımlamaları faydalı bulunmuş ve enfeksiyona karşı konakçı yanıtını değerlendirmede SIRS kriterlerinin kullanımının devamı önerilmiştir. Ancak bu kriterlerin hastalığın ağırlığını ve progresyonunu belirlemede yetersiz olduğu düşünülerek daha geniş bir belirti ve bulgular listesinin kullanımı önerilmiştir (Tablo 12) [89].

Tablo 12. Sepsis tanı kriterleri

Enfeksiyon (dökümente veya şüpheli) ve aşağıdakilerden bazılarının eşlik etmesi
Genel parametreler Ateş (vücut sıcaklığı>38,3°C) Hipotermi (vücut sıcaklığı <36°C) Kalp hızı>90 atım/dakika Takipne (solunum sayısı> 30/dakika) Değişmiş mental durum Belirgin ödem veya pozitif sıvı dengesi (24 saatte> 20 ml/kg) Hiperglisemi (diyabet yokluğunda plazma glukoza >140 mg/dl)
İnflamatuvar parametreler Lökositoz (Beyaz küre>12.000 mm ³) Lökopeni (Beyaz küre<4.000 mm ³) Normal beyaz küre ancak>%10 immatür form Plazma c-reaktif protein (CRP) normal değerden >2 SD olması Plazma prokalsitonin normal değerden >2 SD olması
Hemodinamik parametreler Arteriyel hipotansiyon (SKB<90mmHg, OAB<70 mmHg, SKB'de >40mmHg düşüş olması) Mik venöz oksijen saturasyonu>%70 olması
Organ disfonksiyon parametreleri Arteriyel hipoksemi (PaO ₂ /FiO ₂ <300) Akut oliguri (idrar çıkışı <0,5ml/kg/saat -en az iki saat yeterli sıvı tedavisine rağmen) Kreatinin artışı >0,5 mg/dl Kuagülasyon anormalliği (INR >1,5 veya aPTT >60 saniye) İleus Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000mm ³) Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin> 4 mg/dl)

“The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee” sepsiste sağkalım kampanyası 2008 yılında başlatılmış ve 2012 yılında güncellenmiştir. Bu kılavuzda ağır sepsis tanı kriterleri tanımlanmıştır ve sepsis yönetimine yönelik öneriler verilmiştir (Tablo 13) [89].

Tablo 13. Ağır sepsis tanı kriterleri

Ağır sepsis: Sepsis nedenli doku hipoperfüzyonu veya organ disfonksiyonu olması (ek olarak enfeksiyon nedeniyle aşağıdakilerden herhangi birisinin eşlik etmesi)
Sepsis nedenli hipotansiyon
Laktat yüksekliği
Oliguri
ALI (PaO ₂ /FiO ₂ <250) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olmaması durumunda)
ALI (PaO ₂ /FiO ₂ <200) (enfeksiyon kaynağı olarak pnömoni olması durumunda)
Kreatinin>2 mg/dl
Bilirubin>2 mg/dl
Trombosit<100.000 mm ³
Kuagülöpati (INR>1,5)

ALI:akut akciğer hasarı, INR: international normalized ratio, PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı,

FiO₂: Fraksiyone inspiratuvar oksijen

1996 yılında Vincent ve arkadaşları tarafından Sequential Organ Failure Assessment Score (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru) SOFA kriterleri oluşturulmuştur ve toplam 6 organ sistemini değerlendirir. (Tablo 14) Hastanede yatan ve enfeksiyon şüphesi olan hastalarda SOFA skorunda iki veya daha fazla artış varsa bu hastaların mortalite riski %10 olarak tahmin edilmektedir. SOFA skorunun hesaplanmasında kreatinin, bilirubin, trombosit sayısı gibi laboratuvar değerlerinin bilinmesi gerekmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) dışı servislerde ve acil serviste kullanımı pratik değildir. Sepsis 3 toplantısında YBÜ dışında kullanılmak üzere qSOFA (Quick SOFA) kriterleri önerilmiştir (Tablo 15) [90].

Tablo 14. Tekrarlanan-Sepsis ilişkili Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential- Sepsis related Organ Failure Assesment) (SOFA) Skoru

Skor	0	1	2	3	4
Sistem					
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	>400	≤400 MV var/yok	≤300 MV var/yok	≤200 MV var	≤100 MV var
Koagülasyon Trombosit 103/mm ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin mg/dL	<1.2	1.2- 1.9	2.0- 5.9	6.0- 11.9	>12
Kardiyovasküler Hipotansiyon	yok	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤5 ve herhangi bir dozda Dobutamin*	Dopamin 5.1-15 veya Adrenalin ≤0.1 veya Noradrenalin≤0.1*	Dopamin > 15 veya Adrenalin > 0.1 veya Noradrenalin>0.1*
Boşaltım Kre. mg/ dL veya idrar çıkışı	<1.2	1.2- 1.9	2.0- 3.4	3.5- 4.9 ≤500 ml/gün	>5 idrar debisi ≤200 ml/gün
Nörolojik GKS	15	13- 14	10- 12	6- 9	<6
Toplam skor					

*Verilen adrenerjik ajanlar en az 1 saat µg/kg/dk dozunda verilmiş olmalı;

Tablo 15. qSOFA kriterleri

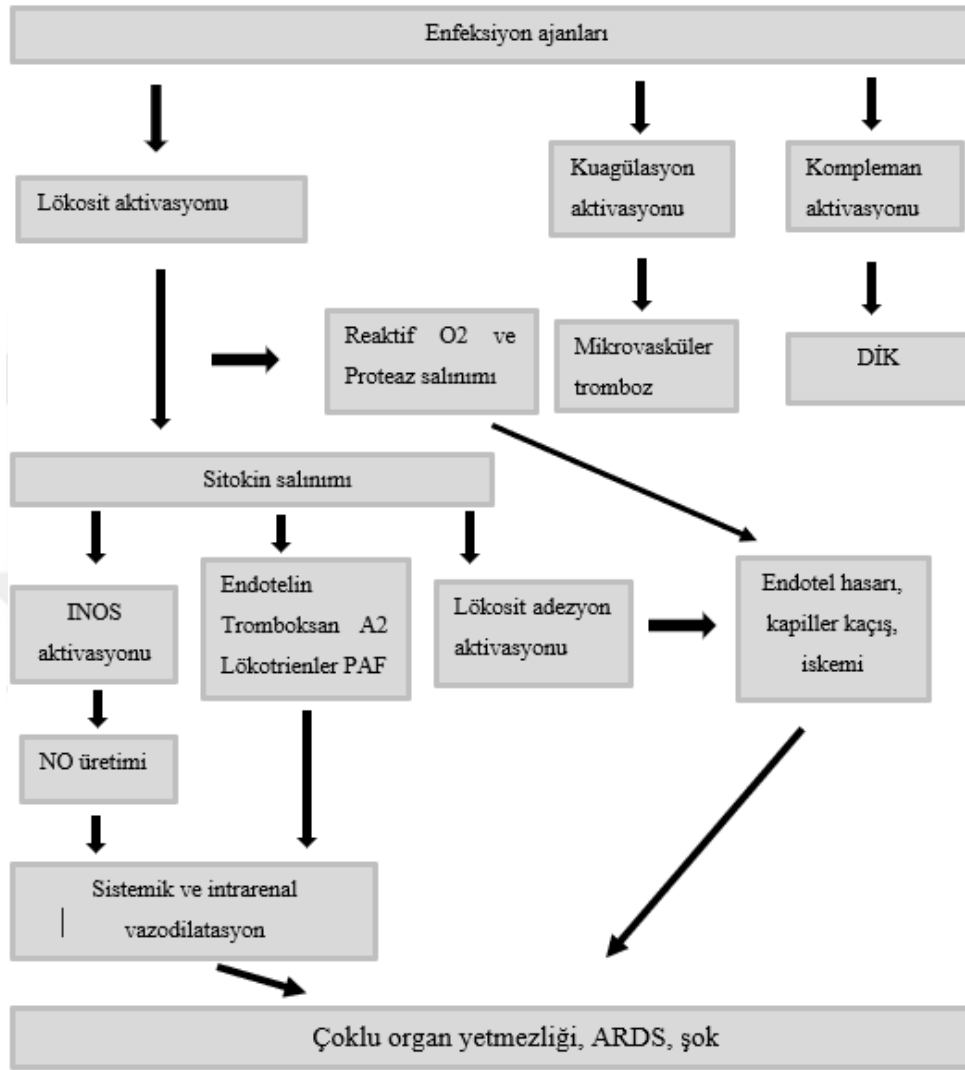
Solunum sayısı $\geq 22/\text{dk}$ Mental durum değişikliği Sistolik kan basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$
Enfeksiyon şüphesinde 2 veya daha fazla kriterin karşılanması sepsis olarak kabul edilmektedir.

*Sepsis-3 konsensus kılavuzundan uyarlanmıştır.

Sepsisdeki organ yetmezliğinin altında yatan mekanizmalar kısmen bilinmektedir. Endotoksin, TNF- α , interlökin 1 beta (IL-1 β), proteaz aktive edici faktör (PAF), lökotrienler, tromboksan A2 ve nitrik oksit (NO) gibi maddeler endotel geçirgenliğini artırır. Kompleman sisteminin aktivasyonu da endotel hasarına katkıda bulunur. Damar geçirgenliğinin artması ve endotel hasarı, ekstrasvazasyon ve mikrotrombüslerin oluşumunu kolaylaştırır. Şiddetli veya uzun süreli durumda toksik reaktif oksijen ürünleri serbest kalır ve apoptozisle geri dönüşümsüz hücre ölümü ve organ yetmezliğine yol açar [91].

Sepsis için risk faktörleri: İleri yaş (≥ 65 yaş), etnik grup: Afrika kökenli Amerikalılar ve diğer ırklar beyazlara kıyasla daha fazla sepsis riski taşır, immünsupresif durum: konjenital nedenler, edinilmiş bağışıklık eksikliği sendromu (AIDS), immünsupresif ilaç kullanımını, kronik hastalıklar, hastanede ve yoğun bakımda yatış öyküsü [92].

Kanser: Kanser hastalarında, kanser tedavisinden kaynaklanan veya malignitenin kendisinden kaynaklanan immünosüpresyon, bu popülasyonda daha sık enfeksiyona ve daha sık sepsis gelişimine neden olmaktadır. Angus ve arkadaşları 6 ciddi sepsis hastasından birinde altta yatan neoplastik hastalık olduğunu ve bu hastaların diğer ciddi sepsis hastalarından %30 daha yüksek ölüm riskine sahip olduğunu göstermiştir [93].



O2: Oksijen, **INOS:** Endojen NO sentezi, **NO:** Nitrik oksit, **PAF:** Proteaz aktive edici faktör, **DİK:** Dissemine intravasküler kuagülasyon, **ARDS:** Akut respiratuar distress sendromu

Şekil-1: Sepsiste Çoklu Organ Yetmezliği (MODS) Patogenezi

2.9. Sepsis ve Akut Böbrek Hasarı

ABH, sepsis gibi kritik hastalıklara sıklıkla eşlik eden ve hastanede yatış süresinde uzama, yoğun bakım gereksinimi, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili bir komplikasyondur. Ciddi sepsis ve septik şoku olan hastaların yaklaşık %50'sinde ABH görülmektedir. Sepsis hastanede yatan ve özellikle YBÜ'de takip edilen hastalarda ABH'nın önemli bir nedenidir [37].

Sepsis ilişkili ABH'nın mortalitesi hasarın şiddetine göre %20,9 ile %56,8 arasında değişmektedir ABH yalnızca sepsisin seyrini kötüleştirmez, aynı zamanda sepsis gelişiminde predispozan bir faktördür.

Çoğu zaman ABH sepsis ve septik şokun erken döneminde çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak gelişir [94]. Sepsis ilişkili ABH, sıvı tedavisine rağmen yüksek oranda oligürik seyrederek. Bunun sonucunda nozokomiyal enfeksiyonlar ve sepsis riski artar, yara iyileşmesi gecikir, interstisyel ödemin ağırlaştırdığı organ işlev bozukluğu gelişir ve organ fonksiyonlarının normale dönüşü gecikir. Üremik toksinler gibi organik atıkların toksik etkileri oksidatif strese, inflamasyona ve insülin direncine neden olarak sepsisteki yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur [37].

2.9.1. Sepsis ilişkili ABH'nın patogenezi

Daha önceden iskeminin neden olduğu hemodinamik bir hastalık olarak kabul edilirken; son araştırmalar böbrekteki hemodinamik değişikliklerin, endotel disfonksiyonu, böbrek parankimine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, intraglomerüler tromboz, tübüllerin nekrotik hücreler ve atıklar tarafından tıkanmasının da patogeneizde rol aldığını göstermiştir.

Sepsis kökenli olmayan ABH ile karşılaştırıldığında, sepsis ilişkili ABH'nın farklı bir patogenezi olduğu ve farklı bir yaklaşım gerektirdiği düşünülmektedir. Bu nedenle sepsis ilişkili ABH'yı diğer ABH etiyolojilerinden ayırt etmek önemlidir [95]. Sepsis ilişkili immün yanıt pro-ve anti-inflamatuvar mekanizmaların sıralı şekilde aktivasyonunu içerir.

Konak ve mikroorganizmanın ilk etkileşiminden sonra, humoral ve hücrel immün yanıt oluşur [90]. Patojenlerde, konakta bulunmayan, patojen ya da mikrobiyal ilişkili moleküler kalıplar (Pathogen associated molecular patterns; PAMPs veya "Microbial associated molecular patterns"; MAMPs) olarak adlandırılan bileşenler bulunmaktadır. Vücutta patojenlerin bu moleküler yapıları ile karşılaşan makrofajlar üzerinde bulunan Toll-like reseptörler (TLR) ile immün cevabı başlatırlar ve IL-1, TNF- α , IL-6 iL-8 gibi çeşitli sitokinlerin salınmasına yol açarlar; sonrasında süreç sitokin fırtınası, hemodinamik instabilite, organ disfonksiyonu ve septik şoka doğru ilerler. Endoksan, tromboksan A2, endotelin, nitrik oksit (NO), lökotrienler,

PAF önemli rol oynar. ABH'da TLR-4 anahtar inflamatuvar rol oynar. Bu proinflamatuvar fazı kompensatuvar anti-inflamatuvar faz takip eder.

Günümüzde sepsis ilişkili ABH'yı daha erken evrede tanımak ve klinik sonuçları iyileştirmek için skorelama sistemleri ve yeni biyobelirteçler geliştirme üzerine yapılmış ve yapılmakta olan çalışmalar mevcuttur [96].

2.9.2. ABH'nın yeni biyobelirteçleri

Böbrek yetmezliğini değerlendirmek için kullanılan kreatinin hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişmektedir. Ayrıca böbrek fonksiyonlarda yaklaşık %50 azalma olmadan yükselmeyebilir [97]. ABH'nın yeni biyobelirteçleri ABH'nın daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak testler üzerinde çalışılmıştır. Bunlar arasında en sensitif olanlar serumda nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve sistatin-C (Cys-C) dir. İdrarda ölçülenler hasar görmüş tübüler hücrelerden salınan enzimlerdir. Bunlar, özellikle böbrekten sentezlenen ve ABH ile ilişkili protein, sisteinden zengin protein, böbrek hasar molekülü-1 (kidney injury molekül-1; KIM-1), karaciğer yağ asidi bağlayan protein (liver binding protein; L-FAP), sitokinler ve kemokinler (Gro- α , IL-18), böbrek tübüler yapısal ve fonksiyonel proteinleridir (F-actin, Na⁺/H⁺ değişim isoform 3). Serum ve idrarda ölçülen bu belirteçleri kullanarak böbrek hasarının sebebi, süresi ciddiyeti ve tedaviye yanıt tahmin edilebilir. Proinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-18 (IL-18) inflamasyon ve iskemik doku hasarının bir belirticidir. ABH'yı takiben proksimal kıvrımlı tübülden salınımı artar ve idrarda tespit edilir [98].

Kemoterapi alan akut lösemili hastalarda gelişen enfeksiyonlar tedavisinde kullanılan bazı antibiyotikler nefrotoksisiteye yol açmaktalar. Bunun başlıca nedeni birçok antibiyotiğin ve/veya metabolitinin idrarla atılması ve böbrekte yüksek konsantrasyona erişmesidir. Antibiyotiklere bağlı nefrotoksisite çeşitli mekanizmalara bağlı olarak gelişebilir. Bunların başında doğrudan hücresel hasar, immünolojik mekanizmalar, hipersensitivite reaksiyonları ve ilacın presipitasyonuna bağlı intratübüler obstrüksiyon gelmektedir. Penisilin ve aminoglikozit grubu antibiyotikler, amfoterisin B, asiklovir, kolistin, vankomisin nefrotoksisiteye sıklıkla yol açan antibiyotiklerdir [99].

2.10. Hematolojik Malignitelerde Gelişen Enfeksiyonların Tedavisinde Sık Kullanılan Bazı Antibiyotikler ve Antiviraller

2.10.1. Vankomisin

Vankomisin klinikte en sık kullanılan glikopeptit antibiyotiktir. Vankomisin molekül ağırlığı 1450 Dalton olan trisiklik bir polipeptittir. Vankomisin, 1956 yılında Borneo Adası'nda bulunan *Streptomyces orientalis*'ten izole edilen ve dar spektruma sahip olan bakterisidal bir antibiyotiktir. Kullanıma girdiği ilk zamanlarda saf olmaması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile yerini metisiline bırakmış, ancak metisiline gelişen hızlı direnç nedeni ile 1982 yılından sonra tekrar vankomisin kullanımına yönelim olmuştur [100].

Vankomisin genel olarak Gram pozitif bakterilere etkilidir. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı sentezinde yer alan D-alanil D-alanin içeren peptidlerle kompleksler oluşturarak peptidoglikan sentezini inhibe ederler. Vankomisin ayrıca protoplast hasarı oluşturarak RNA sentezi üzerine de etkili olurlar. Lipid membranı aşamadığından Gram negatif bakterilere etkisizdir. Ancak bu konuda birkaç istisna bulunmaktadır. *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* vankomisine duyarlı olabilir ve bu bakteriyle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca bazı *Neisseria gonorrhoeae* kökenleri de vankomisine duyarlı olabilir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar, *Corynebacterium* spp. (*C. jeikeium* dahil), *Bacillus* spp., beta hemolitik streptokoklar, pnömokoklar (penisiline dirençli suşlar dahil), anaerob streptokoklar ve *Clostridium* spp.'e karşı bakterisidal etki gösterir. Enterokoklara karşı ise bakteristatik etki gösterirler, aminoglikozidler ile sinerjik etki sağlanır. *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., *Erysipelothrix* spp. Doğal olarak glikopeptidlere dirençlidir. Laktobasillerin direnç durumu değişkendir. Enterokoklarda, *Staphylococcus haemolyticus* ve *Listeria monocytogenes* kökenlerinde vankomisine direnç saptanmıştır. Özellikle vankomisine dirençli enterokoklar giderek artan oranda etken olarak ortaya çıkmakta ve hastane enfeksiyonları salgınları oluşturabilmektedir.

Glikopeptid tedavisi gerektiğinde febril nötropenik hastalarda sıklıkla kullanılan ilaçtır. Derin dokuları tutan ve abse oluşumuyla giden enfeksiyonlarda özellikle düşük doku konsantrasyonları nedeniyle düşük dozlarda (200 mg/gün) etkili

olamadığı hatırlanmalıdır. Etkin konsantrasyon için AUC/MIC >400 olmalı. Vankomisin düzeyinin hızla terapötik düzeye ulaşması için özellikle kritik hastalarda 25-30 mg/kg yükleme dozu verilmesi öneriliyor. Yükleme dozunu takiben vankomisin dozlarının intermittan uygulama yerine sürekli infüzyon ile verilmesi öneriliyor [101]. Sürekli infüzyon yapılan hastalarda aralıklı uygulama yapılan hastalara göre nefrotoksisite riski daha düşük, mortalite açısından farkın olmadığı görülmüştür[102]. MRSA enfeksiyonu olan hastalarda standart vankomisin rejimi: 15 mg/kg yüklemeyi takiben 30 mg/kg/gün (12 saatte bir 15 mg/kg) dür. Tedavinin başlangıcından 36 saat sonra hedef serum düzeyine (15-20 mg/L) ulaşıyor [103].

Vankomisin için önerilen doz 2 gram/gün'dür. Günde 4 kez 500 mg ya da iki kez 1 gram verilebilir. Ağır enfeksiyonlarda ve obez kişilerde doz günde 3 grama çıkabilir. Diyaliz hastalarında haftada bir, 1 gram uygulama yeterli olmaktadır [104].

Vankomisine bağlı gelişen en önemli yan etki nefrotoksisitedir [105]. Sıklık: %10-20 (YBÜ hastalarda: %30'lara çıkabilir). Nefrotoksisite erken (8 gün, %13 vaka) ortaya çıkabilir. Majör risk faktörleri: yüksek vankomisin düzeyi (özellikle > 20 mg / L) dozları (> 4 g / gün); eşlik eden nefrotoksik maddelerle tedavi uzun tdv süresi (>7 gün) uzun süre YBÜ kalış. Minör risk faktörleri: ileri yaş, aralıklı dozlama, erkek cinsiyeti, damar cerrahisi, bazal serum kreatinin > 1,7 mg / dl olması, obezite (> 101 kg), karaciğer hastalığı, peritonit, furosemit kullanım. Özellikle aminoglikozidler ve etakrinik asit ile birlikte kullanımı nefrotoksisite riskini artırır [106]. Sık tekrarlayan kullanım öyküsü, yüksek dozlar ve aminoglikozidlerle kombine kullanım olmadığı sürece genellikle toksisite geriye dönüşümlüdür. Vankomisin ile indüklenen nefrotoksisitenin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir.

2.10.2. Kolistin

Kolistin, polimiksin grubu polipeptid antibiyotiklerdendir ve 1940'da keşfedilmiştir. Gram negatif çomaklara çok etkili olan ilk antibiyotikler arasında yer almaktadır. Polimiksin E (kolistin) ve polimiksin B bu grubun ana antibiyotikleridir. Sadece bu ikisi klinikte kullanılmaktadır. Kolistin katyonik bir peptit. İki formu var: kolistin sülfat (Kolistin) – kolistimetat sodyum (CMS). CMS kolistinden daha az toksik. Parenteral formülasyonda ve inhaler formların çoğunda CMS kullanılıyor. Invivo ve invitro olarak CMS içeren solusyonlar sulfometil derivesi ve kolistine

dönüşüyor. 1 MIU kolistimetat =30 mg kolistin baz =80 mg kolistimetat. Bir flakon içinde 150 mg kolistin baz var (4.5 MIU). Kritik hastada yükleme dozu 9 milyon ünitedir (300 mg kolistin baz). Günlük doz 9 milyon ünite (300 mg kolistin baz) iki veya üç doza bölünebilir (2 x 150 mg). Kronik böbrek hastalığı olmayanlarda IV kolistimetat sodyumun günde 160 mg x 3 dozunda verilmesinin günümüzde güvenli olduğu bilinmektedir. İnhalasyon için günde 2 veya 3 kez 1-2 MIU (34-68 mg kolistin baz, yaklaşık 75 mg CMS) uygulanır.

Kolistinin (polimiksin E) 1959'da parenteral (IM) kullanılmaya başlanmasından sonra yüksek oranda nefrotoksisite ve nörotoksisite yan etkileriyle karşılaşmıştır.

Bu yan etkiler nedeni ile uzun süre kullanımı geri plana düşmüştür [107]. Kolistinin nefrotoksisite oranı %5-55 arasında değişmektedir [108]. Kolistine bağlı akut böbrek yetmezliği riskini arttıran nedenler arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet hastalığı, obezite, hipoalbuminemi, hiperbilirubinemi, beraberinde non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) veya aminoglikozidler gibi nefrotoksik ilaç kullanımı, kontrast madde uygulanması yer almaktadır. Obez hastalarda nefrotoksisite gelişimi %50 olarak rapor edilmiştir. Normal kilolu hastalarda ise %15'ten daha az tespit edilmiştir. Kolistin kullanımının kilodan bağımsız olarak dört haftayı geçmesi durumunda nefrotoksisite kaçınılmaz olmaktadır [109]. Rapor edilen çalışmaların çoğunda nefrotoksisitenin ilk hafta içinde geliştiği bildirilmiştir [107]. İlaç kesildikten sonraki bir-üç ay içinde ABH'nın ~%90 oranında düzeldiği görülmüştür.

Hartzell JD ve ark. çalışmalarında ek nefrotoksik ilaç kullanımının kolistin ilişkili nefrotoksisite gelişimine etkisi olmadığı, kolistin kullanım süresinin >14 gün olmasının asıl belirleyici etken olduğu ve bu süre aşıldığında nefrotoksisite riskinin dört kat arttığı vurgulanmıştır [110].

Bir başka çalışmada, kolistin kullanım süresiyle nefrotoksisite arasında bir ilişki kurulamamıştır. Bununla birlikte yine de kontrast madde, NSAİİ veya aminoglikozidlerin kolistinle kullanımına dikkat etmek gerekir [111].

Ortalama on bir gün boyunca yüksek doz intravenöz kolistin kullanımına bağlı gelişen nefrotoksisitede risk faktörlerinin araştırıldığı 279 hastayı kapsayan

retrospektif bir çalışmada 90 hasta sadece kolistin almış, 132 hasta aminoglikozid, 57 hasta hem kolistin hem de aminoglikozid almıştır. Çalışma sonuçlarına göre, tüm gruplarda %40 oranında nefrotoksisite gelişmiş ve bu durumun kolistin kullanım süresinden çok, septik şok varlığı ve yüksek (>43) SAPS II skoru varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir [109]. Bu çalışmanın zayıf noktası, kolistin kullanım süresinin kısa olmasıdır. Sepsiste akut böbrek yetmezliği ortaya çıkışı, hem uzun süren hipotansiyon ve iskemiye hem serbest oksijen radikallerinin hasarına hem de endotoksinin doğrudan etkilerine bağlı olabilir. Endotoksin böbrek arteriyollerinde doğrudan vazokonstriktör etkisinin yanı sıra tübüllerde de iskemi duyarlılığını artırmakta ve rejenerasyonu engellemektedir [112].

Nefrotoksisite mekanizması polimiksinlerin toksisitesi yapısında bulunan D-amino asit ve yağ asitleri ile ilişkili olabilir. Proksimal tübülüs hücreleri tarafından alınır ve hücre içinde yoğunlaşırlar. Bu grup ilaçların hücre içine alınmasında membranda bulunan megalin maddesinin önemi büyüktür. Sitoplazmik membran permeabilitesi artmakta ve hücre içine anyonların, katyonların ve suyun aşırı girmesi gerçekleşmekte ve hücreler şişip lizise uğramaktadır. Toksik etki doz ve süreyle ilişkilidir. Kolistin nefrotoksisitesinde glomerüller sağlamdır. Septik şok durumunda kolistin kullanımı da eklenince nefrotoksisite gelişme oranı artabilmektedir.

2.10.3. Amfoterisin

Nötropenin erken döneminde ilk febril atakta fungal enfeksiyon ihtimali genelde düşüktür, genellikle uzamış nötropenin ve empirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra karşılaşılır. Mayalar; özellikle kandida türleri, mukozal yüzeylerde süperfisiyal enfeksiyona sebep olurlar; kemoterapi ilişkili mukozit, bu bariyeri parçalar ve kandida kan akımına girer. Aspergillus gibi küfler; iki haftayı geçen nötropenilerde genelde akciğerlerde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olurlar [113]. İnvaziv aspergilloz immünsüprese hastalarda mortalite ve morbiditenin majör sebeplerindendir. Özellikle uzamış ve derin nötropeni invaziv aspergilloz için yüksek risk teşkil eder. Organ ve kemik iliği nakli yapılan, steroid tedavisi alan, tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) gibi immünsüpresif tedavi alan hastalar invaziv aspergilloz için yüksek riskli olmakla beraber, son çalışmalarda AML hastalarında invaziv aspergilloz insidansı ortalama %4-7 arasında bulunmuştur [114]. Aspergillus

fumigatus invaziv aspergillusta en sık izole edilen suştur. Ardından sıklık sırasına göre; Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus terreus gelir [115].

Food and Drug Administration (FDA)'in in vitro ve in vivo çalışmalarda Aspergillus'a karşı klinik aktivitesini kabul ettiği ilaçlar; amfoterisin B deoksikolat (AmB-D) ve onun lipid formları (Amfoterisin B lipid kompleks (ABCL), lipozomal amfoterisin B (L-AmB) ve amfoterisin B koloidal süspansiyon (ABCD)); itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve kaspofungindir [116].

Temel olarak AmB-D'a bağlı nefrotoksisite; renal vasküler yapılarda vazokonstriksiyon ve/veya doğrudan renal tübüler epitel hücreler üzerinde toksik etki sebebiyle oluşmaktadır. Bu etkiler sonucunda glomerüler filtrasyonda azalma ve tübüler disfonksiyon gelişmektedir. Hipokalemi, hipomagnezemi, renal tubuler asidoz tip, diyabetes insipitusa bağlı poliüri gelişiyor. AmB-D nefrotoksisitesi nedeniyle renal replasman tedavisi gerekebilmesine rağmen ilaç kesildikten sonra böbrek yetmezliği genelde geriye dönmektedir (geri dönüşümlü hasar). Bu hasarın geri dönüşümlü olabilmesinin en önemli nedeni geri dönüşümsüz olan tübüler hücre nekrozundan farklı bir patofizyolojisi olmasıdır. Bilindiği gibi apoptozis nekroza göre fizyolojik bir hücre ölümü olup, apoptoz varlığında nekrozda oluşan inflamasyon ve doku fonksiyonlarının kaybı gelişmez.

AmB-D ilişkili renal toksisite özellikle hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında, diabetes mellitusu olanlarda, altta yatan böbrek hastalığı olanlarda renal yetmezlik ve diyalize kadar giden sonuçlar doğurabilir. Wingard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nefrotoksisite gelişen vakaların %15'inde hemodiyaliz ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada özellikle nefrotoksisite gelişen vakalarda fatalite oranlarının çok daha yüksek düzeylerde seyrettiği gösterilmiştir, hemodiyaliz ihtiyacı gelişen hastaların %60'ı kaybedilmiştir.

Diyaliz ihtiyacı gelişen vakalarda mortalite 3 kat daha yüksektir. AmB-D ilişkili azotemi beraberinde kullanılan siklosporin ve takrolimus gibi nefrotoksik ilaçlarında varlığıyla artabilir [117].

Walsh ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör bir klinik çalışmada L-AmB ve AmB-D karşılaştırılmış ve nefrotoksisite düzeylerinin %17 ve %34 olarak geliştiği

görülmüştür (4). L-AmB ve ABLC'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise nefrotoksiste düzeyleri ABLC alan hastalarda %40'ın üzerinde gelişirken L-AmB alan grupta %15'in altında gelişmiştir [118]. Dünyada bazı merkezlerde AmB-D formu tamamen terk edilip yerine lipid formülasyonlar kullanılırken yine de çoğu merkezde öncelikle AmB-D formu kullanılmakta, ancak toksik yan etkiler geliştiğinde tedavinin lipid formülasyonlarla değiştirilmektedir. AmBD formu altında nefrotoksiste gelişimi, infüzyona bağlı ciddi alerjik reaksiyonlar premedikasyona rağmen engellenemediği ve hipopotasemi geliştiğinde parenteral potasyum replasmanına rağmen potasyum düzeyleri istenen düzeylerde tutulamadığı durumlarda, lipid formülasyonlara geçilmektedir.

2.10.4. Asiklovir

Hematolojik hastalar için kemoterapi tedavileri yoğunluğu nedeniyle sıklıkla bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar yaşarlar. Spesifik olarak, herpes zoster (HZ) yeniden aktivasyonu, post-herpetik nevraljiye, yaşam kalitesinin düşmesine ve hatta kemoterapinin kesilmesine neden olabilir [119].

Richelsen R ve ark. çalışmasında asiklovire bağlı, geri dönüşümlü nefrotoksiste hastaların %5,1-10,5'inde gözlenmiştir [120]. Dubrovsky L ve ark. yaptığı bir başka çalışmada asiklovire ABH hastaların %18-21'inde geliştiği bildirilmiştir [121].

Herpes simpleks virüs (HSV) ve varisella zoster tedavisinde kullanılan bir ajan olan asiklovir genellikle iyi tolere edilir. Fakat yüksek dozlarda (>1500 mg/m² /gün) nefrotoksiktir [122]. Asiklovir kullanan hastaların %12-48'inde geri dönüşümlü olarak oligürik ve non-oligürik ABH geliştiği gösterilmiştir. Obstrüktif nefropati (renal tübüllerde ilaç kristalizasyonu) ve tubulointerstisyel nefrit (hipersensitif reaksiyon) ABH'dan sorumlu patojenik mekanizmalardır. Böbrekte asiklovir kristallerinin çökmesine bağlı intrarenal obstrüktif nefropatinin renal yetmezliğe neden olduğu düşünülmektedir. Yetersiz hidrasyon, yüksek dozda bolus enjeksiyon ve yüksek plazma ilaç seviyeleri nefrotoksisteyi tetikleyen faktörlerdir [123, 124].

Asiklovirin üriner sistemden eliminasyonu glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile olmaktadır. Asiklovirinin plazmadan hızla temizlenmesi tübüler

lümende yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağlar. İlacın değişmeden renal yolla atılımı asiklovir eliminasyonunun yaklaşık %62-91'ini oluşturur. Asiklovirinin bolus şeklinde hızla uygulanması (500 mg/m²), ilacın kristal şeklinde intratübüler çökmesine neden olur. İdrar analizinde sıklıkla hematüri ve piyüri görülmektedir. Kristallerin tübüller lümende çökmesi intrarenal nefron obstrüksiyonuna neden olur. Kristallerin intraparakimal çökmesi renal venöz sistemde dolayısıyla kan akımında sorunlara neden olur. Bu iki olay ABH'den sorumlu tutulmaktadır. Asiklovir ilişkili kristal çökmelerine bağlı ABH oranı %12-48 arasındadır. Çoğu hastada ilaç kesildikten ve yeterli sıvı verildikten sonra böbrek fonksiyonları geri döner [125].



3. YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışma Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamaya göre Akut Lösemi tanısı almış İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi 2016- 2017 ve 2018 yıllarında Hematoloji servisine yatan ve kemoterapi alan hastaların dosyaları ve elektronik ortamda bilgileri (laboratuvar, görüntüleme sonuçları, konsültasyon notları, ilaç raporları ve epikrizleri) incelenerek yapıldı. Çalışma grubuna daha önce üre ve kreatinin değerleri normal olan ve serviste aldığı nefrotoksik kemoterapi, antibiyotik, antiviral ilaç, gelişen klinik tabloya bağlı KDİGO sınıflamasına göre değerlendirilip ABH gelişen hastalar dahil edildi.

Daha önce akut böbrek hasarı tanısı alan, kronik böbrek hasarı (KBH) tanısı olan, laboratuvarı ve görüntüleme metoduyla (üriner ultrasonografide böbrek boyutu gibi...) KBH'la uyumlu olan, hemodiyaliz veya diyaliz çeşitlerinden birini alan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Yine akut lösemi tanısı alıp ABH gelişen hastalarda servise yatış anında (bazal), ABH geliştiği zaman ve çıkış kan kreatinin, üre ve glomeruler filtrasyon hızı (GFH) değerleri; ABH akıbetinin ne olduğu; 3 (üç) aylık yaşam ve ölüm bilgileri; yaş, cinsiyet farkı, akut lösemi alt grup tanıları, aldığı tedavi (kemoterapi, antibiyotik, antiviral) farkı, ilaç kombinasyonları, gelişen klinik durum (sepsis, tümör lizis sendromu, prerenal ABH) varlığı hastanenin elektronik veritabanı incelenerek kaydedildi.

ABH tanımı için Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış (derecelendirilmemiş) ya da son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre $\geq 1,5$ kat artış (derecelendirilmemiş) anlamlı kabul edildi. KDIGO sınıflamasına göre ABH tanımı önerilen idrar miktarı ile ilişkili kriter (idrar çıkışının 6 saat boyunca 0,5 mL/kg'den az olması), elektronik veri tabanında değerlendirilemediğinden dikkate alınmadı.

ABH gelişimini değerlendirebilmek için serviste yatışı boyunca düzenli olarak kreatinin düzeyi ölçülmüş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma retrospektif çalışmasıdır. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. (Karar No: 2226 Onay tarihi:20/03/2020).

3.2. İstatistiksel yöntem

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için dağılıma bağlı olarak *ortalama* $\pm$ *standart sapma* ve *medyan ile minimum-maksimum* olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik testi *Kolmogorov Smirnov* ve *Shapiro-Wilk* testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda ise *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda *Kruskall Wallis H* testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Aynı bireylerden alınan ikiden fazla ölçüm değerleri arasındaki değişimlerin incelenmesinde, sayısal değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda *Friedman test* kullanıldı ve ölçümler arası ikili karşılaştırmalar ise *Durbin-Conover test* ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler ve figürler Microsoft Office Excel, “Jamovi project (2020), Jamovi (Version 1.2.24) [Computer Software] (Retrieved from <https://www.jamovi.org>) ve JASP (Version 0.13.1) (Retrieved from <https://jasp-stats.org>) programı ile yapılmış olup ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-value) olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

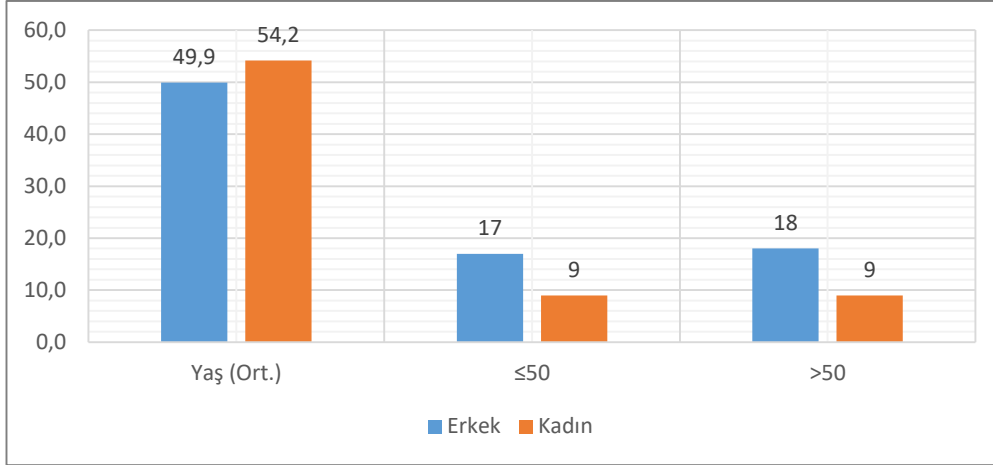
Çalışmamıza izlemleri esnasında akut böbrek hasarı gelişen toplam 53 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i erkek (%66) ve 18'i kadın (%34); 50 yaş üzerinde 27 (%50,9), 50 yaş ve altında ise 26 olgu (%49,1); hastaların 21'i (%39,6) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 32'si (%60,4) ise akut miyeloid lösemi tanılı idi. Akut Böbrek Hasarı (ABH) KDIGO kılavuzu şiddet evrelerine göre evrelendirildi. Buna göre toplamda 24 hasta (%45,3) evre 1, 19 hasta (%35,8) evre 2 ve 10 hasta (%18,9) evre 3 ABH olduğu saptandı. Bu hastaların 43'ünde (%81,1) böbrek hasarı düzelirken 10 (%18,9) hastada ise böbrekte oluşan hasar devam etti. Hasta sağ kalımına baktığımızda; ilk üç ayda 10 hastanın (%18,9) öldüğü ve 43 hastanın (%81,1) ise sağ kaldığı görüldü

Ortalama yaşın $51,4 \pm 18,3$ yıl olduğu hasta grubunda olguların 35'i erkek (%66), 18'i ise kadın (%34) idi. Elli yaş üzerinde 27 (%50,9), elli yaş ve altında ise 26 (%49,1) hasta vardı ve oranları ise neredeyse birbirine eşit durumdaydı (**tablo-16**). **Şekil-2'**de tüm hasta grubunda kadın erkek yaş ortalamaları ve 50 yaş üstü ve altı hasta sayılarının gösterildiği sütun grafikleri izlenmektedir.

Tablo 16. Tüm hasta popülasyonunun yaş ortalaması, cinsiyet ve 50 yaş altı ve üstü yaş dağılımı

Yaş	51,4 ± 18,3
Cinsiyet	
Erkek	35 (66,0)
Kadın	18 (34,0)
Yaş	
≤50	26 (49,1)
>50	27 (50,9)

Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenlerde ortalama standart ± sapma, kategorik değişkenlerde ise sayı (%) şeklinde verildi.



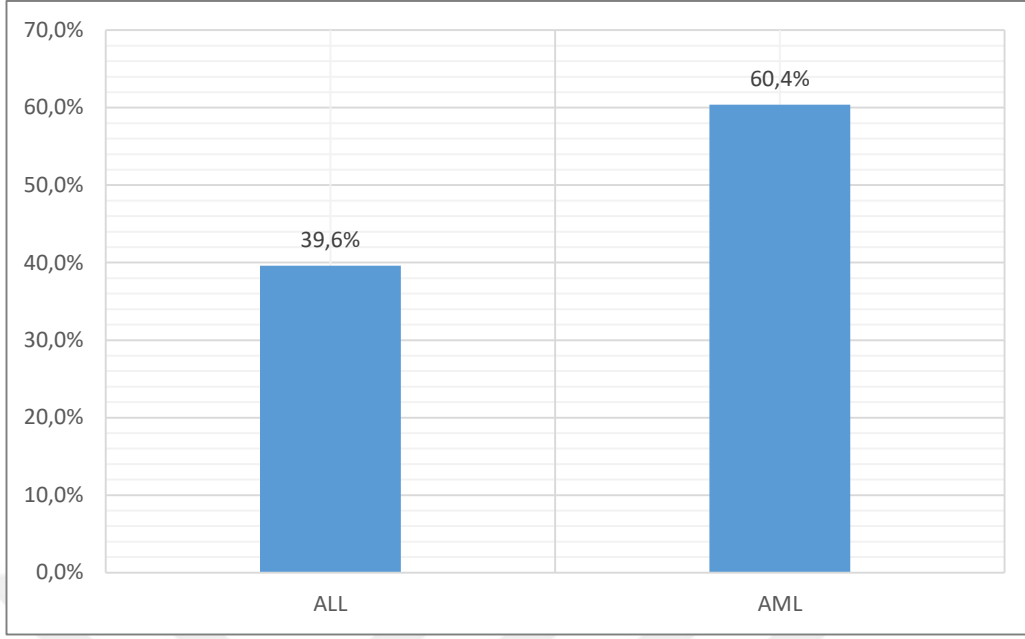
Şekil 2. Tüm hasta grubunda kadın erkek yaş ortalamaları ve 50 yaş üstü ve altı hasta sayıları

Tablo 17’de hastaların 21’i (%39,6) akut lenfoblastik lösemi (ALL), 32’si (%60,4) ise akut miyeloid lösemi hastasıydı. Akut Böbrek Hasarı (ABH) KDIGO kılavuzu şiddet evrelerine göre evrelendirildi. Buna göre toplamda 24 hasta (%45,3) evre 1, 19 hasta (%35,8) evre 2 ve 10 hasta (%18,9) evre 3 ABH geliştirdi. Bu hastaların 43’ünde (%81,1) böbrek hasarı düzelirken 10 (%18,9) hastada ise böbrekte oluşan hasar devam etti. Hasta sağ kalımına baktığımızda; ilk üç ayda 10 hastanın (%18,9) öldüğü ve 43 hastanın (%81,1) ise sağ kaldığı görüldü (**tablo-17**). **Şekil-3’de** Hasta grubundaki ALL ve AML oranları, **şekil-4’te** ABH’sı düzelme gösterenler ile hasarın devam ettiği hasta oranları, **şekil-5’te** KDIGO ABH evrelemesine göre ABH evrelerinin görülme sıklıkları ve **şekil-6’da** ilk 3 ayda ölen ve yaşayan hasta oranları sütun grafikleri ile gösterilmiştir.

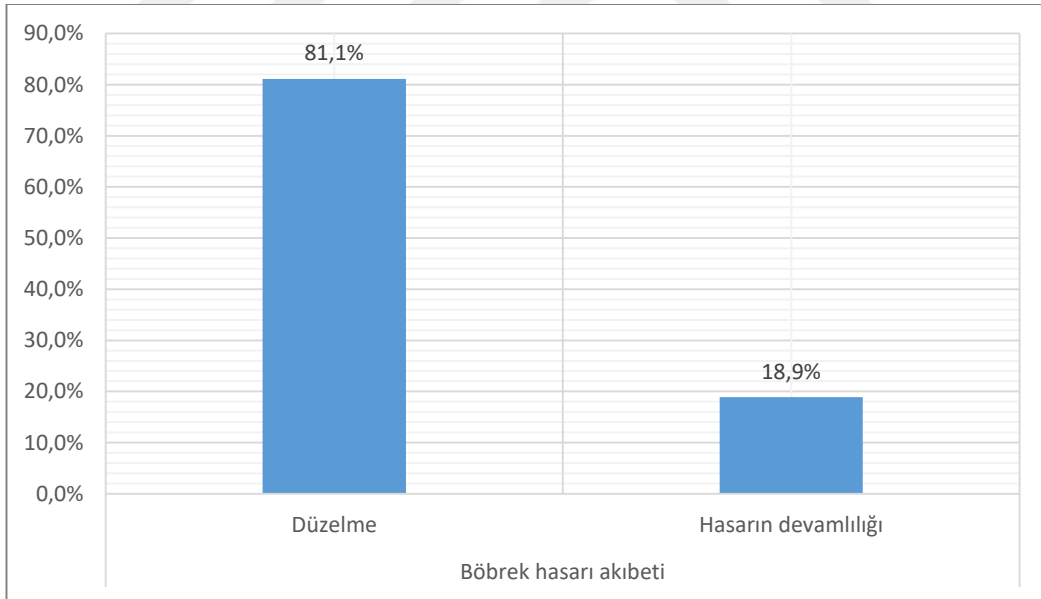
Tablo 17. Çalışmaya dahil edilen hastaların ALL ve AML dağılımı, KDIGO ABH şiddet evrelemesine göre ABH şiddetleri ve böbrek hasarının akıbeti

Lösemi	
ALL	21 (39,6)
AML	32 (60,4)
Böbrek hasarı akıbeti	
Düzelme	43 (81,1)
Hasarın devamlılığı	10 (18,9)
ABH (KDİGO sınıflamasına göre)	
Evre 1	24 (45,3)
Evre 2	19 (35,8)
Evre 3	10 (18,9)
İlk 3 ayda sağ kalım	
Ölen	10 (18,9)
Yaşayan	43 (81,1)

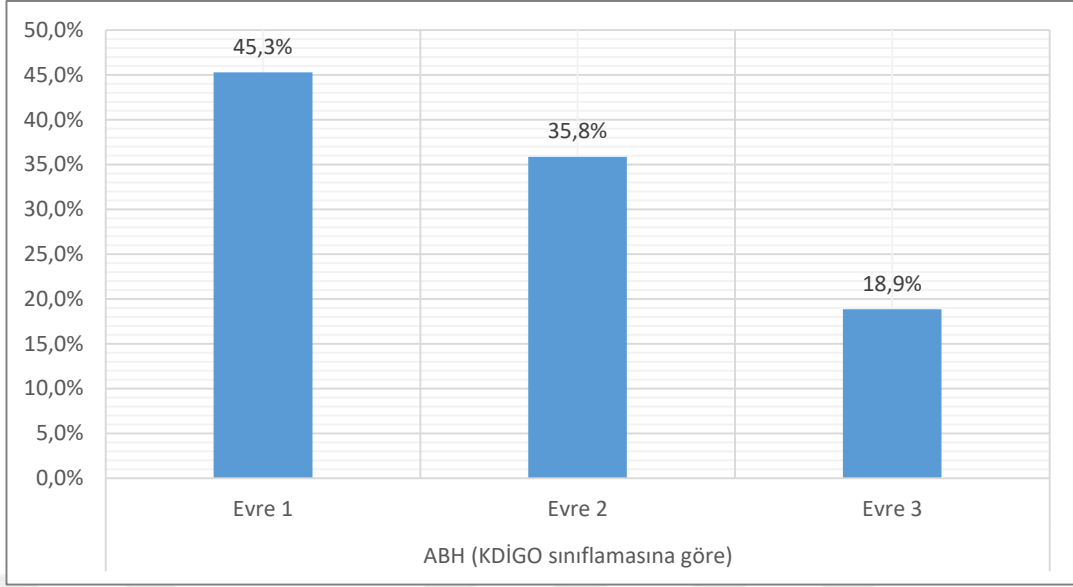
Tanımlayıcı istatistikler sayı (%) şeklinde verildi.



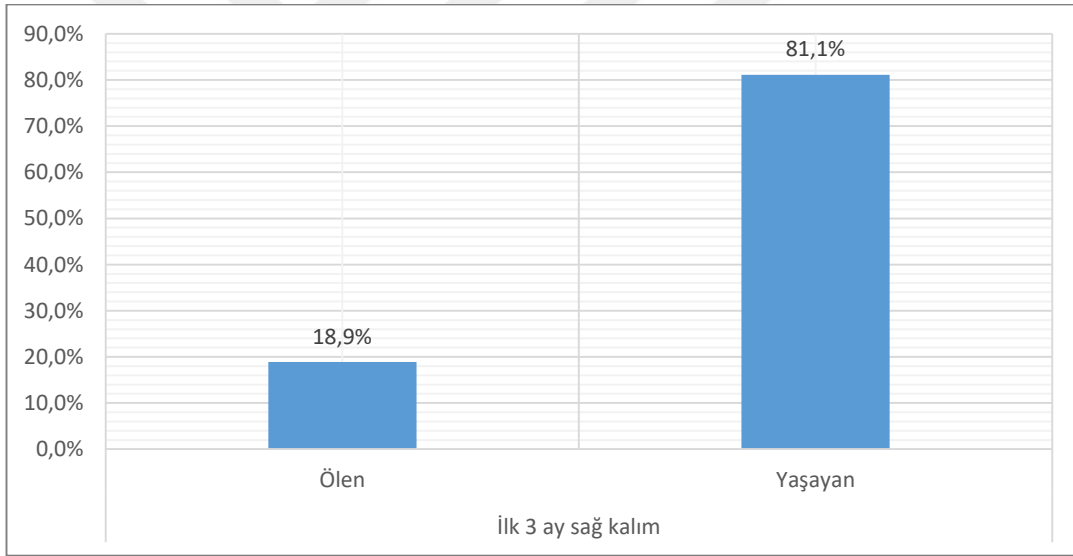
Şekil 3. Hasta grubundaki ALL ve AML oranları



Şekil 4. ABH'sı düzelme gösterenler ile hasarın devam ettiği hasta oranları



Şekil 5. KDIGO ABH evrelemesinde ABH evrelerinin görülme sıklıkları



Şekil 6. İlk 3 ayda ölen ve yaşayan hasta oranları

Tablo-18'de ABH etiyolojik etkenleri ve ABH sebebi olan ilaçlar ve kombinasyonları gösterilmiştir. Hastaların ABH nedenlerine bakıldığında en sık ABH sebebinin ilaç kullanımı olduğu izlendi. Antibiyotikler toplamda 26 hastada (%49,1) ABH gelişimine katkıda bulunmuşlardı. Bu sayı antifungal, kemoterapi ve sepsiste ise sırasıyla 17 (%32,2), 14 (%26,4) ve 16 (%30,2) idi. Tümör lizis sendromu yalnızca 2 hastada (%3,8) ABH sebebi olarak saptandı. Prerenal akut böbrek hasarı ise toplamda 9 hastada (%17) böbrek fonksiyon testlerine bozulmaya neden oluyordu.

İlaça bağlı ABH sebepleri ayrıca değerlendirildiğinde metotreksat (n=14, %26,4), vankomisin (n=18, %34), asiklovir (n=5, %9,4), kolistin (n=18, %34) ve amfoterisin B'nin (n=14, %26,4) ABH'ya neden olduğu izlendi. Bunlar arasında ABH gelişimine katkıda bulunan en sık ilaçlar ayrı ayrı vankomisin ve kolistindi. Diğer yandan vankomisin ve kolistin kombinasyonu incelendiğinde; 9 hastada (%17) vankomisin ve kolistin kullanımı bir aradayken; kolistin olmadan vankomisin kullanımında ise 9 hastada (%17) ABH geliştiği gözlemlendi.

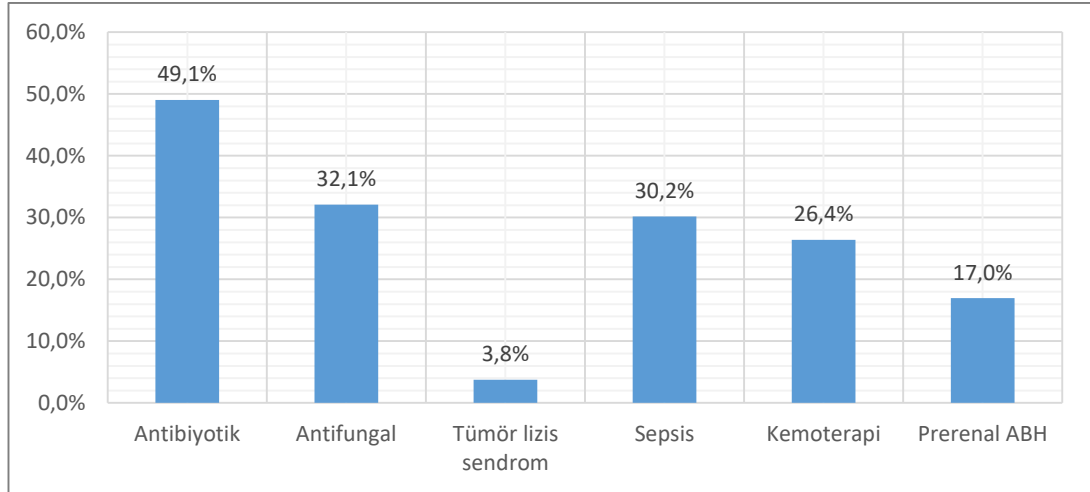
Ayrıca 14 hastada (%26,4) kullanılan amfoterisin B izlemekteydi. Diğer yandan amfoterisin B kullanan hastaların 8'inde (%15,1) kolistin kullanılıyor olmasıydı ve ayrıca 8 (%11,3) hasta kolistin olmadan amfoterisin B kullanıyorken, 5 hasta (%9,4) ise vankomisin ve amfoterisin B olmadan kolistin kullanmaktaydı.

Sepsis ve kolistin kombinasyonuna bakıldığında, 9 hastada (%17) sepsis ve kolistin kullanımı bir aradayken; 9 hasta (%17) sepsis olmadan kolistin kullanıyorken ve 7 hastada (%13,2) ise kolistin kullanımı olmadan sepsis mevcut iken ABH geliştiği izlendi. **Şekil-7'de** ABH olası etiyolojik etkenlerinin sıklıklarını gösteren sütun grafiği izlenmektedir.

Tablo 18. ABH etiyolojik faktörleri ve ilaca bağlı ABH'da spesifik ilaç kullanımları

Olası ABH etiyolojik nedenler	
Antibiyotik	26 (49,1)
Antifungal	17 (32,1)
Tümör lizis sendrom	2 (3,8)
Sepsis	16 (30,2)
Kemoterapi	14 (26,4)
Prerenal ABH	9 (17)
En sık ABH yapan etiyolojik ilaç ve ilaç kombinasyonları	
Vankomisin	18 (34)
Kolistin	18 (34)
Amfoterisin B	14 (26,4)
Vankomisin + Kolistin	9 (17)
Vankomisin (Kolistin olmadan)	9 (17)
Amfoterisin B + Kolistin	8 (15,1)
Amfoterisin B (Kolistin olmadan)	6 (11,3)
Kolistin (Vankomisin ve Amfoterisin B olmadan)	5 (9,4)
Metotreksat	14 (26,4)
Asiklovir	5 (9,4)
Sepsis + Kolistin	9 (17)
Kolistin (Sepsis olmayan)	9 (17)
Sepsis (Kolistin olmayan)	7 (13,2)

Tanımlayıcı istatistikler sayı (%) şeklinde verildi.



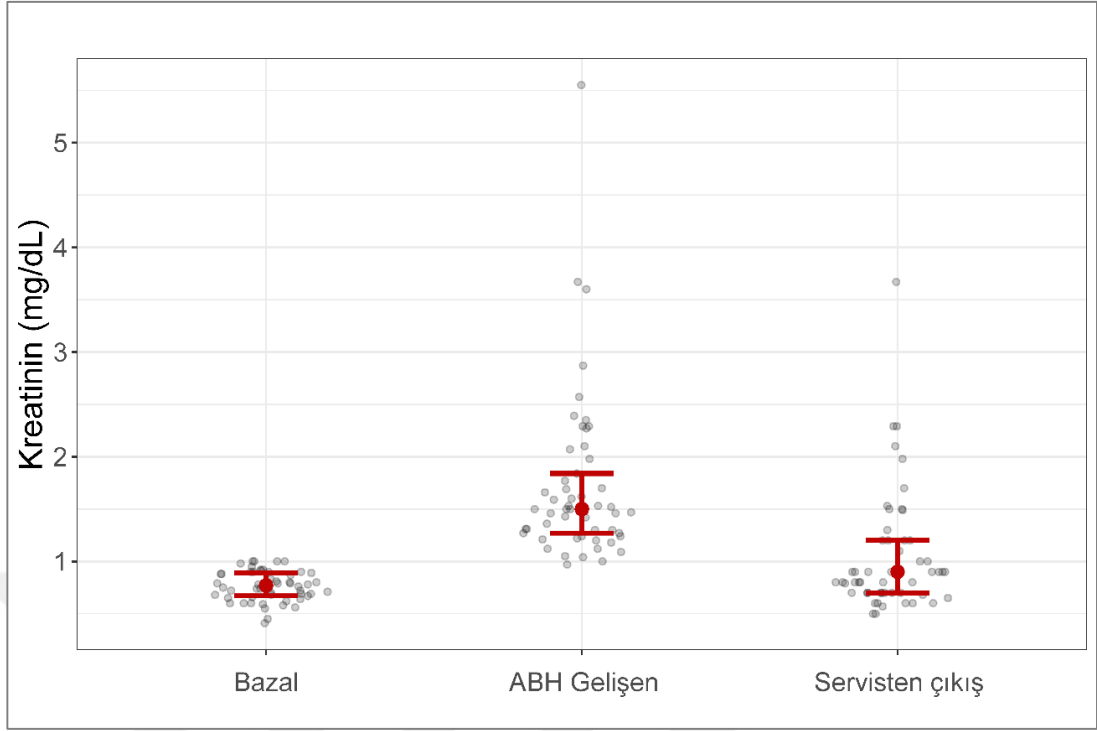
Şekil 7. ABH olası etiyolojik etkenlerinin sıklıkları

Tablo 19’da tüm hasta kohortu için ortalanca yatış süresi ortancası 6,0 [1,0 – 12,0] hafta idi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde bazalde ortalama serum kreatinin ve GFH değerleri sırasıyla $0,8 \pm 0,1$ mg/dL ve $100,4 \pm 22,0$ mL/dakika olarak saptandı; ABH geliştiği dönemde bu değerler sırasıyla $1,7 \pm 0,8$ mg/dL ve $49,1 \pm 21,4$ mL/dakika düzeylerine inmişti ve taburculuk döneminde ise bazal değere dönmemekle birlikte önemli miktarda düzeldikleri izlendi (Medyan değerler serum kreatinin için $0,9$ [0,5 – 3,7] mg/dL ve GFH için $90,0$ [11,0 – 130,0] mL/dakika) (**tablo-19**). **Şekil 8, 9 ve 10’da** serum kreatinin, üre ve GFH değerlerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri ve medyan değerleri çoklu box-plot grafiği ile gösterilmiştir.

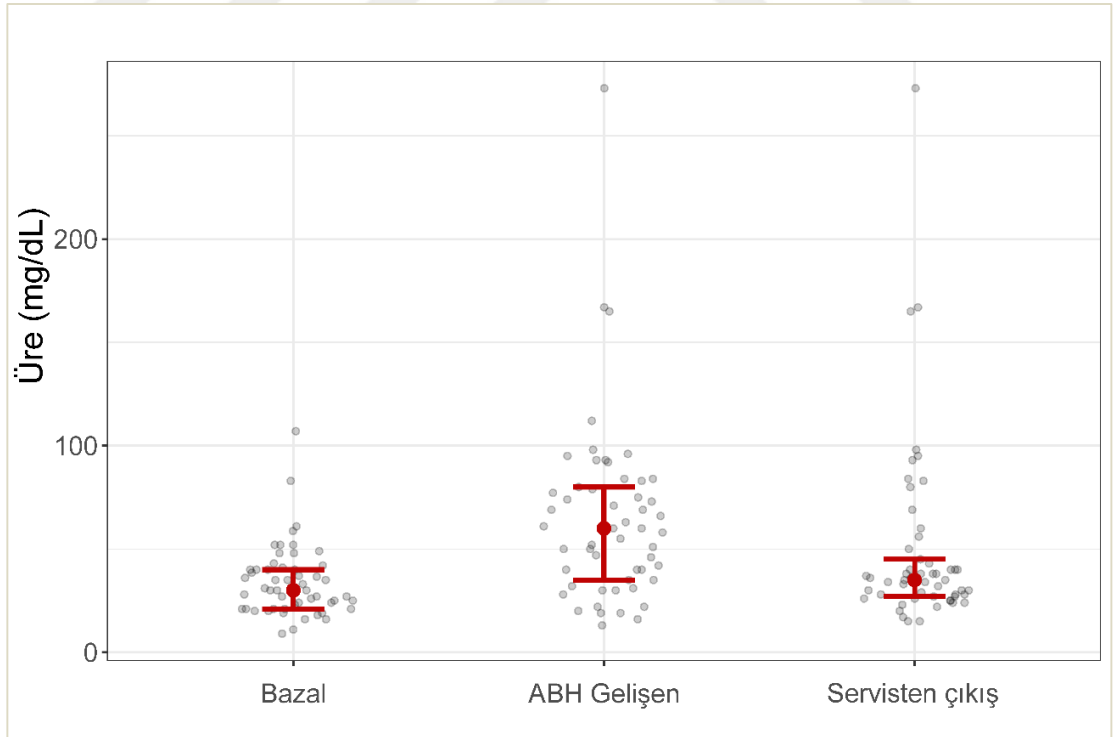
Tablo 19. Çalışmadaki tüm hastaların ilk değerlendirmede (bazal), ABH geliştiğinde ve servisten taburcu olurken bakılan üre, kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızları (GFH)

	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Medyan [minimum-maksimum]
Bazal		
Kreatinin (mg/dL)	$0,8 \pm 0,1$	$0,8$ [0,4 – 1,0]
Üre (mg/dL)	$34,2 \pm 17,3$	$30,0$ [9,0 – 107,0]
GFH (mL/dakika)	$100,4 \pm 22,0$	$103,0$ [58,0 – 149,0]
ABH gelişen		
Kreatinin (mg/dL)	$1,7 \pm 0,8$	$1,5$ [1,0 – 5,5]
Üre (mg/dL)	$64,8 \pm 43,9$	$60,0$ [13,0 – 273,0]
GFH (mL/dakika)	$49,1 \pm 21,4$	$47,0$ [11,0 – 108,0]
Servisten çıkış		
Kreatinin (mg/dL)	$1,0 \pm 0,6$	$0,9$ [0,5 – 3,7]
Üre (mg/dL)	$49,1 \pm 44,6$	$35,0$ [15,0 – 273,0]
GFH (mL/dakika)	$84,0 \pm 28,3$	$90,0$ [11,0 – 130,0]
Yatış süresi (hafta)	$5,8 \pm 3,0$	$6,0$ [1,0 – 12,0]

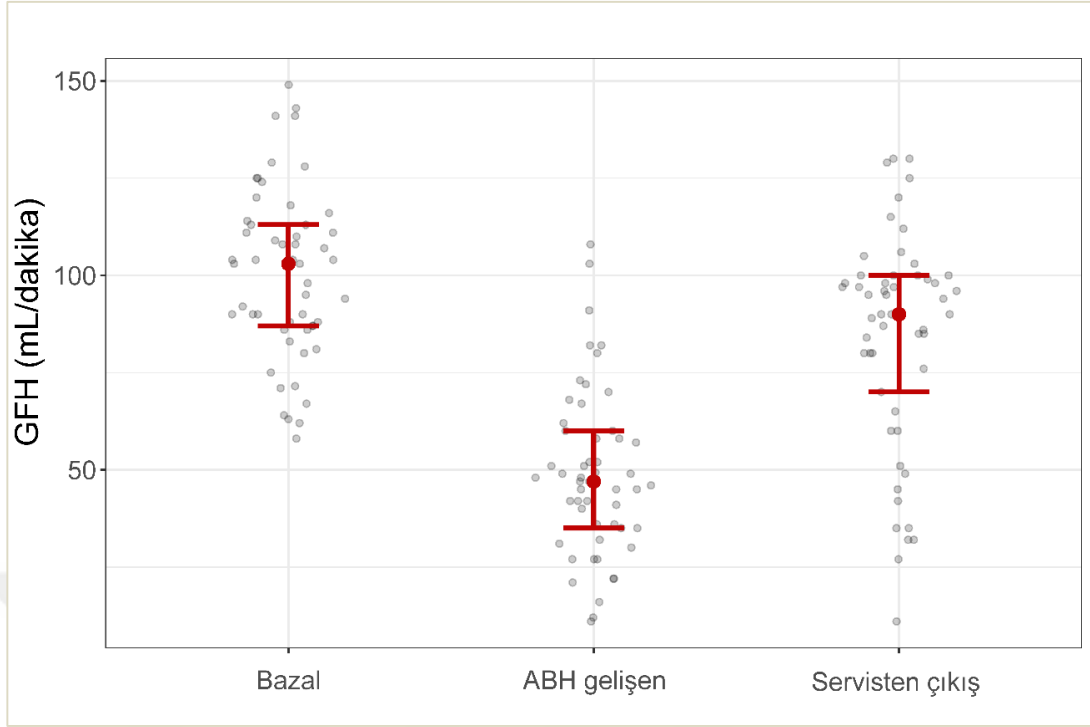
Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenlerde ortalama standart $\pm$ sapma ve medyan, minimum-maksimum, kategorik değişkenlerde ise sayı (%) şeklinde verildi.



Şekil 8. Serum kreatinin (mg/dL) değerlerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri



Şekil 9. Üre (mg/dL) değerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri



Şekil 10. GFH (mL/dakika) değerinin bazal, ABH esnasında ve hasta taburculuğu esnasındaki değişimleri

Tablo 20’de ilk üç ayda sağ kalım durumuna göre sepsis mevcudiyeti, kolistin kullanımı ve bunların kombinasyonu durumlar açısından değerlendirildi. Ölen hastalarda sepsis %70 oranında mevcutken, bu oran yaşayan hastalarda ise %20,9 idi (tablo 20; $p=0,005$). Bunun haricinde sağ kalım durumuna göre sepsis varlığı + kolistin kullanımı, yalnızca sepsis varlığı (kolistin olmadan) ve yalnızca kolistin kullanımı (sepsis olmadan) oranları arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildi (tablo 20; sırasıyla $p=0,053$, $p=0,999$ ve $p=0,323$).

Tablo 20. Ölen ve yaşayan hastalarda sepsis ve kolistin kullanımı ile kombine durumların sıklığının karşılaştırılması

	Sağ kalım		<i>p-değeri*</i>
	Ölen (n=10)	Yaşayan (n=43)	
Sepsis (n=16)	7 (70)	9 (20,9)	0,005
Sepsis + Kolistin (n=9)	4 (40)	5 (11,6)	0,053
Kolistin (Sepsis olmadan) (n=9)	2 (20)	7 (16,3)	0,999
Sepsis (Kolistin olmadan) (n=7)	0 (0)	7 (16,3)	0,323

Kalın olarak belirtilen *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*Fisher's Exact Test kullanıldı.

Tablo 21’de AML ve ALL hasta grupları 50 yaş üzeri ve 50 yaş ve altı hasta oranlarına göre değerlendirildiğinde AML grubunda 50 yaş üzeri hasta oranı (%65,6), ALL grubuna (%28,6) göre; diğer yandan ALL grubunda 50 yaş ve altı hasta oranı (%71,4), AML grubuna (%34,4) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (tablo 21; $p=0,008$).

Yine lösemi grupları bakımından ABH hasarının akıbetine bakıldığında oranlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 21; $p=0,282$); ancak hastaların büyük kısmında ABH düzelmesi olduğu görüldü (AML grubunda %90,5 iken ALL grubunda ise %75).

AML ve ALL grupları bakımından KDIGO ABH evreleri oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (tablo 21; $p=0,295$); yani hafif ya da ağır ABH bir lösemi grubunda diğerinden anlamlı derecede daha fazla değildi. Buna karşın AML ve ALL gruplarına göre bazı ABH etiyolojilerinin (sepsis ve kemoterapi) sıklık oranları arasında istatistiksel olarak bazı anlamlı farklılıklar olduğunu saptadık (tablo 21; sırasıyla $p=0,008$ ve $p<0,001$). Buna göre sepsise bağlı ABH, AML grubunda (%43,8) anlamlı derecede daha sık iken kemoterapiye bağlı ABH ALL grubunda (%57,1) ise daha sık izlendi.

Diğer yandan ALL ve AML grubuna göre ABH etiyolojisi olan antibiyotik, antifungal ilaç ilişkili ABH ve tümör lizis sendrom ve prerenal ABH oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (tablo 21; her biri için $p>0,05$).

AML ve ALL grupları bakımından kolistin (Vankomisin ve Amfoterisin B olmadan) tek başına kullanıldığında ya da ayrı ayrı amfoterisin B ya da vankomisin ile kombine edildiğinde; vankomisin (kolistin olmadan) ve amfoterisin B (kolistin olmadan) oranları arasında (ABH gelişimi açısından) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını saptandı (tablo 21; her biri için $p>0,05$).

ALL ve AML grupları bakımında sağ kalım oranları mukayese edildiğinde; ilk 3 aydaki sağ kalımların gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği izlendi (tablo 21; $p=0,282$); ancak ALL grubunda ilk 3 ay sonunda hastaların %90,5’i hayatta iken bu oran AML grubunda %75’te kaldı.

Şekil-11’de AML ve ALL gruplarında 50 yaş altı ve üstü hasta oranları, **şekil-12’de** ALL ve AML grubunda ABH’sı düzelen ve hasarın devam ettiği hasta oranları, **şekil-13’te** ALL ve AML grubunda KDIGO evrelerine göre hasta oranları, **şekil-14’te**

ALL ve AML grubunda ABH etiyolojik faktörlerinin oranlarının karşılaştırması ve **şekil-15'te** AML ve ALL grubunda ölen ve yaşayan hastaların oranları sütun grafikleri şeklinde gösterilmektedir.

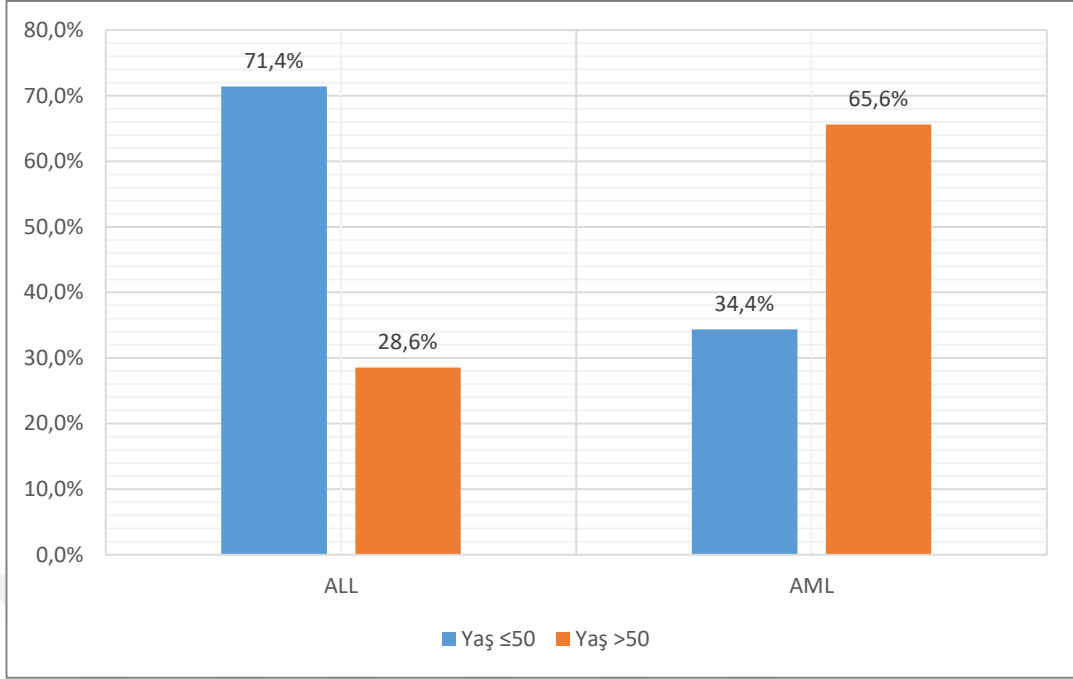
Tablo 21. ALL ve AML gruplarına göre yaş, böbrek hasarı akıbeti, KDIGO ABH evreleri, ABH etiyolojisi, en sık ABH yapan etiyolojik ilaç ve ilaç kombinasyonları ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması

	ALL (n=21)	AML (n=32)	P- değeri
Yaş			
≤50	15 (71,4)	11 (34,4)	0,008*
>50	6 (28,6)	21 (65,6)	
Böbrek hasarı akıbeti			
Düzelme	19 (90,5)	24 (75)	0,282**
Hasarın devamlılığı	2 (9,5)	8 (25)	
ABH (KDIGO sınıflamasına göre)			
Evre 1	7 (33,3)	17 (53,1)	0,295*
Evre 2	10 (47,6)	9 (28,1)	
Evre 3	4 (19)	6 (18,8)	
ABH etiyolojisi			
Antibiyotik	8 (38,1)	18 (56,3)	0,196*
Antifungal	9 (42,9)	8 (25)	0,173*
Tümör lizis sendrom	2 (9,5)	0 (0)	0,152**
Sepsis	2 (9,5)	14 (43,8)	0,008*
Kemoterapi (n=14)	12 (57,1)	2 (6,3)	<0,001*
Prerenal ABH	2 (9,5)	7 (21,9)	0,291**
En sık ABH yapan etiyolojik ilaç ve ilaç kombinasyonları			
Vankomisin + Kolistin	4 (19)	5 (15,6)	0,999**
Vankomisin (Kolistin olmadan)	3 (14,3)	6 (18,8)	0,999**
Amfoterisin B + Kolistin	2 (9,5)	6 (18,8)	0,455**
Amfoterisin B (Kolistin olmadan)	4 (19)	2 (6,3)	0,200**
Kolistin (Vankomisin ve Amfoterisin B olmadan)	1 (4,8)	4 (12,5)	0,637**
Metotreksat (n=14)	12 (57,1)	2 (6,3)	<0,001*
Asiklovir	1 (4,8)	4 (12,5)	0,637**
İlk 3 ay sağ kalım			
Ölen	2 (9,5)	8 (25)	0,282**
Yaşayan	19 (90,5)	24 (75)	

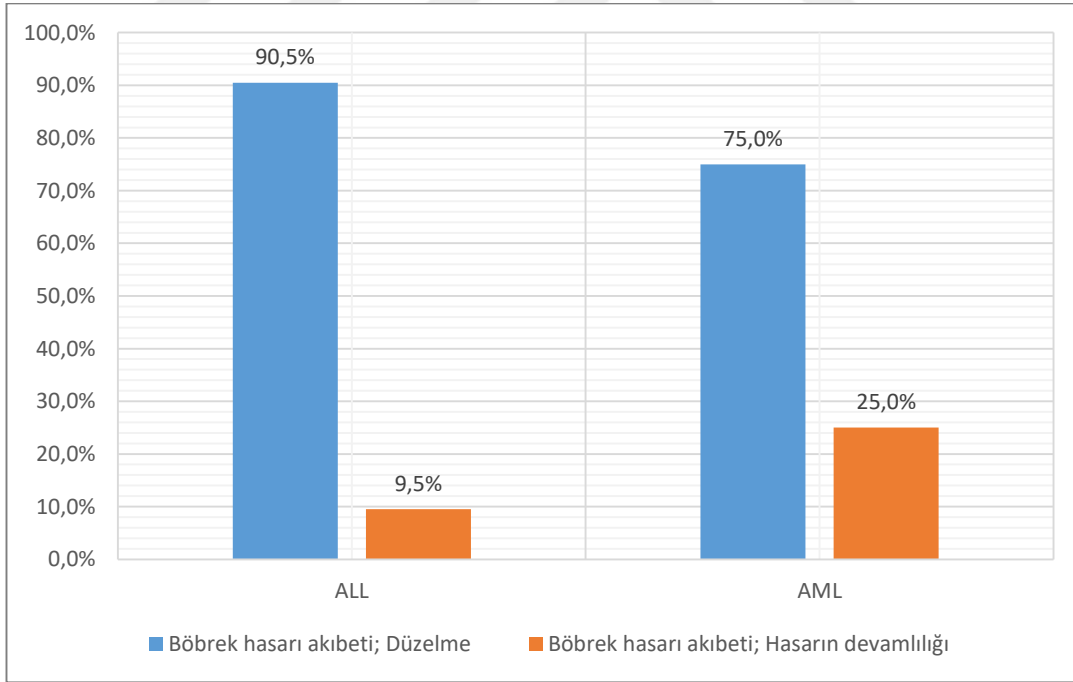
Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*. Pearson Chi-Square test kullanıldı.

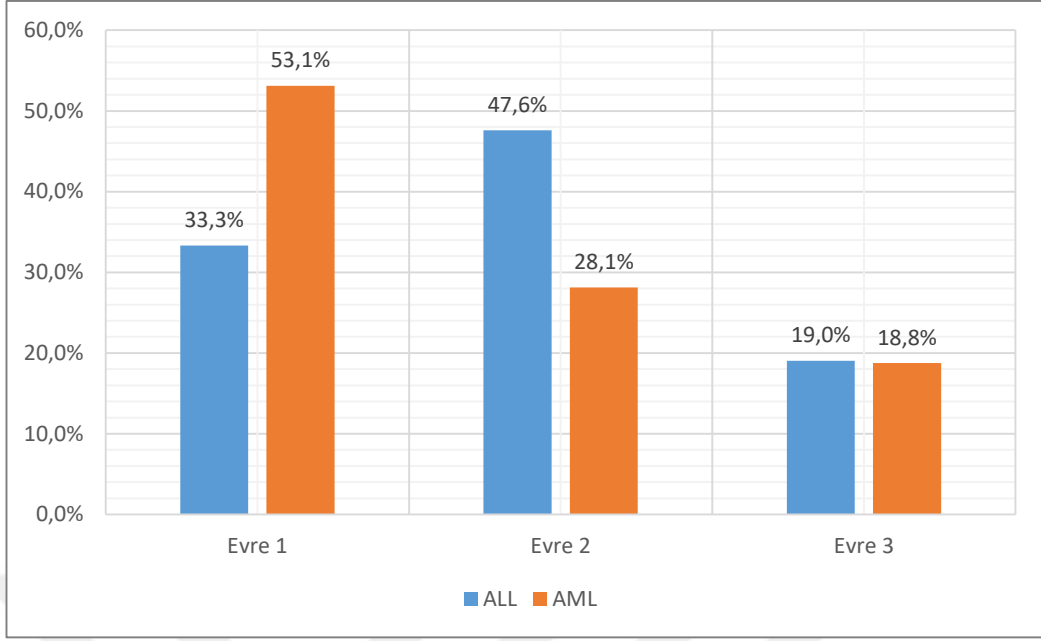
**. Fisher's Exact Test kullanıldı.



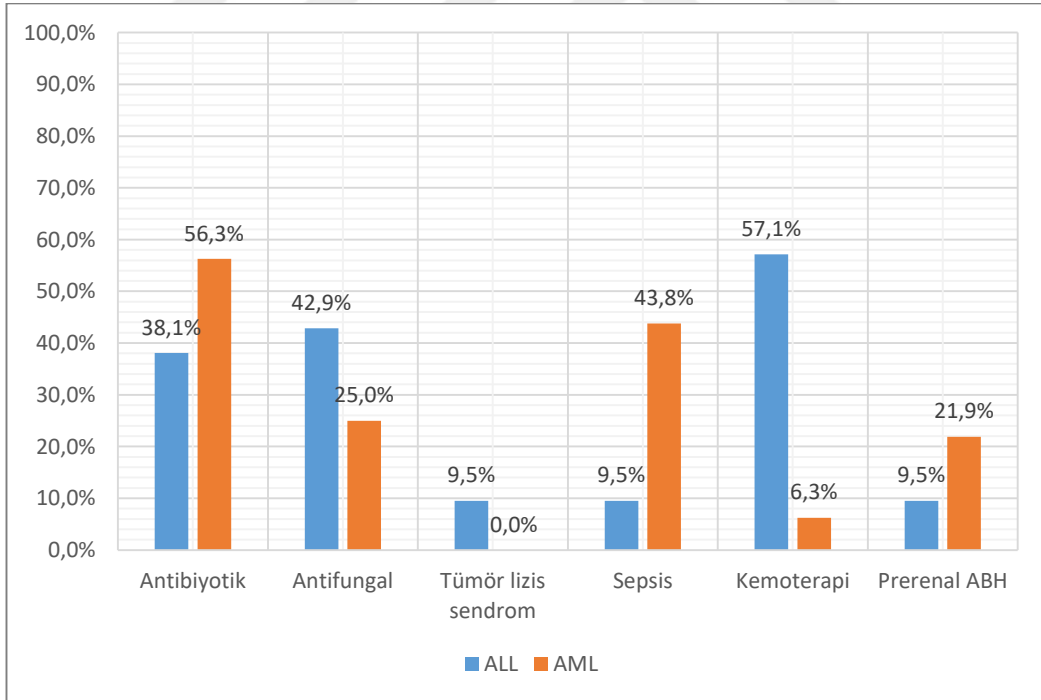
Şekil 11. AML ve ALL gruplarında 50 yaş altı ve üstü hasta oranları



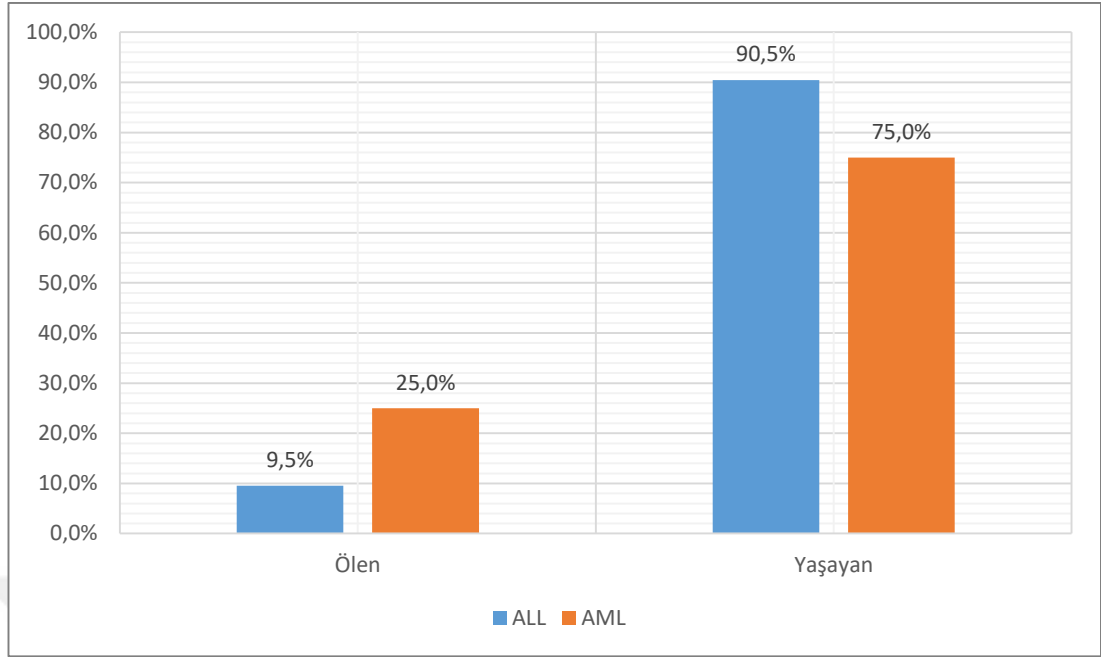
Şekil 12. ALL ve AML grubunda ABH'sı düzelen ve hasarın devam ettiği hasta oranları



Şekil 13. ALL ve AML grubunda KDIGO evrelerine göre hasta oranları



Şekil 14. ALL ve AML grubunda ABH etiyojik faktörlerinin oranları



Şekil 15. AML ve ALL grubunda ölen ve yaşayan hastaların oranları

Tablo 22’de tüm hasta popülasyonu, yaşın ABH gelişiminde ne tür bir etki yarattığını anlayabilmek açısından 50 yaş altı ve 50 yaş üstü gruplara ayrılarak değerlendirildi. Buna göre 50 yaş altında 26 (%49,1), üstünde ise 27 (%50,9) hasta mevcuttu. Yaş gruplarına göre akut böbrek hasarının iyileşmesi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (tablo 22; $p=0,728$); ancak her iki grupta da hastaların çoğunda ($>75\%$) ABH düzelme gösterdi. Aynı şekilde yaş gruplarına göre KDIGO ABH sıklık oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi (tablo 22; $p=0,652$).

Yine yaş grupları bakımından ABH etiyolojik faktörlerinin (antibiyotik, antifungal, tümör lizis sendrom, sepsis ve prerenal ABH) sıklık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 22; her biri için $p>0,05$). Ancak yaş gruplarına göre ABH gelişim nedeni kemoterapi oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı (tablo 22; $p=0,001$); buna göre 50 yaş ve altında ABH gelişim nedeni kemoterapi oranı (%46,2), 50 yaş üstüne (%7,4) göre anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Yaş gruplarına göre Metotreksat sonucu ortaya çıkan nefrotoksik ABH sıklık oranları arasında istatistiksel olarak fark olduğu tespit edildi (tablo 22; $p=0,001$); buna göre 50 yaş ve altında ABH gelişim nedeni metotreksat oranı (%46,2), 50 yaş üstüne

(%7,4) göre anlamlı düzeyde daha yüksekti. Diğer yandan vankomisin ve kolistin, vankomisin (kolistin olmadan), amfoterisin B ve kolisin, amfoterisin B (kolistin olmadan), kolistin (vankomisin ve amfoterisin B olmadan) ve asiklovir gibi nefrotoksik ilaçlarla kombinasyonu sonucunda ortaya çıkan nefrotoksik ABH sıklık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (tablo 22; her biri için $p>0,05$).

Yaş grupları bakımından ilk 3 aydaki sağ kalım oranları arasındaki farklılıklara baktığımızda istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 22; $p=0,728$). İlk 3 ayda sağ kalım oranı >50 yaş grubunda %77,8, ≤ 50 yaş grubunda ise %84,6 idi.

Tablo 22. Yaş gruplarına göre böbrek hasarı akıbeti, KDIGO evreleri, ABH etiyojisi, en sık ABH yapan etiyojistik ilaç ve ilaç kombinasyonları ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması.

	Yaş		P-değeri
	≤ 50 (n=26)	>50 (n=27)	
Böbrek hasarı akıbeti			
Düzelme	22 (84,6)	21 (77,8)	0,728**
Hasarın devamlılığı	4 (15,4)	6 (22,2)	
ABH (KDIGO sınıflamasına göre)			
Evre 1	12 (46,2)	12 (44,4)	0,652*
Evre 2	8 (30,8)	11 (40,7)	
Evre 3	6 (23,1)	4 (14,8)	
ABH etiyojisi			
Antibiyotik	14 (53,8)	12 (44,4)	0,494*
Antifungal	9 (34,6)	8 (29,6)	0,697*
Tümör lizis sendrom	2 (7,7)	0 (0)	0,236**
Sepsis	5 (19,2)	11 (40,7)	0,088*
Kemoterapi (n=14)	12 (46,2)	2 (7,4)	0,001*
Prerenal ABH	2 (7,7)	7 (25,9)	0,142**
En sık ABH yapan etiyojistik ilaç ve ilaç kombinasyonları			
Vankomisin + Kolistin	5 (19,2)	4 (14,8)	0,728**
Vankomisin (Kolistin olmadan)	4 (15,4)	5 (18,5)	0,999**
Amfoterisin B + Kolistin	4 (15,4)	4 (14,8)	0,999**
Amfoterisin B (Kolistin olmadan)	2 (7,7)	4 (14,8)	0,669**
Kolistin (Vankomisin ve Amfoterisin B olmadan)	3 (11,5)	2 (7,4)	0,669**
Metotreksat	12 (46,2)	2 (7,4)	0,001*
Asiklovir	2 (7,7)	3 (11,1)	0,999**
İlk 3 ay sağ kalım			
Ölen	4 (15,4)	6 (22,2)	0,728**
Yaşayan	22 (84,6)	21 (77,8)	

Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*. Pearson Chi-Square test kullanıldı.

**. Fisher's Exact Test kullanıldı.

Tablo 23'te KDIGO ABH evrelemesi esas alınarak ABH şiddetine göre hasta özelliklerinin nasıl değiştiğini de incelendi. Buna göre evre 1'de 24 (%45,3), evre 2'de 19 (%35,8) ve evre 3'te 10 (%18,9) hasta mevcuttu. KDIGO ABH evrelemesi bakımından ABH etiyolojileri açısından tümör lizis sendromu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu izlendi (tablo 23; $p=0,035$); Buna göre tümör lizis sendromu yalnızca evre 3 ABH olan hastalarda mevcuttu. Kolistin tek başına ve diğer nefrotoksik ajanlarla kombine kullanımına ve diğer ilaç gruplarının ABH yaratma sıklığına baktığımızda her üç grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı farklılığın olmadığı saptandı (tablo 23; her biri için $p>0,05$). Buna ek olarak KDIGO ABH evrelemesi bakımından böbrek hasarı akıbeti oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da (tablo 23; $p=0,226$) ilginç şekilde şiddetli ABH'lar (evre 3), en az hafif olanlar kadar düzelme göstermekteydi.

Tablo 23. KDIGO evrelerine göre ABH etiyolojisi, en sık ABH yapan etiyolojik ilaç ve ilaç kombinasyonları ve böbrek hasarı akıbeti oranlarının karşılaştırılması

	ABH (KDIGO sınıflamasına göre)			<i>p-değeri</i>
	Evre 1 (n=24)	Evre 2 (n=19)	Evre 3 (n=10)	
ABH etiyolojisi				
Antibiyotik	9 (37,5)	12 (63,2)	5 (50)	0,247*
Antifungal	4 (16,7)	9 (47,4)	4 (40)	0,084*
Tümör lizis sendrom	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0,035**
Sepsis	7 (29,2)	5 (26,3)	4 (40)	0,739*
Kemoterapi	7 (29,2)	4 (21,1)	3 (30)	0,802*
Prerenal ABH	5 (20,8)	3 (15,8)	1 (10)	0,897**
En sık ABH yapan etiyolojik ilaç ve ilaç kombinasyonları				
Vankomisin + Kolistin	3 (12,5)	6 (31,6)	0 (0)	0,071**
Vankomisin (Kolistin olmadan)	3 (12,5)	3 (15,8)	3 (30)	0,556**
Amfoterisin B + Kolistin	1 (4,2)	5 (26,3)	2 (20)	0,103**
Amfoterisin B (Kolistin olmadan)	3 (12,5)	2 (10,5)	1 (10)	0,999**
Kolistin (Vankomisin ve Amfoterisin B olmadan)	3 (12,5)	1 (5,3)	1 (10)	0,837**
Metotreksat	7 (29,2)	4 (21,1)	3 (30)	0,802*
Asiklovir	4 (16,7)	1 (5,3)	0 (0)	0,326**
Böbrek hasarı akıbeti				
Düzelme	21 (87,5)	16 (84,2)	6 (60)	0,226**
Hasarın devamlılığı	3 (12,5)	3 (15,8)	4 (40)	

Kalın olarak belirtilen *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*. Pearson Chi-Square test kullanıldı.

**. Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Tablo 24'te bazal serum kreatinin değeri KDIGO evre 2 (ortanca değer 0,7 mg/dL) ve evre 3 (ortanca değer 0,7 mg/dL) ABH geliştiren hastalarda evre 1 (ortanca değer 0,8 mg/dL) ABH geliştirenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (tablo 24; $p=0,049$). Hastaların ABH gelişen dönemde serum kreatinin

düzeyleri esas alındığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde en yüksek değerin evre 3 (ortanca değer 2,5 mg/dL) ABH geliştiren hastalarda olduğu saptandı; evre 2 ABH hastalarının serum kreatinin değeri de (ortanca değer 1,5 mg/dL), evre 1 (ortanca değer 1,3 mg/dL) ABH geliştiren hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (tablo 24; $p<0,001$). Ancak KDIGO ABH evrelemesi bakımından servisten çıkış zamanındaki serum kreatinin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tablo 24; $p=0,479$). KDIGO ABH evrelemesine göre bazalde, ABH geliştiği dönemde ve hastaneden taburculuk esnasındaki GFH ortancaları karşılaştırıldığında; yalnızca ABH esnasındaki GFH ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (tablo 24; $p<0,001$). Buna göre ABH esnasında hesaplanan GFH değeri evre 3 (GFH ortanca değeri 22 mL/dakika) ABH hastalarında diğer iki gruba kıyasla (evre-1 için GFH ortanca değer 59 mL/dakika, evre-2 için GFH ortanca değer 47 mL/dakika) anlamlı derecede daha düşüktü. Diğer yandan KDIGO ABH evrelemesi bakımından yatış süresi ve sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna varıldı (tablo 24; sırasıyla $p=0,205$ ve $p=0,220$).

Tablo 24. KDİGO evrelerine göre Kreatinin, üre, GFH, GFR, yatış süresi ortancalarının ve sağ kalım oranlarının karşılaştırılması

	ABH (KDIGO sınıflamasına göre)			P-değeri
	Evre 1 (n=24)	Evre 2 (n=19)	Evre 3 (n=10)	
Kreatinin				
Bazal	0,8 [0,6 – 1]	0,7 [0,5 – 1]	0,7 [0,4 – 0,9]	0,049*
ABH gelişen	1,3 [1 – 2]	1,5 [1 – 2,4]	2,5 [1,5 – 5,6]	<0,001*
Servisten çıkış	0,9 [0,5 – 2]	0,8 [0,5 – 2,3]	1 [0,6 – 3,7]	0,479*
Üre				
Bazal	35 [16 – 107]	30 [9 – 52]	24,5 [20 – 61]	0,328*
ABH gelişen	44,5 [13 – 112]	58 [19 – 167]	78,1 [31 – 273]	0,032*
Servisten çıkış	36,5 [20 – 83]	35 [15 – 167]	30 [17 – 273]	0,925*
GFH				
Bazal	90 [58 – 149]	107 [75 – 143]	104 [62 – 125]	0,328*
ABH gelişen	59 [30 – 108]	47 [27 – 82]	22 [11 – 49]	<0,001*
Servisten çıkış	96,5 [32 – 130]	90 [35 – 129]	77,5 [11 – 98]	0,075*
Yatış süresi (hafta)	4 [2 – 12]	8 [2 – 12]	7 [1 – 12]	0,205*
Sağ kalım				
Ölen	3 (12,5)	3 (15,8)	4 (40)	0,220**
Yaşayan	21 (87,5)	16 (84,2)	6 (60)	

Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*. Kruskal-Wallis H

**, Fisher Freeman Halton test

Tablo 24.1. Tablo-24'teki istatistiksel olarak fark saptanan parametreler açısından post-hoc ikili karşılaştırmalar tablosu

Parametre ve ikili mukayeseler		p-değeri
Bazal (Kreatinin)		
Evre 1	Evre 2	0,045
Evre 1	Evre 3	0,041
Evre 2	Evre 3	0,880
ABH gelişen (Kreatinin)		
Evre 1	Evre 2	0,002
Evre 1	Evre 3	<0,001
Evre 2	Evre 3	0,001
ABH gelişen (Üre)		
Evre 1	Evre 2	0,432
Evre 1	Evre 3	0,029
Evre 2	Evre 3	0,253
ABH gelişen (GFH)		
Evre 1	Evre 2	0,075
Evre 1	Evre 3	<0,001
Evre 2	Evre 3	0,002

Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p < 0,05$).

Tablo 25'te ALL ve AML gruplarına göre kreatinin ve üre 'ye ait bazal, ABH esnasında ve taburculuk dönemlerindeki ortancalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemlendi (tablo 25; sırasıyla $p=0,161$, $p=0,964$, $p=0,862$, $p=0,138$, $p=0,413$ ve $p=0,118$). Diğer yandan grup içi karşılaştırmalar incelendiğinde; ALL ve AML grubunda kreatinin ve üre değerlerinin bazal, ABH gelişen ve servisten çıkış dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (tablo 25; sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,001$ ve $p < 0,001$). Buna göre diğer bir deyişle; her iki lösemi grubunda da medyan serum kreatinin değeri ABH esnasında 1,5 mg/dL değerine çıkıp taburculuk sonrası bazal düzeyine dönüyordu (0,9 mg/dL). Serum üre değerleri de her iki grupta bazal değerlerine göre (ALL grubunda üre ortanca değeri 27 mg/dL, AML grubunda üre ortanca değeri 35,5 mg/dL) ABH gelişimi esnasında (ALL grubunda üre ortanca değeri 58 mg/dL, AML grubunda üre ortanca değeri 61,5 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterip daha sonra taburculukta (ALL grubunda üre ortanca değeri 30 mg/dL, AML grubunda üre ortanca değeri 37,5 mg/dL) bazal değerlerine yakın değerlere gerileme gösterdi.

Diğer yandan ALL ve AML grubuna göre GFH bazal ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi (tablo 25; $p=0,022$); buna

göre ALL grubundaki bazal GFH ortanca değeri (109 mL/dakika), AML grubuna göre (90 mL/dakika) anlamlı düzeyde daha yüksekti.

Her iki grupta da bazal GFH düzeyleri ABH esnasında anlamlı derecede düşerek AML grubunda medyan 46 mL/dakika, ALL grubunda ise medyan 48 mL/dakika değerine gerilemişti. Daha sonra hastaneden taburculuk döneminde her iki grubun medyan GFH değerleri (ALL grubunda GFH ortanca değeri 96 mL/dakika, AML grubunda GFH ortanca değeri 88,5 mL/dakika) tekrar yükselerek bazal değerlerine (ALL grubunda GFH ortanca değeri 109 mL/dakika, AML grubunda GFH ortanca değeri 90 mL/dakika) yakın değerlere ulaştı (tablo 25; sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Ayrıca AML ve AMLL gruplarına göre yatış süresi ortancalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi (tablo 25; $p=0,663$); medyan yatış uzunluğu her iki grupta da 6 hafta idi. Tablo-25’de bu karşılaştırmalar ve **Tablo 25-26.1**’de ise post-hoc ikili karşılaştırma sonuçları izlenmektedir.

Tablo 25. Kreatinin, üre, GFH, GFR değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları

	ALL (n=21)	AML (n=32)	P-değeri*
Kreatinin			
Bazal	0,7 [0,6 – 1]	0,8 [0,4 – 1]	0,161
ABH gelişen	1,5 [1 – 5,6]	1,5 [1 – 3,7]	0,964
Servisten çıkış	0,9 [0,5 – 2,3]	0,9 [0,5 – 3,7]	0,862
p**	<0,001	<0,001	
Üre			
Bazal	27 [11 – 52]	35,5 [9 – 107]	0,138
ABH gelişen	58 [16 – 165]	61,5 [13 – 273]	0,413
Servisten çıkış	30 [15 – 165]	37,5 [15 – 273]	0,118
p**	0,001	<0,001	
GFH			
Bazal	109 [64 – 149]	90 [58 – 141]	0,022
ABH gelişen	48 [12 – 108]	46 [11 – 103]	0,434
Servisten çıkış	96 [35 – 130]	88,5 [11 – 120]	0,100
p**	<0,001	<0,001	
Yatış süresi (hafta)	6 [2 – 12]	6 [1 – 12]	0,663

Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*Mann-Whitney U

**Friedman Test

Tablo 26’da tüm hastaların kreatinin, üre ve GFH değerleri bazal, ABH esnasında ve taburculuk dönemlerindeki ortancaları karşılaştırıldı. Serum kreatinin ve üre değerlerinin ABH esnasında (kreatinin ve üre için sırasıyla ortanca değer 1,5

mg/dL ve 60 mg/dL) bazale göre (kreatinin ve üre için sırasıyla bazal ortanca değer 0,8 mg/dL ve 30 mg/dL) anlamlı derecede artarken GFH değerinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi; taburculuk döneminde ise tüm bu değerlerin bazal düzeye benzer değerlere geri döndüğü izlendi (tablo 26; her biri için $p<0,001$). **Tablo-26** ve **tablo 26.1**'de tüm hasta grubunda bu üç zaman dönemindeki kreatinin, üre ve GFH değişimleri ile, fark saptananlarda hangi gruplar arasında fark olduğunu gösteren post-hoc ikili karşılaştırmaları izlenmektedir.

Tablo 26. Tüm hastalara (n=53) ait Kreatinin, üre, GFH ve GFR değerlerinin zaman içindeki değişimi

	Medyan [min.-maks.]	P-değeri*
Kreatinin		
Bazal	0,8 [0,4 – 1]	
ABH gelişen	1,5 [1 – 5,6]	<0,001
Servisten çıkış	0,9 [0,5 – 3,7]	
Üre		
Bazal	30 [9 – 107]	
ABH gelişen	60 [13 – 273]	<0,001
Servisten çıkış	35 [15 – 273]	
GFH		
Bazal	103 [58 – 149]	
ABH gelişen	47 [11 – 108]	<0,001
Servisten çıkış	90 [11 – 130]	

Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

*Friedman Test

Tablo 25-26.1. Çoklu karşılaştırmalar

				P-değeri		
				Tüm grup (n=53)	ALL (n=21)	AML (n=32)
Kreatinin						
Bazal	-	ABH gelişen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bazal	-	Servisten çıkış	<0,001	<0,001	0,012	0,012
ABH gelişen	-	Servisten çıkış	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Üre						
Bazal	-	ABH gelişen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bazal	-	Servisten çıkış	0,002	0,122	0,008	0,008
ABH gelişen	-	Servisten çıkış	0,010	0,010	0,042	0,042
GFH (n=53)						
Bazal	-	ABH gelişen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bazal	-	Servisten çıkış	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ABH gelişen	-	Servisten çıkış	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Kalın olarak belirtilen p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p<0,05$).

5. TARTIŞMA

Akut Lösemilerde sıklıkla nefrotoksik etkisi olabilen kemoterapiler kullanılmakta ve yine nötropeni döneminde sıklıkla gelişen bakteriyel sepsis ve hatta ciddi fungal/viral enfeksiyonlar gelişebildiğinden bazen 6-8 haftayı bulabilen birçok (8-10 ilaç) farklı ilaçların kombine ve yüksek dozda kullanılması gerekebilmektedir. Antineoplastik ilaç tedavisine bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Bunlara örnek olarak toksik olan kemoterapötik ajanlar arasında en önemlileri; sisplatin, siklofosfamid, ifosfamid ve metotreksattır sayılabilir [3, 4]. Bazen bu durum akut böbrek hasarından kalıcı böbrek hasarına yol açacak kadar ciddi boyutlara ulaşabilir [5, 6].

Klinik pratiğimizde de bazen akut böbrek hasarı gelişen olguları gözlemlemekte, bu durumlarda Nefroloji bilim dalın konsültasyonları neticesi önerileri alınarak ilaç dozları azaltılmakta ya da kesilip daha farklı nefrotoksik olmayan ilaçlara geçilmektedir. Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada akut lösemili olgularımız taranarak ABH gelişen olgularda ki etyolojik nedenler irdelenmiştir. Etiyolojide en sık ve kuvvetle muhtemel neden olarak; kolisit, vankomisin, amfoterisin B monoterapileri; yine kombine tedavi alan olgularda kolisit ile vankomisin, kolisit ile amfoterisin B kombinasyonu, ayrıca asiklovir kullanımı, yine sıklıkla gözlemlediğimiz nefrotoksisite yan etkisi olan metotreksat kullanımı karşımıza etyolojik neden olarak çıktı. Ayrıca ABH etiyojisinde sıklıkla yer alan nedenlerden sepsis, tümör lizis, hipovolemi gibi nedenlerinde etyoloide rol aldığı saptanmış ve düşünülmüştür.

Hematolojik malignitelerde güncel yenibirçok ajan tedavilerde kullanılmaya başlanmış ve bunlara bağlı farjlı yan etkiler zamanla tarif edilmekte daha da netleşmektedir. Bununla birlikte, tümör lizis sendromuna (TLS) neden olma eğilimleri sistematik olarak burada incelenmemiştir. Dasatinib, dinasinib, sitarabin, mitoksantron v.b. ilaçların kullanımıyla %15-53 oranında TLS geliştiği bildirilmektedir [126, 127]. Biz bu çalışmamızda ABH tablosu gelişen ve etyolojik faktör olarak TLS gelişimine bağlı ABH geliştiğini düşündüğümüz olgularıda çalışmamıza dahil ettik

Çalışmamızda tümör lizis sendromu yalnızca 2 hastada (%3,8) ABH sebebi olarak saptandı. Hastaların ikisi de ALL tanılı ve 50 yaş ve altı grubundan idi. Her ne kadar hasta sayısı az olsada KDIGO ABH evrelemesi bakımından ABH etiyolojileri açısından tümör lizis sendromu oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu izlendi ($p=0,035$), buna göre tümör lizis sendromu gelişen hastalarda evre 3 ABH geliştiği ve hastaların ikisinde de renal fonksiyonlarının düzelme ile sonuçlandığı görülmüştür.

Sıklıkla ALL de yüksek doz olarak kullanılan Metotreksat, farklı diğer bir çokmalinite tedavisinde de kullanılmaktadır [57, 58]. Yüksek doz (1-1,5gr/m² ve üzeri) Mtx tedavisi sonrası nefrotoksisite geliştiği bildirilmiştir. Widemann BC ve ark. yaptığı çalışmada yüksek doz metotrexat uygulanan hematolojik malignite hastaların yaklaşık %2-%12 de nefrotoksisite görülmüştür. Çoğu hastalarda gelişen ABH geri dönüşümlü ve neredeyse hastaların hepsinde böbrek fonksiyonların normale dönmüş [65]. Yang Y ve ark. 2015-2016 yıllarında Şangay Hastanesi Hematoloji servisinde yatan ALL ve NHL tanılı 97 hastanın dahil ettiği çalışmalarında nefrotoksisite ile MTX konsantrasyonunun önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar. Ayrıca yüksek MTX seviyelerinin enfeksiyonun riski yani sepsis riskide artmaktadır. MTX seviyeleri kanda 36 saat, 48 saat ve 72 saatte ölçülmüş ve kreatinin klirensi değerleri ile ilişkili bulunmuştur [62].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 14(%26,4)'de Metotreksat'a bağlı ABH geliştiğini saptanmıştır. ABH gelişiminin etyolojisinde yaş dikkate alındığında etyolojide Metotreksat kullanımı olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu sonucuna varıldı ($p=0,001$); yani 50 yaş ve altında ABH gelişim nedenlerinden %46,2 si kemoterapi iken, 50 yaş üstünde bu oran %7,4 olarak saptanmıştır.

ABH gelişen olguları KDIGO sınıflamasına göre evrelere ayırdığımızda, Metotreksat kullananlarda ABH gelişme evresi açısından da istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca Metotreksat uyguladığımız tüm hastalarda ABH reverzibil idi, yani böbrek fonksiyonlarında tam düzelme gözlenmiştir.

Kemoterapi sonucu gelişen febril nötropeni (FEN) yaşamı tehdit eden en önemli komplikasyonlardandır. Ağır nötropenisi olan hematolojik maligniteli

hastalarda sepsis tablosu sık olarak görülmektedir [128]. Ciddi sepsis veya septik şoku olan hastaların da yaklaşık %50'sinde ABH görülmektedir [129].

Çalışmamızda ABH etyolojik nedenlerinin %30,2'sini sepsis oluşturmakta idi. Bu oranın literatür ile uyumlu idi.

Mehta R. ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan kardiyopulmoner bypass operasyonu geçirmiş 13.734 hastanın değerlendirildiği çalışmada kadınların akut böbrek hasarına toleranslarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir [130]. Hsu ve ark.'nın [131] yaptığı bir başka araştırmada ise, erkeklerde ABH görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ise ABH gelişen 53 olgunun 35(%66)'ni erkekler, 18(%34)'nü kadınlar teşkil etmekte olup, görüldüğü gibi erkekler oran olarak daha fazlaydı.

Bilindiği gibi sepsis ve neticede gelişen multiorgan yetersizliği sonucu akut böbrek yetersizliği gelişebilmektedir. Ayrıca ABH olan ve bu tabloya sepsis eşlik ettiği durumlarda mortalite oranını daha da artırmaktadır. Yegenaga ve ark., sepsis hastalarının ABH ile kombine olup olmamalarına göre prognoza etkisine dair yaptıkları çalışma sonucunda, ABH olan sepsisli hastaların, ABH'siz sepsisli hastalara göre daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir [132]. Neveu ve ark yaptıkları çalışmada sepsis olmadan ABH mortalitesi %45 iken, sepsis olması durumunda ise mortalitenin %70'e kadar çıkabileceğini bildirilmiştir [133].

Bu çalışmamızda, aynen literatürle benzer şekilde vefat eden olgularımızın %70 de septik tablonun eşlik ettiği saptanmıştır. Yine literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak [134], sepsis'in etyolojide rol aldığı ABH gelişen olgularımızın daha ileri yaşta oldukları gözlenmiştir.

Yani sepsis ilişkili ABH 50 yaş üstü grupta %40,7 iken, 50 ve altı yaş grubunda %19,2 olarak saptanmıştır. Yine KDİGO sınıflamasına göre a sepsise bağlı ABH gelişen olguların %40 da evre 3 ABH mevcuttu. AML ve ALL grupları arasında oran açısından istatistiki anlamlı fark mevcuttu. Yani sepsis ilişkili ABH'ı AML grubunda %43,8 iken, ALL grubunda %2 idi ($p=0,008$). AML grubunda 50 yaş üzeri hasta oranı (%65,6), ALL grubuna (%28,6) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (tablo 6; $p=0,008$). Hem AML de septik tablo olma riskinin daha yüksek

olması dikkate alındığında hem de yaş ilerledikçe AML insidansının daha da arttığı düşünüldüğünde literatürle uyumlu olarak olgularımızdaki istatistiki açıdan anlamlı bu neticelerin çıkmasının nedeni anlaşılabilir.

Hastaların ABH nedenlerine bakıldığında en sık ABH etyolojik nedeninin ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır. Antibiyotikler toplamda 26 hastada (%49,1) ABH gelişimine neden olduğu saptanmıştır. En yüksek oranda ABH gelişimine katkıda bulunan ilaçlar vankomisin ve kolistin idi. Bilindiği gibi Vankomisine bağlı gelişen en önemli yan etki nefrotoksisitedir [105]. Bir metaanaliz çalışmasında vankomisine bağlı akut böbrek hasarı gelişme insidansı %5-43 bulunmuştur [135]. Kullanıma sunulan ilk parenteral preparatlarda nefrotoksisite oranları %50 civarındayken, daha saf olan yeni vankomisin preparatları ile nefrotoksisite oranı daha az görüldüğü bilinmektedir [136].

Hidayat L.K. ve ark. çalışmasında Vankomisin serum düzeyinin nefrotoksisite ile ilişkili olduğu, serum düzeyi ≥ 15 $\mu\text{g/mL}$ olanlarda daha sık ABH geliştiği bildirilmiştir [137].

Panwar B. Ve ark. vankomisinin daha önce renal disfonksiyonu olan hastalarda 7 günden fazla uygulandığında ABH geliştiği ve bu riskin başka ilaçlarla kombine edildiğinde (örn. aminoglikozidler) daha da arttığı gösterilmiştir [138].

Bizim çalışmada, vankomisin'in 17(%34) oranında kullanıldığı; 9(%17) da vankomisin tek başına, 9(%17) da ise vankomisin ve kolistin kombine verildiği ve 7 günden daha az kullanıldığı gözlemlendi. Tedavi öncesi hastalarımızın hepsinde bazal renal fonksiyonları normal olduğu için vankomisin standart dozla uygulanmıştı. AML ve ALL, yaş grupları arasında vankomisin (kolistin olmadan) veya vankomisin kolistin kombinasyonlarında ABH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığını saptandı. KDİGO sınıflamasına göre vankomisin ile kolistin kombinasyonunda hastaların 6(%31,6) evre 2, 3(%30) hastada evre 3 ABH gelişti. ABH hastaların 15(%88) de reversibil, 2(%12) de ise irreversibil idi. İrreversibl ABH gelişen hastalar da ilaveten septik şok tablosu da mevcuttu ve bu olguların yoğun bakımda vefat ettiği görüldü.

Akut lökoz tanılı olgularda nötropenik ateş durumlarında bir diğer sık kullanılan ve ciddi nefrotoksisite potansiyeli olan Kolistin kullanımına bağlı

olgularımızda ABH gelişimini literatür bilgileri eşliğinde irdelersek: Kolistin kullanımına bağlı nefrotoksisitenin çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda geliştiği bildirilmiştir. Dalfino L. ve ark. iki çalışmasında yüksek doz (yükleme dozu rejimleri dahil) kolistin kullanımı sonrası %17-%44 hastada nefrotoksisiteye bağlı reversibl böbrek hasarı geliştiği gösterilmiştir [139, 140]. Shields RK ve ark., Okoduwa A ve ark. çalışmalarında kolisitinin nefrotoksisitesini %20-60 civarında bildirmişlerdir [141, 142]. Kolistine bağlı nefrotoksisitenin çoğunlukla reversible olduğu ve kolistin kesildikten sonra genellikle böbrek fonksiyonlarının bir ay içinde normale döndüğü bilinmektedir. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise, Kolistin kullanımı sonrası ABH gelişen 29 hastanın altı aylık takibi neticesinde, 22'sinin (%75) kronik böbrek yetmezliğine ilerlediği bildirilmiştir [143].

Bizim çalışmamızda KDIGO kriterlerine göre ABH gelişen olgularımızın %34'ünde kolisitine bağlı ABH geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların 5(%9.4) kolistin tek başına, 9(%17) da ise kolistin ile vankomisin, yine 8 olguda (%15) kolistin ile amfoterisin B birlikte kullanılmıştır. KDIGO evrelerine göre dağılıma bakıldığında kolisitinin tek başına en fazla evre1 3(%12,5), kolisitinin ile vankomisin ve kolistin ile amfoterisin B kombinasyonları ise sırasıyla evre 2 olarak 6(%31,6) ve 5(%26,3) hastada ABH geliştiği görüldü. Kolistin kullanan hastaların sadece 6(%11,3) de kalıcı böbrek hasarı geliştiği ve bunlardan hepsinin YBÜ de vefat ettiği saptanmıştır.

Hartzell JD ve ark. çalışmalarında ek nefrotoksik ilaç kullanımının kolistin ilişkili nefrotoksisite gelişimine etkisi olmadığı, kolistin kullanım süresinin >14 gün olmasının asıl belirleyici etken olduğu ve bu süre aşıldığında nefrotoksisite riskinin dört kat arttığı vurgulanmıştır. Yaş, cinsiyet, eşzamanlı diğer nefrotoksik ajana maruz kalma nefrotoksisite gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır [110]. Bir başka çalışmada, kolistin kullanım süresiyle nefrotoksisite arasında bir ilişki kurulamamıştır [144]. Bununla birlikte yine de kontrast madde, NSAİİ veya aminoglikozidlerin kolistin'le birlikte kullanılmamaya dikkat edilmesi gerekliliği belirtilmiştir [107]. Known JA ve ark. 2010 yılında yaptığı bir çalışmada da kolisitinin kullanan hastalarda yaşın nefrotoksisite gelişimi açısından kontrol grubuyla istatistiksel olarak farkı bulunamamıştır [145].

Bizim çalışmamızda da yaş grupları bakımından kolistin tek başına ve diğer ilaçlarla kombinasyonu sonucunda ortaya çıkan nefrotoksik ABH sıklık oranları arasında istatistiksel sonuçlar literatürde bildirilen verilerle uyumlu bulunmuştur. AML li olgularımızda ALL ye nispeten daha sık ABH geliştiği (hem tek kolistin hemde kolistin+amfoterisin alan olgular) sırasıyla AML de bu oranların (%18.8 ve %12.5) ALL den (%9.5 ve %4.8) fazla olduğu saptanmıştır.

Ortalama on bir gün boyunca yüksek doz intravenöz kolistin kullanıldığı retrospektif bir çalışmada %40 oranında nefrotoksisite geliştiği, bu durumun kolistin kullanım süresinden çok, septik şok varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir [109]. Bizim kolistin kullanan olgularımızın da %17 de sepsis geliştiği gözlenmiştir. Ayrıca ABH gelişen ve vefat eden hastaların %60'da kolistin kullanımı ve bunlarında %40'da kolistin ve sepsis birlikteliği olduğu gözlemlenmiştir.

İnvaziv aspergilloz immünsüprese hastalarda mortalite ve morbiditenin majör sebeplerindendir. Özellikle uzamış ve derin nötropeni invaziv aspergilloz için yüksek risk teşkil eder. Son çalışmalarda AML hastalarında invaziv aspergilloz insidansı ortalama %4-7 arasında bulunmuştur [114, 146]. Tedavi amacıyla kullanılan amfoterisin tedavisine bağlı nefrotoksisite riski yüksek olup lipozomal formu ile klasik formu arasında oran farkı vardır. Yani lipozomal amfoterisin kullanımı sonucu ABH riski daha azdır. Bizde Akut lökoz olgularımızda ihtiyaç halinde yani aspergillus benzeri küf mantarına bağlı invazif mantar enfeksiyonu varlığında lipozomal amfoterisin(L-AmB) formunu kullanmaktayız. Walsh ve arkadaşlarının yaptığı çift-kör bir klinik çalışmada L-AmB ve AmB-D karşılaştırılmış ve nefrotoksisite düzeylerinin %17 ve %34 olarak geliştiği yani L-AmB de daha az sıklıkta ABH geliştiği saptanmıştır [147].

Bates DW ve ark. ve Harbarth S ve ark. 2001'de yaptıkları iki büyük çalışmada konvensiyonel AmB-D'in (lipid formu olmayan) %28 ve %27 oranlarda ABH yaptığını bildirilmiştir [148, 149].

Bizim çalışmada hastalarının 14 (%26,4) de amfoterisin B'nin ABH'ya neden olduğu görülmüştür. Bu hastaların 6(%11,3) de Amfoterisin B tek başına, 8(%15,1) de ise Amfoterisin B + Kolistin kombine verildiği saptandı. Fungal enfeksiyon için

amfoterisin alan ve ABH gelişen olgular tanı açısından (AML ve ALL) karşılaştırıldığında; ALL’de %42,9, AML’de %25 hastada ABH geliştiği görülmüştür. Amfoterisin B ile Kolistin kombinasyonunun AML’de ALL’ye göre daha fazla ABH neden olduğu (%18,8 e %9,5) saptanmıştır. ALL de Amfoterisin B %19 olguda tek AML de ise %6,3 olguda tek olarak verilmişti. KDİGO sınıflamasına göre en sık evre II ABH’ı Amfoterisin B + Kolistin kombine alan hastalarda görüldü (%62,5). ABH’nın, tüm olgularda reversibil olduğu, yaş grupları arasında fark olmadığı saptandı.

Hematolojik maliniteler içinde en yoğun kemoterapi verilen grup olarak akut lösemiler olduğu söylenebilir. Dolayısıyla sıklıkla bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar gibi komplikasyonlar bu olgularda sıklıkla gelişmekte ve bu çalışmada detaylarıyla irdileyemediğimiz hem de bizzat bu ajanların ABH ‘ne yol açtığına net hükmedemediğimiz birçok kullanılan tedavi ajanları vardır. Buna örnek olarak antiviral bazı ajanlar söylenebilir [119]. Richelsen R ve ark. çalışmasında asiklovire bağlı, geri dönüşümlü nefrotoksisite hastaların %5,1-10,5’inde gözlemlendiği (120), yine Dubrovsky L ve ark. yaptığı bir başka çalışmada asiklovire ABH, olguların %18-21’inde geliştiği bildirilmiştir [121]. Çalışmaya dahil ettiğimiz ABH gelişen olguların %9,4 de asiklovir kullanımı sonucu ABH geliştiği ve olguların %80 AML tanısına sahip olup KDİGO evre I ABH olduğu, tüm olguların böbrek fonksiyonlarının tamamen iyileştiğini tespit ettik. Ayrıca şunuda belirtmeliyiz ki, çalışmamızda muhtemel ABH gelişimine katkı sunabilecek etyolojik faktörler nazara alınmamış olup, ABH gelişimi etyolojisindeki rolü daha net faktör olduğunu düşündüğümüz veya ilacın kesilmesiyle böbrek fonksiyonları düzelmesiyle bu faktörün asıl etyolojide nefrotoksik neden olduğuna hükmettiğimiz olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmadaki etyolojik neden ve oranların doğruluğu irdelenip elden geldiğince titizlik gösterilmiştir.

Elbette olgu sayılarının azlığı, ABH etyolojik faktörlerinin çokluğu ve birçoğunun aynı anda bir arada olabilmesi nedeniyle, net şekilde tek veya iki etyolojik nedenin ABH’a neden olacağına hüküm vermenin zor olacağı aşikardır. Fakat bu çalışmamızın, bu alanda daha çok sayıda hasta üzerinde yürütülecek prospektif çalışmalara ışık tutacağı ve katkı sunacağı kanaatindeyiz. Yine çalışmamızın

Ülkemizde -bildiğimiz kadarıyla- ilk olması ve akut lökoz tanılı olgularda ABH gelişimi riskini azaltma adına bu alanda uğraşan hekimleri bilinçlendirme veya bu konuyu hatırlatma adına bilimsel katkı sunacağını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut Lösemilerde sıklıkla bazıları nefrotoksik olabilen kemoterapötikler kullanılmakta ve buna bağlı gelişen ciddi sitopeni döneminde yine sıklıkla septik tablolar gelişip (nötropenik ateş dönemi), 6-8 haftayı bulabilen çoklu kombine ilaçların yüksek dozda kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Antineoplastik ilaç tedavisine bağlı nefrotoksisite kemoterapinin en sık görülen yan etkilerinden birisidir. Bu durum bazen akut böbrek hasarıyla sınırlı kalmayıp kronik böbrek yetersizliği hatta mortaliteyle sonuçlanabilmektedir.

Bu çalışmada elde edilen verilere göre, akut lösemili olgularda; antibiyotik kullanımı, özellikle kolistin ve vankomisin veya kolisitin ve amfoterisin-B gibi 2'li nefrotoksik ajanın beraber kullanımı ve hastada mevcut tabloya sepsis eşlik etmesi halinde ABH gelişme riskinde ciddi bir artış olduğunu saptadık.

Antineoplastik ilaçlardan özellikle ALL tedavisinde kullandığımız Metotreksat, yaşa bağımlı olmadan ister tek başına kullanılsın ister kombine, ayrıca bu ilaç kullanımına septik tablo eşlik ettiğinde nefrotoksisite riskinin anlamlı derecede arttığını ve ABH gelişimi etyolojisinde önemli bir antineoplastik ajan olduğunu saptadık.

İlaç kombinasyonlarına ve eşlik eden klinik durumlara bağlı gelişen ABH sonucunda akut lösemili olgularda yatış sürelerinin uzadığı, mortalite ve morbiditelerin arttığı göz önüne alındığında, ilaçların ve ilaç kombinasyonlarının dozları ve veriliş süresi gözden geçirilip daha dikkatli olunması gerektiği aşıkardır. Sepsis ilişkili ABH gelişiminin erkenden öngörülmesi, hastanın prognozunu düzeltme adına yararlı olabilir. Çoklu ilaç alan tüm akut lösemili olgularda, ABH gelişimini önleme, erken saptama ve tedavi etme adına yakın takip edilmeleri önerilir. Kemoterapiye bağlı nefrotoksisiteyi önlemek için hastaya kemoterapi öncesinde yeterli miktarda serum fizyolojik uygulanması, ürikozikürük ilaçların tedavi öncesi başlanması, gereğinde serumlara bikarbonat ilavesi ile idrar alkilizasyonu temin edip yeterli diürez sağlanması ABH gelişimini önleme adına alınması gereken önemli tedbirlerdendir.

Akut lökozlarda tanı sonrası ve tedavi esnası gelişen ABH etyolojisindeki faktörler retrospektif olarak irdelenerek ayrı ayrı ya da bunların birlikte bunda ki katkıları bu çalışma ile tespit edilmiştir. Çalışma az sayıda hastada retrospektif yürütülse de bu alanda uğraşan tüm hekimlere literatür bilgilerini kapsamlı hatırlatma, daha detay çalışmalara kapı aralama ve motive etme adına bu orijinal sayılabilecek çalışmamızın katkı sunacağını ummaktayız.



KAYNAKLAR

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. **66**(1): p. 7-30.
2. Timms, J.A., et al., *DNA methylation as a potential mediator of environmental risks in the development of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Epigenomics, 2016. **8**(4): p. 519-536.
3. Türker, F. and S. Kayaalp, *Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar*. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002: p. 380-415.
4. İlçin, G., *Temel iç hastalıkları. Bölüm: 18 ve 25 enfeksiyon ve KBB hastalıkları*. Güneş Kitabevi, 1996: s.757-769
5. Kintzel, P.E., *Anticancer drug—induced kidney disorders*. Drug safety, 2001. **24**(1): p. 19-38.
6. Boogaard, P.J., J.F. Nagelkerke, and G.J. Mulder, *Renal proximal tubular cells in suspension or in primary culture as in vitro models to study nephrotoxicity*. Chemico-biological interactions, 1990. **76**(3): p. 251-291.
7. Stevens, P.E. and A. Levin, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Annals of internal medicine, 2013. **158**(11): p. 825-830.
8. Bellomo, R., J.A. Kellum, and C. Ronco, *Acute kidney injury*. The Lancet, 2012. **380**(9843): p. 756-766.
9. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. **69**(1): p. 7-34.
10. Redaelli, A., et al., *A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL)*. European journal of cancer care, 2005. **14**(1): p. 53-62.
11. Dores, G.M., et al., *Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007*. Blood, 2012. **119**(1): p. 34-43.
12. Laurini, J.A., et al., *Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases*. Blood, 2012. **120**(24): p. 4795-4801.
13. Deschler, B. and M. Lübbert, *Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology*, in *Acute Leukemias*. 2008, Springer. p. 47-56.
14. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. *Highdose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia*. The New England journal of medicine. 2009;361(13):1235-48.
15. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. *Adult Acute Lymphoblastic Leukemia*. Mayo Clinic proceedings. 2016;91(11):1645-66.

16. De Kouchkovsky, I. and M. Abdul-Hay, *Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update*. Blood cancer journal, 2016. **6**(7): p. e441-e441.
17. Estey, E., *Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management*. American journal of hematology, 2016. **91**(8): p. 824-846.
18. Vardiman, J.W., N.L. Harris, and R.D. Brunning, *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002. **100**(7): p. 2292-2302.
19. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, 2017. **129**(4): p. 424-447.
20. Breems, D.A., et al., *Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(29): p. 4791-4797.
21. Schlenk, R.F., et al., *Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B*. haematologica, 2009. **94**(1): p. 54-60.
22. Döhner, H., D.J. Weisdorf, and C.D. Bloomfield, *Acute myeloid leukemia*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(12): p. 1136-1152.
23. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2010. **115**(3): p. 453-474.
24. Dombret, H. and C. Gardin, *An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia*. Blood, 2016. **127**(1): p. 53-61.
25. Tallman, M.S. and J.K. Altman, *How I treat acute promyelocytic leukemia*. Blood, 2009. **114**(25): p. 5126-5135.
26. Curran, E. and W. Stock, *How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults*. Blood, 2015. **125**(24): p. 3702-3710.
27. Whitehead, T.P., et al., *Childhood leukemia and primary prevention*. Current problems in pediatric and adolescent health care, 2016. **46**(10): p. 317-352.
28. Litzow, M.R. and A.A. Ferrando, *How I treat T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults*. Blood, 2015. **126**(7): p. 833-841.
29. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.
30. El Fakih, R., et al., *Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adult patients*. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy, 2017. **10**(4): p. 252-258.

31. Cogan, M.G., *Regulation and control of bicarbonate reabsorption in the proximal tubule*. *Semin Nephrol*. 1990 Mar;10(2):115-21.
32. SUNGUR, İ.C., *Trombotik Mikroanjiyopatiler: Hemolitik Üremik Sendrom, Trombotik Trombositopenik Purpura ve Böbrek*. *Türkiye Klinikleri Nefroloji-Özel Konular*, 2013. 6(3): p. 24-33.
33. Kellum, J.A., et al., *Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. *Kidney international supplements*, 2012. 2(1): p. 1-138.
34. Taal, M. and B. Brenner, *Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: developing renal risk scores*. *Kidney international*, 2006. 70(10): p. 1694-1705.
35. Levey, A.S., et al., *Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate*. *Annals of internal medicine*, 2006. 145(4): p. 247-254.
36. Levey, A.S. and L.A. Stevens, *Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010. 55(4): p. 622-627.
37. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. *Critical care*, 2004. 8(4): p. R204.
38. Ostermann, M., R. Chang, and R.I.P.U. Group, *Correlation between the AKI classification and outcome*. *Critical Care*, 2008. 12(6): p. R144.
39. Khwaja, A., *KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury*. *Nephron Clinical Practice*, 2012. 120(4): p. c179-c184.
40. Venkataraman, R. and J.A. Kellum, *Defining acute renal failure: the RIFLE criteria*. *Journal of intensive care medicine*, 2007. 22(4): p. 187-193.
41. Rocha, N.A. and P.A. McCullough, *Cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: insights from recent clinical trials*. *Kidney International Supplements*, 2018. 8(1): p. 8-17.
42. Kohli, H.S., et al., *Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study*. *Nephrology dialysis transplantation*, 2000. 15(2): p. 212-217.
43. Baraldi, A., et al., *Acute renal failure of medical type in an elderly population*. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1998. 13(suppl_7): p. 25-29.
44. Lameire, N., et al., *Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1987. 2(5): p. 316-322.

45. Nash, K., A. Hafeez, and S. Hou, *Hospital-acquired renal insufficiency*. American Journal of Kidney Diseases, 2002. **39**(5): p. 930-936.
46. Cameron, J.S., *The nephrotic syndrome: Management, complications and pathophysiology*. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 1998. **2**: p. 461-492.
47. Ikarashi, Y., et al., *Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children*. Pediatrics international, 2004. **46**(5): p. 570-575.
48. De Jongh, F., et al., *Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients*. British journal of cancer, 2003. **88**(8): p. 1199-1206.
49. Go R, Adjei A. *Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin*. J Clin Oncol 1999; **17**: 409-422
50. Kintzel, P.E. and R.T. Dorr, *Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function*. Cancer treatment reviews, 1995. **21**(1): p. 33-64.
51. Vogelzang, N., *Nephrotoxicity from chemotherapy: prevention and management*. Oncology (Williston Park, NY), 1991. **5**(10): p. 97.
52. Ettinger, L.J., et al., *A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group*. Cancer, 1994. **73**(4): p. 1297-1301.
53. Ulusakarya, A., et al., *Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis*. Medical oncology, 2010. **27**(4): p. 1425-1426.
54. Takimoto, C.H., et al., *Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study*. Journal of clinical oncology, 2003. **21**(14): p. 2664-2672.
55. EREN, E., A. Alper, and A. ARICAN, *Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve nefrotoksisite*. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2012. **26**(3): p. 229-235.
56. Miller, L.J., S.W. Chandler, and C.M. Ippoliti, *Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins*. Annals of Pharmacotherapy, 1994. **28**(5): p. 590-594.
57. Mantadakis, E., P.D. Cole, and B.A. Kamen, *High-dose methotrexate in acute lymphoblastic leukemia: where is the evidence for its continued use?* Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2005. **25**(5): p. 748-755.
58. Abramson, J.S., et al., *Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Cancer, 2010. **116**(18): p. 4283-4290.
59. Sterba, J., et al., *High-dose methotrexate and/or leucovorin rescue for the treatment of children with lymphoblastic malignancies: do we really know why, when and how?* Neoplasma, 2005. **52**(6): p. 456.

60. Schmiegelow, K., *Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: a review*. British journal of haematology, 2009. **146**(5): p. 489-503.
61. Cohen, I.J., *Defining the appropriate dosage of folinic acid after high-dose methotrexate for childhood acute lymphatic leukemia that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2004. **26**(3): p. 156-163.
62. Yang, Y., et al., *Renal function and plasma methotrexate concentrations predict toxicities in adults receiving high-dose methotrexate*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2018. **24**: p. 7719.
63. Kodidela, S., P.S. Chandra, and B. Dubashi, *Pharmacogenetics of methotrexate in acute lymphoblastic leukaemia: why still at the bench level?* European journal of clinical pharmacology, 2014. **70**(3): p. 253-260.
64. Kishi, S., et al., *Ancestry and pharmacogenetics of antileukemic drug toxicity*. Blood, 2007. **109**(10): p. 4151-4157.
65. Widemann, B.C., et al., *Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome*. Journal of clinical oncology, 2010. **28**(25): p. 3979.
66. Adamson, P., et al., *Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity*. Oncologist. 2006 Jun; **11**(6):694-703.
67. Widemann, B.C. and P.C. Adamson, *Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity*. The oncologist, 2006. **11**(6): p. 694-703.
68. Basile, C., A. Montanaro, and A. Semeraro, *Should low-dose methotrexate therapy be prescribed to dialysis patients?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2002. **17**(3): p. 530-531.
69. Cheung, K.K.T., et al., *Fatal pancytopenia in a hemodialysis patient after treatment with low-dose methotrexate*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 2009. **15**(4): p. 177-180.
70. Aronoff, G.R., *Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int. 2011 Dec; **80**(11):1122-37.
71. Doğan, A., et al., *Romatoid Artritli Bir Hastada Metotreksat Yüksek Doz Kullanımına Bağlı Toksisite: Olgu Sunumu*. Van Tıp Dergisi. **24**(4): p. 378-381.
72. Izzedine, H., et al., *Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury*. Kidney Int Rep. 2017 Feb **16**; **2**(4):504-514.
73. Glezerman, I., et al., *Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution*. Clinical nephrology, 2009. **71**(2): p. 130.
74. Fukasawa, H., et al., *Anti-cancer agent-induced nephrotoxicity*. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents), 2014. **14**(7): p. 921-927.

75. Zuber, J., et al., *Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature*. Medicine, 2002. **81**(4): p. 321-331.
76. Sakarcı, A. and R. Quigley, *Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration*. Pediatric Nephrology, 1994. **8**(3): p. 351-353.
77. Bose, P. and O. Qubaiah, *A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase*. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2011. **36**(3): p. 299-326.
78. Cairo, M.S. and M. Bishop, *Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification*. British journal of haematology, 2004. **127**(1): p. 3-11.
79. Cairo, M.S., et al., *Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus*. British journal of haematology, 2010. **149**(4): p. 578-586.
80. Montesinos, P., et al., *Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model*. Haematologica, 2008. **93**(1): p. 67-74.
81. Rampello, E., T. Fricia, and M. Malaguarnera, *The management of tumor lysis syndrome*. Nature Clinical Practice Oncology, 2006. **3**(8): p. 438-447.
82. Härtel, C., et al., *Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology*. Pediatric Blood & Cancer, 2007. **49**(6): p. 767-773.
83. Kebudi, R., Ö. Devicioğlu, and N. Gürler, *Pediyatrik febril nötropeni kılavuzu: Tanımlar ve tanı yöntemleri*. Flora, 2004. **2**: p. 73-105.
84. ÇELEBİ, S., *Çocuklarda Febril Nötropeni*. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. **29**(2): p. 35-41.
85. Gorschlüter, M., et al., *Invasive fungal infections in neutropenic enterocolitis: a systematic analysis of pathogens, incidence, treatment and mortality in adult patients*. BMC infectious diseases, 2006. **6**(1): p. 35.
86. Singer, M., et al., *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)*. Jama, 2016. **315**(8): p. 801-810.
87. AYRES, S.M., *SCCM's new horizons conference on sepsis and septic shock*. Critical care medicine, 1985. **13**(10): p. 864-866.
88. Vincent, J.-L., G.S. Martin, and M.M. Levy, *qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis*. Critical care, 2016. **20**(1): p. 1-3.
89. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012*. Intensive care medicine, 2013. **39**(2): p. 165-228.

90. Seymour, C.W., et al., *Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. *Jama*, 2016. **315**(8): p. 762-774.
91. Vincent, J.-L. *Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology*. *Crit Care*. 2001;5(2): S1-5.
92. Ernst, P., et al., *The risk of sepsis with inhaled and oral corticosteroids in patients with COPD*. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017. **14**(2): p. 137-142.
93. Chan, T. and F. Gu, *Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers*. *Expert review of molecular diagnostics*, 2011. **11**(5): p. 487-496.
94. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. *New England Journal of Medicine*, 2003. **348**(16): p. 1546-1554.
95. Fani, F., et al., *Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury*. *Journal of nephrology*, 2018. **31**(3): p. 351-359.
96. Poston, J.T. and J.L. Koyner, *Sepsis associated acute kidney injury*. *Bmj*, 2019. **364**.
97. Liu, K.D. and D.V. Glidden, *Clinical trials for acute kidney injury: design challenges and possible solutions*. *Current drug targets*, 2009. **10**(12): p. 1190-1195.
98. Parikh, C., et al., *Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery*. *Kidney international*, 2006. **70**(1): p. 199-203.
99. Chertow, G.M., et al., *Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005. **16**(11): p. 3365-3370.
100. Sancak, B., et al., *Vancomycin and daptomycin minimum inhibitory concentration distribution and occurrence of heteroresistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates in Turkey*. *BMC infectious diseases*, 2013. **13**(1): p. 583.
101. Kim, S.-W., *Is therapeutic drug monitoring of teicoplanin useful?* *Infection & chemotherapy*, 2014. **46**(1): p. 64-65.
102. Cataldo, M.A., et al., *Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis*. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2012. **67**(1): p. 17-24.
103. Wysocki, M., et al., *Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2001. **45**(9): p. 2460-2467.
104. Deresinski, S., *Counterpoint: vancomycin and *Staphylococcus aureus*—an antibiotic enters obsolescence*. *Clinical Infectious Diseases*, 2007. **44**(12): p. 1543-1548.
105. Chow, A. and R. Azar, *Glycopeptides and nephrotoxicity*. *Intensive care medicine*, 1994. **20**(4): p. S23-S29.

106. Rybak, M.J., et al., *Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1990. **25**(4): p. 679-687.
107. Yahav, D., et al., *Colistin: new lessons on an old antibiotic*. Clinical microbiology and infection, 2012. **18**(1): p. 18-29.
108. Pogue, J.M., et al., *Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system*. Clinical infectious diseases, 2011. **53**(9): p. 879-884.
109. Rocco, M., et al., *Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study*. Critical care, 2013. **17**(4): p. R174.
110. Hartzell, J.D., et al., *Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center*. Clinical infectious diseases, 2009. **48**(12): p. 1724-1728.
111. Falagas, M.E. and P.I. Rafailidis, *Nephrotoxicity of colistin: new insight into an old antibiotic*. Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1729-31.
112. Antoniu, S.A. and I. Cojocaru, *Inhaled colistin for lower respiratory tract infections*. Expert opinion on drug delivery, 2012. **9**(3): p. 333-342.
113. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2011. **52**(4): p. e56-e93.
114. De Pauw, B.E. and J.P. Donnelly, *Prophylaxis and aspergillosis--has the principle been proven?* N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):409-11.
115. Walsh, T. and A. Groll, *Overview: non-fumigatus species of Aspergillus: perspectives on emerging pathogens in immunocompromised hosts*. Current Opinion in Investigational Drugs, 2001. **2**(10): p. 1366-1367.
116. Walsh, T.J., et al., *Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(3): p. 327-360.
117. Wingard, J.R., et al., *Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis*. Clinical infectious diseases, 1999. **29**(6): p. 1402-1407.
118. Cagnoni, P.J., *Liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2002. **49**(suppl_1): p. 81-86.
119. Usami, E., et al., *Prophylactic efficacy against herpes zoster and costs difference between acyclovir and valaciclovir in hematological patients*. In Vivo, 2016. **30**(5): p. 701-705.
120. Richelsen, R.K., S.B. Jensen, and H. Nielsen, *Incidence and predictors of intravenous acyclovir-induced nephrotoxicity*. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2018. **37**(10): p. 1965-1971.

121. Dubrofsky, L., et al., *Interdisciplinary systems-based intervention to improve IV hydration during parenteral administration of acyclovir*. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy, 2016. **69**(1): p. 7.
122. Mihara, A., et al., *Acute renal failure caused by intravenous acyclovir for disseminated varicella zoster virus infection*. *Scand J Infect Dis*. 2007;39(1):94-5.
123. Bassioulas, K., et al., *Acute renal failure induced by intravenous acyclovir*. 2006.
124. Schreiber, R., J. Wolpin, and G. Koren, *Determinants of aciclovir-induced nephrotoxicity in children*. Pediatric Drugs, 2008. **10**(2): p. 135-139.
125. Perazella, M.A., *Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity*. The American journal of the medical sciences, 2003. **325**(6): p. 349-362.
126. Howard, S.C., et al., *Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review*. Annals of hematology, 2016. **95**(4): p. 563-573.
127. Cheson, B.D., et al., *Tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia with novel targeted agents*. The oncologist, 2017. **22**(11): p. 1283.
128. Giamarellou, H. and A. Antoniadou, *Infectious complications of febrile leukopenia*. Infectious disease clinics of North America, 2001. **15**(2): p. 457-482.
129. Bagshaw, S.M., et al., *Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy*. Intensive care medicine, 2009. **35**(5): p. 871-881.
130. Mehta, R.H., et al., *Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality in patients undergoing cardiac surgery*. The Annals of thoracic surgery, 2013. **96**(1): p. 133-140.
131. Hsu, C., et al., *The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease*. Kidney international, 2008. **74**(1): p. 101-107.
132. Yegenaga, I., et al., *Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey*. Nephron Clinical Practice, 2010. **115**(4): p. c276-c282.
133. Neveu, H., et al., *the French Study Group on Acute Renal Failure: Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(2): p. 293-9.
134. Zhou, J., et al., *A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients*. Journal of Nephrology, 2019. **32**(6): p. 947-956.
135. van Hal, S.J., D.L. Paterson, and T.P. Lodise, *Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2013. **57**(2): p. 734-744.

136. Farber, B.F. and R. Moellering, *Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1983. **23**(1): p. 138-141.
137. Hidayat, L.K., et al., *High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: efficacy and toxicity*. Archives of internal medicine, 2006. **166**(19): p. 2138-2144.
138. Panwar, B., et al., *Risk of vancomycin-induced nephrotoxicity in the population with chronic kidney disease*. The American journal of the medical sciences, 2013. **345**(5): p. 396-399.
139. Dalfino, L., et al., *High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study*. Clinical infectious diseases, 2012. **54**(12): p. 1720-1726.
140. Dalfino, L., et al., *Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A prospective cohort study*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **61**(12): p. 1771-1777.
141. Shields, R.K., et al., *Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0173286.
142. Okoduwa, A., et al., *Nephrotoxicity associated with intravenous polymyxin B once-versus twice-daily dosing regimen*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2018. **62**(8).
143. Meraz-Muñoz, A., et al., *Chronic kidney disease after acute kidney injury associated with intravenous colistin use in survivors of severe infections: a comparative cohort study*. Journal of Critical Care, 2018. **44**: p. 244-248.
144. Falagas, M.E., et al., *Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin*. BMC infectious diseases, 2005. **5**(1): p. 1.
145. Kwon, J.-A., et al., *Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment*. International journal of antimicrobial agents, 2010. **35**(5): p. 473-477.
146. Pagano, L., L. Fianchi, and G. Leone, *Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies*. Journal of chemotherapy, 2006. **18**(4): p. 339-352.
147. Walsh, T.J., et al., *Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(10): p. 764-771.
148. Bates, D.W., et al., *Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B*. Kidney international, 2001. **60**(4): p. 1452-1459.
149. Harbarth, S., et al., *The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy*. The American journal of medicine, 2001. **111**(7): p. 528-534.