

AKCİĞER KANSERİ VE NEFROLOJİK HASTALIKLAR

LUNG CANCER AND NEPHROLOGIC DISEASES

Serdar Osman Nalçacı¹, Z. Serhan Tuğlular²

¹Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: serdarosmann@yahoo.com; serhantuglular@yahoo.com

DOI: 10.5152/tcb.2015.073

Özet

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki malignite insidansı için çeşitli araştırmalarda farklı oranlar bildirilmektedir. 2014'teki geniş bir seride düşük glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) (mL/dk/1,73 m²) artmış böbrek kanseri riski ile ilişkili bulunmuş ancak prostat, meme, akciğer, kolorektal veya herhangi bir kanserle ilişkili bulunmamıştır. Akciğer kanseri olan hastalardaki renal yetmezlik oranı ile ilgili yapılan bir çalışmada 445 akciğer kanserli hastanın verileri incelenmiştir. Hastaların %13,4 ünün serum kreatinin seviyeleri 1,25 mg/dL' nin altında saptanmasına rağmen KDOQI-KDIGO tanımına göre böbrek fonksiyonlarını ölçen Cockcroft-Gault ve a modification of diet in renal disease (MDRD) formülleri uygulandığında hastaların sırasıyla %62,1 ve %55,9' unda böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır. Antikanser ilaçlarının yaklaşık %50'si temel olarak değişmeden veya aktif metabolit halinde idrar ile atıldıklarından böbrek klirensindeki herhangi bir azalma toksik maddelerin birikimi ve doz aşımı ile sonuçlanabilmektedir. Ciddi toksisiteyi önlemek için böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılan kemoterapötik ajanların dozlarını azaltmak gerekir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda akciğer kanserinin klinik gidişi ile ilgili yapılan çalışmalarda ise kronik böbrek yetmezliği olan akciğer kanserli hastaların sağkalımı ve klinik gidişi böbrek yetmezliği olmayan hastalarla benzer bulunmuştur. Kanserli hastalarda da hipotansiyon, sepsis, veya radyokontrast, antifungal ve antibakteriyel ajan uygulamalarında akut böbrek hasarı gelişme riski vardır. Nefrotoksite cisplatin uygulamasındaki en sık doz sınırlayan yan etkidir. Cisplatin klirensindeki ana bölge böbrektir. En sık klinik senaryo kademeli olarak gelişen oligürik olmayan akut böbrek hasarıdır, bununla birlikte özellikle yüksek cispatin dozlarında elektrolit kaybı da gözlenmektedir. Sıklıkla nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkan glomerülo nefritler bazı kanser tipleri ile ilişkilidir. En güçlü ilişki membranöz nefropati ve solid tümörler (akciğer, kolon, meme ve prostat) arasındadır.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, glomerülo nefrit

Abstract

The incidence reported about the malignancy rates in patients with chronic renal insufficiency vary among different series. In a wide series about renal insufficiency in lung cancer, of the 445 lung cancer patients, 14.4% had a serum creatinine (SCR) level 1.25 mg/dL. However, when Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas were applied, 62.1% and 55.9% respectively had abnormal renal function, according to the KDOQI-KDIGO Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) definition. Because ~50% of all anticancer drugs are predominantly excreted in urine as an unchanged drug or active metabolite(s), any reduction in renal clearance can result in the accumulation of potentially toxic species and overdosage. Thus, the dosage of chemotherapeutic agents used in these patients with renal insufficiency frequently requires dosage reduction to avoid severe toxicities. The clinical course and survival in patients with lung cancer and chronic kidney disease (CKD) appear to be comparable with those in patients with lung cancer, but without kidney dysfunction. As with all hospitalized patients, those with cancer are at a risk of developing acute kidney injury (AKI) from hypotension, sepsis, or administration of radiocontrast, antifungal, and antibacterial agents. Nephrotoxicity is the most common dose-limiting side effect of cisplatin administration. The primary site for the clearance of cisplatin is the kidney. The most common clinical scenario is the gradual onset of nonoliguric AKI; however, electrolyte wastage is observed, particularly with high dosages of cisplatin. Glomerulonephritis, generally presenting as nephrotic syndrome, is associated with the presence of various types of cancer. The strongest association is with membranous nephropathy and solid tumors (lung, colon, breast, and prostate).

Keywords: Lung cancer, acute renal failure, chronic renal failure, glomerulonephritis

GİRİŞ

EPİDEMİYOLOJİ

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA AKCİĞER KANSERİ

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış malignite insidansı, 1970'lerin ortalarından beri tartışılan bir durumdur (1, 2). Cengiz ve ark. (3) yaptıkları bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan 2817 hastada değişik patolojilere sahip 188 organ tümörü (%6,7) bildirilmiştir. 2014'te yayınlanan bir çalışmada böbrek fonksiyon derecesi ve kanser riski arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (4). Sağlık hizmeti verilen, daha önce kanser tanısı olmayan ve böbrek fonksiyonları ölçülen 1.190.538 erişkin hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile kanser riski arasındaki ilişki araştırılmıştır. Primer sonlanım noktası böbrek kanseri, sekonder sonlanım noktası ise herhangi bir kanser (üroepitelyal, prostat, meme, akciğer ve kolorektal) olarak belirlenmiştir. Altı bin dört yüz yirmi kişi-yılı takip sonucunda, 72.875 hastada 76.809 kanser vakası saptanmıştır. Düşük eGFR (mL/dk/1,73 m²) artmış böbrek kanseri riski ile ilişkili bulunmuş ancak prostat, meme, akciğer, kolorektal veya herhangi başka bir kanserle ilişkili bulunmamıştır.

AKCİĞER KANSERİ OLAN HASTALARDA BÖBREK YETMEZLİĞİ

Genel popülasyonda sık bir patoloji olduğu bilinmesine rağmen (5), kanserli hastalarda böbrek yetmezliği insidansı the renal insufficiency and cancer medications (IRMA) çalışmasında değerlendirilmiştir (6). Bu çalışmada Fransa'da 15 kanser merkezindeki 4684 solid kanserli hastada böbrek yetmezliği prevalansının artmış olduğu saptanmıştır. Bu hastaların sadece %7,2 sinde serum kreatinini artmış olarak saptanmasına rağmen %50-60'ında kreatinin klirensi, KDOQI-KDIGO Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) ve Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tanımına göre evre 2 böbrek yetmezliği olarak tanımlanan 90 mL/dk'nın altında saptanmıştır. Bu çalışmadaki 445 akciğer kanserli hastanın verileri incelendiğinde, %13,4'ünün serum kreatinin seviyeleri 1,25 mg/dL'nin altında ancak KDOQI-KDIGO tanımına göre böbrek fonksiyonlarını ölçen Cockcroft-Gault ve aMDRD formülleri uygulandığında, hastaların sırasıyla %62,1 ve %55,9'unda böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptanmıştır (7). Altı yüz kırk dört kemoterapi reçetesinin %67,5'inin böbrek yetmezliği nedeniyle doz ayarlanması gerektiren veya bilinen verisi olmayan ilaç içerdiği

ve hastaların %78,3'ünün bu ilaçlardan en az bir tanesini almakta olduğu bildirilmiştir. Hastaların %71,6'sının nefrotoksik ilaç aldığı bildirilmiştir. Akciğer kanseri olan ve böbrek yetmezliği olup antikanser tedavisi alan (IRMA) 445 hastanın çoğunda, serum kreatinini normal olmasına rağmen böbrek yetmezliği prevalansı normal olarak saptanmıştır. Platinium tuzları gibi bazı antikanser ilaçları doz ayarlaması gerektirmektedir.

2010'da yayınlanan bir seride Belçika'daki yedi kanser merkezinden 1218 solid kanser hastası değerlendirilmiştir (8). Kreatinin yüksekliği (>1,2 mg/dL) prevalansı %14,9 bulunmuş ancak hastaların %64'ünün glomerüler filtrasyon hızı 90 mL/dk'nın altında saptanmıştır. Tedavi edilen hastaların (n=1087) %78,6'sının en az 1 adet doz ayarlaması gerektiren ilaç aldıkları, %78,1'inin en az 1 nefrotoksik ilaç almakta olduğu bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği olan ve doz düzenlenmesi gereken hastaların %56,5'inde doz ayarlaması yapılmadığı bildirilmiştir. Antikanser ilaçlarının yaklaşık %50'si temel olarak değişmeden veya aktif metabolit halinde idrar ile atıldıklarından, böbrek klirensindeki herhangi bir azalma toksik maddelerin birikimi ve doz aşımı ile sonuçlanabilmektedir. Ciddi toksisiteyi önlemek için böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılan kemoterapötik ajanların dozlarını azaltmak gerekir (9).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA AKCİĞER KANSERİNİN KLİNİK GİDİŞİ

Komorbidite varlığı, erken ve geç evre akciğer kanserli hastaların sağkalımında önemli bir etkiye sahiptir. 2004'teki bir seride eşlik eden kronik böbrek yetmezliği olan akciğer kanserli hastalar retrospektif olarak incelenmiştir (10). 107 hastanın, 17'si (%15,9) küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), 87'si (%81,3) küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak bildirilmiştir. Hastaların başvuruda en sık semptomları dispne, kilo kaybı ve göğüs ağrısı olup, sırasıyla %25, 20 ve 15'inde saptanmıştır. Çalışmada tüm hastalarda ortalama sağkalım 10 ay (aralık 0-116 ay); KHAK'li hastalarda 7 ay, KHDAK'li hastalarda ise 10 ay olarak bulunmuştur. Bu serinin sonuçlarına göre kronik böbrek yetmezliği olan akciğer kanserli hastaların sağkalımı ve klinik gidişi böbrek yetmezliği olmayan hastalarla benzer bulunmuştur (10).

KANSER HASTALARINDA AKUT BÖBREK HASARI NEDENLERİ

Tüm diğer hospitalize hastalarda olduğu gibi kanserli hastalarda da hipotansiyon, sepsis varlığı veya

Tablo 1. Kanser hastalarında böbrek yetmezliği nedenleri (Brenner & Rector's The Kidney 9. baskı)

➤ Prerenal
➤ Sepsis Volüm eksikliği (kusma, ishal, mukozit nedeni oral alımda azalma)
➤ Hepatorenal Sendrom (karaciğerin venooklüzif hastalığı)
➤ Kapiller kaçak sendromu (Interlökin-2 uygulaması ile)
➤ Hiperkalsemi
➤ Renal
➤ Akut tübüler nekroz
➤ İskemi (sepsis, şok)
➤ Nefrotoksik ajanlar (Aminoglikozidler, Amfoterisin B, kemoterapi)
➤ Tubulointerstisiel nefrit
➤ Tümör lizis sendromu (ürat ve fosfat nefropatisi)
➤ Alerjik reaksiyon
➤ Piyelonefrit
➤ Fırsatçı enfeksiyonlar
➤ İnfiltrasyon (lösemi/lenfoma)
Vasküler
➤ Trombotik mikroangiopati
➤ Kanser tedavisi ilişkili
➤ İlaça bağlı
➤ Kemik iliği nakli ilişkili
➤ Radyasyon hasarı ilişkili
Glomerülonefritler
➤ Amiloidoz
➤ Hafif zincir depo hastalığı
➤ Paraneoplastik Sendromlar (Membranöz, ANCA ilişkili, Fokal Segmental Glomeruloskleroz)
➤ Postrenal
➤ İntrarenal (ürat, asiklovir, metotreksat)
➤ Ekstrarenal (retroperitoneal fibrozis, lenfadenopati, direkt invazyon)

ANCA: anti nötrofil sitoplazmik antikor

radyokontrast, antifungal ve antibakteriyel ajan uygulamalarında akut böbrek hasarı gelişme riski vardır. Diğer nedenler ise kemoterapiler, immunsupresif ajanlar, toksik intrasellüler maddelerin salınımı veya malignitenin kendisi olarak sayılabilir (Tablo 1).

Akut böbrek hasarı ve multiorgan yetmezliği olan kanser hastalarında mortalite hızları %72-85'lerde seyretmektedir (11, 12). Diyaliz gerektiren akut böbrek

Tablo 2. Maligniteye bağlı hiperkalsemi (Brenner & Rector's The Kidney 9. baskı)

Kanser	Hiperkalsemi sıklığı	Mekanizma
Akciğer	%35	PTHrP Lokal osteoliz
Meme	%25	PTHrP Lokal osteoliz
Baş boyun	%6	PTHrP
Renal	%3	PTHrP Lokal osteoliz
Multipl myelom	%15	PTHrP (nadir) Lokal osteoliz 1,25 dihidroksivitamin D
Prostat	%7	Lokal osteoliz
Lenfoma	%15	PTHrP 1,25 dihidroksivitamin D

PTHrP: parathyroid hormone related protein

hasarlı kanser hastalarının prognozu, malignitesi olmayan ve diyaliz yapılan hastalardan daha kötüdür.

KANSERLİ HASTALARDA SIK GÖRÜLEN NEFROLOJİK SORUNLAR MALİGNİTEYE BAĞLI HİPERKALSEMİ

- Malignite, hospitalize hastalarda en sık hiperkalsemi nedenidir. Hiperkalsemi, genellikle kanser ilerlediğinde görülen geç bir bulgudur ve kötü prognozla ilişkilidir. Malignite ilişkili hiperkalsemi-deki ana mekanizmalar (Tablo 2);
 - (1) Paratiroidhormon-ilişkili protein (PTHrP) salınımı
 - (2) Lokal sitokinlerin salınımına bağlı direkt osteolitik metastazlar
 - (3) 1,25 dihidroksi vitamin D sekresyonu
 - (4) Nadiren tümörden paratiroid hormon salgılanması (13)
 olarak sayılabilir

Hiperkalsemi, nefrojenik diyabetes insipidus yaparak prerenal azotemi, renal vazokonstriksiyon ve intratübüler kalsiyum çökmesi ile sonuçlanır (14). Serum kalsiyum düzeyi 13 mg/dL'yi aştığında hastaların çoğunda bir miktar volüm azlığı gelişmiştir. Volüm replasmanı ve salin diüzezi uygulanması tedavinin temelini oluşturur. Kalsiyum atılımını artırmak için yüksek volümlerde intravenöz izotonik sodyum infüzyonu yapılmalıdır. Volüm azlığı düzeltildikten sonra kalsiüzezi artırmak için furosemid kullanılabilir. Tiazid diüretikler idrar kalsiyum atılımını azalttıkları ve serum kalsiyumunda artışa neden oldukları için kullanılmamalıdır. Ciddi vakalar-

da serum kalsiyumunu kontrol için bisfosfonatlar gerekebilir (15, 16). İkinci nesil bisfosfonatlar olan pamidronat ve klodronat sık kullanılan ajanlardır. İkisi de 30-90 mg dozunda tek intravenöz injeksiyonla uygulanabilir ve kalsiyum seviyelerini birkaç hafta boyunca normal düzeylerde tutabilir (17) ancak etkileri bir miktar geç ortaya çıkar ve normokalsemiye ulaşmak için ortalama 4 gün gerekebilir. Dolayısıyla acil durumlarda kalsiyumu düşürmek için diğer metodlar kullanılmalıdır. Bir diğer ajan olan kalsitonin, osteoklast aktivitesini inhibe eder. Etkisi hızlı ortaya çıkar ancak yarı ömrü kısadır ve sıklıkla tek başına verilmez, genellikle pamidronat ile kombine edilir (18).

TÜMÖR LİZİS SENDROMU

Tümör lizis sendromu, maligniteli hastalarda hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve hiperkalemi ile ortaya çıkan bir tablodur. Hematolojik malignitelerde spontan olarak ortaya çıkabileceği gibi daha sık olarak büyük tümör yükü olan hastalarda sitotoksik tedavi sonrası gelişebilir. Tümör lizis sendromu, Non Hodgkin Lenfoma, akut lenfoblastik lenfoma, kronik myeloid lösemi blast krizlerinde, küçük hücreli akciğer kanserinde ve metastatik meme kanserinde gelişebilir (19). Gelişen akut böbrek hasarı, diyalizi de içeren agresif destek tedavisi ile çoğu hastada geri dönüşümlüdür.

Tümör lizis sendromu ilişkili akut böbrek hasarı, temelde iki ana faktör ile ilişkilidir; bunlar böbrek yetmezliği ortaya çıkmadan önceki volüm azlığı ve ürik asit ve kalsiyum fosfat komplekslerinin renal tübüller ve dokularda çökmesidir (20). Hastalardaki volüm azlığının nedeni anoreksi, malignite ilişkili bulantı ve kusma, ateş veya takipneye bağlı artmış farkedilmeyen kayıp olabilir. Hiperürisemi, kemoterapi öncesi var olabileceği gibi, allopurinol ile profilaksiye rağmen tedavi sonrası da gelişebilir (21). Ürik asit, fizyolojik pH'ta tamamen yakın iyonize olmasına rağmen, renal tübüllerdeki asidik ortamda çözünmez hale gelir. Ürik asidin çökmesi, intratübüler tıkanma ve sonrasında artmış böbrek vasküler direnci ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı ile sonuçlanır (22). Tümör lizis sendromunda hiperfosfatemi ve hipokalsemi de gelişir. Hiperürisemi gözlenmeyen tümör lizis sendromunda, akut böbrek hasarı intrarenal kalsifikasyon ve akut nefrokalsinozise bağlanmıştır. Ürik asit fizyolojik pH'ta çözünmez olduğundan geçmişte intravenöz sıvılara sodyum bikarbonat eklenerek idrar pH'ı 6.5'tan yüksekte tutulmaya çalışılmıştır. Bu tedavinin bir takım potansiyel yan etkileri olduğundan artık önerilmemektedir. Alkali uygulamasına bağlı gelişen sistemik alkaloz hipokalsemiyi artırarak tetani ve bayıllara yol açabilir. Ayrıca

alkali pH, idrar kalsiyum fosfat çözünürlüğünü azaltır ve fosfat nefropatisini tetikleyebilir.

Yüksek tümör lizis sendromu riskine sahip hastalarda ürik asit oluşumunu önlemek için allopurinol verilir. Tümör yıkımı esnasında allopurinol uygulamasına rağmen ürik asit atılımı artabileceğinden akut böbrek hasarı gelişimini önlemek için intravenöz hidrasyon yapmak gereklidir. Allopurinol ve metabolitleri idrardan atıldığından böbrek fonksiyonları azalmış olan hastalarda doz azaltmak gereklidir. Allopurinolün diğer dezavantajları hipersensitivite reaksiyonu, ilaç etkileşimleri ve ürik asit seviyelerini azaltmada geç etki göstermesidir. Ürikaz yakın zamanda A.B.D 'de kullanımı onaylanmış yeni bir ajandır. Ürik asidi suda çözünebilir allantoine çevirir böylece serum ürik asit seviyelerini ve idrar ürik asit atılımını azaltır (23). Ürat oksidazın rekombinant formu olan rasbucurase da ürik asit seviyelerini allopurinole göre daha etkin bir biçimde düşürür (24). Rasbucurase, yüksek tümör lizis sendromu riski olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (25). Yüksek tedavi maliyeti nedeniyle düşük-orta riskli hastalarda rasbucurase kullanımı ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tümör lizis sendromuna bağlı gelişen akut böbrek hasarında diyaliz, klasik endikasyonlar olan durumlarda; tıbbi tedaviye yanıtız sıvı fazlalığı, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve hiperürisemide gerekebilir. Yüksek tümör lizis sendromu riskine sahip hastalarda böbrek yetmezliği gelişimini önlemek için diyaliz yapılmasına yönelik yoğun bir ilgi vardır. Beş çocukla yapılan küçük ölçekli bir çalışmada kemoterapi uygulanmadan sürekli hemofiltrasyon tedavisine başlanmış ve hastaların % 80'inde böbrek yetmezliği gelişimini engellediği gözlemlenmiştir (26). Sürekli diyalizin komplike, pahalı ve riskli bir tedavi olması nedeniyle rutin profilaksi için kullanımı önerilememektedir.

AKCİĞER KANSERİNDE KEMOTERAPÖTİK AJANLARA BAĞLI OLARAK GELİŞEN NEFROTOKSİTE CİSPLATİN

Nefrotoksiste cisplatin uygulamasındaki en sık doz sınırlayan yan etkidir. Cisplatin klirensinden sorumlu ana organ böbrektir. En sık klinik senaryo, kademeli olarak gelişen ve oligürik olmayan akut böbrek hasarıdır, bunula birlikte özellikle yüksek cisplatin dozlarında elektrolit kaybı da gözlenmektedir (27). Renal proksimal tübüller hücrelerin apoptozu indüklenir, bu da potasyum, magnezyum, kalsiyum gibi elektrolitlerin ve bikarbonatın kaybına yol açar. Uzun süre cisplatin tedavisi alan hastalarda görülen bir diğer elektro-

lit bozukluğu da hipomagnezemi (28). Cisplatin ilişkili direkt tubuler toksisite, düşük klorlu ortamda şiddetlenmektedir. Cisplatin toksisitesine bağlı gelişen glomerüler filtrasyon hızındaki azalma, genellikle maruziyetten 3-5 gün sonra olur. 50 mg/m²'den fazla dozda cisplatin, böbrek yetmezliği oluşturmaya yeterlidir. Böbrek hasarı sıklıkla geri dönüşümlüdür ancak tekrarlayan dozlarda 100 mg/m²'den fazla cisplatin, kalıcı böbrek hasarına yol açabilir. İzotonik sodyum ile hidrasyon ve nefrotoksik ajanlardan kaçınmak cisplatinine bağlı nefrotoksitenin önlenmesinde en etkin yoldur. Amifostinin DNA tamirini uyararak ve serbest radikalleri azaltarak cisplatin nefrotoksitesini azalttığı gösterilmiştir (29, 30). Cisplatin tedavisinin kesilmesiyle hastaların çoğunun böbrek fonksiyonları normale döner ancak cisplatin nefrotoksitesine bağlı akut böbrek hasarı gelişen hastaların uzun süreli takiplerinde glomerüler filtrasyon hızlarının ortalama %15 azalma olduğu bildirilmiştir (31). Carboplatin ve oksaliplatin gibi yeni platinium ajanları, cisplatinden daha az nefrotoksiktir ve altta yatan böbrek hastalığı olan hastalarda alternatif olabilir (32,33). Yine de, akut böbrek hasarı ve elektrolit bozuklukları bu ilaçlarla da gelişebilmektedir.

Renal toksisite olan diğer ajanlar ifosfamid, siklofosfamid, metotreksat, azacitidin, INF- α (Interferon- α), IL-2 (İnterlökin-2), imatinib mesilat, bevacizumab, cetuximab, kalsinörin inhibitörleri ve bisfosfanatlar olarak sayılabilir.

GLOMERÜLONEFRİTLER

Sıklıkla nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkan glomerülonefritler bazı kanser tipleri ve graft versus host disease (GVHD) ile ilişkilidir (Tablo 3).

Tablo 3. Malignite ilişkili glomerülonefritler (Brenner & Rector's The Kidney 9. baskı)

Membranöz glomerülonefrit

- Meme kanseri
- Akciğer kanseri
- Kolon kanseri
- Prostat kanseri
- Graftversus host hastalığı

Minimal değişiklik hastalığı

İmmunglobulin A nefropatisi

ANCA Vaskülit (vaka raporları)

Fokal Segmental glomerüloskleroz

ANCA: anti nötrofil sitoplazmik antikor

En güçlü ilişki membranöz nefropati ve solid tümörler (akciğer, kolon, meme ve prostat) arasındadır (33). Membranöz nefropatili 240 hastayı içeren bir kohort çalışmasında 24 hastanın renal biyopsi esnasında veya 1 yıl içinde kanser tanısı aldığı bildirilmiştir (34). Genel popülasyonla karşılaştırıldığında kanser insidansı (standart kanser insidans oranı erkeklerde 9,8, kadınlarda 12,3) anlamlı olarak yüksektir. Tanı anında kanser ilişkili membranöz nefropati ve idiyopatik membranöz nefropatinin klinik bulgularında fark yoktur. Malignite ile ilişkisinden dolayı, Amerikan Kanser Birliği tarafından idiyopatik membranöz nefropatisi alan 40 yaşından büyük hastalara kanser taraması yapılması önerilmektedir. Paraneoplastik sendromun mekanizması bilinmemektedir, in situ immün kompleks oluşumu ve kompleman aktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir (35, 36).

Hodgkin Lenfoma ve minimal değişiklik hastalığı arasında da güçlü bir ilişki vardır (37-39). Nefrotik sendrom sıklıkla lenfoma tanısından birkaç ay önce ortaya çıkar ve etkin lenfoma tedavisi ile genellikle ortadan kalkar.

Kanser hastalarında ayrıca fokal skleroz, membranoproliferatif glomerülonefrit, Ig A nefropatisi ve ANCA ilişkili vaskülit de bildirilmiştir.

TORAKS CERRAHİSİ SONRASI AKUT BÖBREK HASARI

Toraks cerrahisi yöntemleri son 10-15 yıl içinde açık cerrahiden video yardımcı torakoskopi ve robotik akciğer rezeksiyonuna geçiş gibi dramatik bir ilerleme kaydetmiştir. Buna rağmen mortalite, hastanede kalış süresi ve komplikasyonların hızlarında belirgin bir azalma olmamıştır (40, 41). Toraks cerrahisinden sonra pulmoner komplikasyonlar (atelektazi, pnömoni ve değişik derecelerde akut solunum sıkıntısı sendromu) birinci sıradaki morbidite ve mortalite nedenidir. Postoperatif akciğer hasarı hızları en fazla sağ pnömektomide (%10,8) görülür, sonrasına giderek azalan oranlarda sol pnömektomi (%9,4), lobektomi (%5,5), segmentektomi (%4,1), kama rezeksiyonda (% 4) ve bi-lobektomide (%3,8) ortaya çıkar (42).

Zeldin ve ark. (43) 1984' te 'pnömektomi sonrası pulmoner ödem' ile aşırı sıvı uygulaması arasındaki ilişki hipotezini öne sürdükten sonra sıvı uygulaması pulmoner komplikasyonlara yol açan nedenler arasında en sık vurgulanan faktör olmuştur. Akciğer rezeksiyonundan sonra pulmoner ödem gelişiminde iki mekanizma rol oynar: hidrostatik basınç ve artmış kapiller geçirgenlik. Bu düşünceler toraks cerrahisi hastalarında kısıtlayıcı sıvı tedavisi ve koruyucu akciğer ventilasyon strate-

jileri ile sonuçlanmıştır. Bu önlemlerle akciğer hasarı insidansı azalmıştır ancak 'kuru' anestezi ve anestezi sonrası bakım daha fazla hipovolemi, hipoperfüzyon ve organ hasarı ile sonuçlanabilmektedir.

Akciğer rezeksiyonu yapılacak olan hastalardaki en uygun sıvı tipi toraks cerrahisi alanında ayrıntılı olarak belirlenmemiştir, en fazla bilgi değişik hasta tiplerini içeren yoğun bakım çalışmalarından elde edilmiştir (44-47). Ishikawa ve ark. (49) retrospektif gözlemsel çalışmasında HES (hidroksietil starch)'in (%10 pentastarch 250/0,45 ve 6% hidroksietil starch 130/0,4) akut böbrek hasarı gelişiminde muhtemel bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Araştırmacılar HES kullanımı ile akut böbrek hasarı gelişimi arasında zayıf bir ilişki bulmuşlardır (OR (odds ratio) 1,5, CI (confidence interval) % 95 1,1-2,1, p=0,01). Ancak aynı çalışmada, bu sonuçların çalışmadaki düşük hasta sayısı ve HES tiplerinde farklılık olması nedeniyle dikkatle incelenmesi gerektiği belirtilmiştir. Kardiyak, vasküler ve genel cerrahide olduğu gibi toraks cerrahisinde de böbrek multifaktöryel bir biçimde zarar görür. Bu etkenler arasında inflamasyon (cerrahi travma), anestezi (azalan glomerüler filtrasyon hızı, idrar çıkışı ve sodyum atılımı) ve diğer cerrahilerden daha fazla olarak hipovolemi vardır (48, 49). Toraks cerrahisinde hedefe yönelik sıvı ve volüm uygulamaları diğer kontrolsüz tedavilere göre daha uygun olacaktır (50, 51).

Akut böbrek hasarı geçmiş yıllarda sıklıkla gözden kaçmış olmakla birlikte akciğer rezeksiyonlarında önemli oranlarda görülen bir durumdur. Licker ve ark. (50) akciğer kanseri için elektif cerrahi yapılan 1345 hastada %6,8 oranında akut böbrek hasarı geliştiğini göstermiştir (50). Akut böbrek hasarına zemin hazırlayan bazı preoperatif faktörler tanımlanmıştır (Tablo 4).

Benzer bir biçimde Ishikawa ve ark. (49) AKIN kriterlerini kullanarak yaptıkları retrospektif gözlemsel bir çalışmada değişik tiplerde akciğer rezeksiyonu yapılan 1129 hastada akut böbrek hasarı insidansını %5,9 olarak bildirmişlerdir. Akut böbrek hasarı tekrarlanan trakeal entübasyon (%12-%2), uzamış postoperatif mekanik ventilasyon (%15-%3) ve uzayan hastanede kalma süreleri ile ilişkili bulunmuştur(10 gün-8 gün). Akut böbrek hasarı olan hastalarda kardiyak ve pulmoner morbidite 3-4 kat artmış, mortalite ise akut böbrek hasarı olmayan hastalara göre 10 kat fazla bulunmuştur. Otörler akut böbrek hasarının en çok birkaç faktörün etkisi sonucunda geliştiğini bildirmişlerdir; bunlar yüksek risk hastalar (ASA (American Society of Anesthesiologists) 3 ve 4), uzamış hipotansiyon, hipovolemi, ilaç ilişkili vazokonstriksiyon, ventilatör ilişkili akciğer hasarları ve cerrahi travmaya bağlı inflamasyondur (50).

Tablo 4. Toraks cerrahisinde akut böbrek hasarı gelişimi için risk faktörleri (51)

Toraks cerrahisinde akut böbrek hasarı gelişimi için pre- ve peroperatif risk faktörleri

Hipertansiyon
Periferik vasküler hastalık
Anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı veya Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)
İntraoperatif nişasta kullanımı
Yaş
Sigara içiciliği
Alkol kullanımı
Koroner arter hastalığı
Diabetes mellitus
Dislipidemi
Düşük hematokrit değerleri
Zirve oksijen tüketimi
FEV ₁
Geniş akciğer rezeksiyonu
Yüksek miktarlarda kolloid ve vazopressör kullanımı
FEV: forced expiratory volume

Hobson ve ark. (52) da kardiyotorasik cerrahi ilişkili akut böbrek hasarı gelişen hastaların uzun süreli sağkalımlarını değerlendirmiştir. 2973 hastalık retrospektif bir çalışmada 401 toraks cerrahisi hastasında RIFLE (Risk Injury Failure Loss End) kriterlerine (Tablo 5) göre %33 oranında akut böbrek hasarı geliştiği bildirilmiştir (RIFLE R %16, RIFLE I %12, RIFLE F %5). Toraks cerrahisi gurubunda akut böbrek hasarı gelişimi için tehlike oranı 1.60 (%95 CI_{1,18-2,17}, p=0,002) olarak saptanmıştır ve RIFLE sınıfı ile mortalite arasında direkt bir ilişki bulunmuştur. İlginç olarak akut böbrek hasarından tamamiyle kurtulan hastalarda bile uzun vadede ölüm için tehlike oranı akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında yaklaşık %30 daha fazla (OR: 1,28 (CI_{1,11-1,48}) olarak saptanmıştır.

Postoperatif dönemde tüm hastalarda, ama ABH (akut böbrek hasarı) gelişme riski yüksek olan hastalarda özellikle ABH 'nın erken tanısı ve sürecin doğru yönetimi çok önemlidir. ABH'nın ilk klinik belirtisi çoğunlukla idrar çıkışında azalmadır. Saatlik idrar çıkışının <30mL/kg/saat olması ve bu durumun >6 saat sürmesi ABH tanısının konulması için yeterlidir. İdrar çıkışındaki azalmayla birlikte ya da bağımsız olarak serum kreatinin değerinde en fazla 48 saat için >0.3 mg/dL artışı olması da yine ABH tanısı koymak için

Tablo 5. RIFLE kriterleri**R: Risk**

Risk serum kreatinin seviyesinde meydana gelen %50 artış ve buna bağlı olarak GFH'de meydana gelen % 25'lik düşüş ya da idrar atılımının 6 saatten uzun sürede saatte 0.5 mL/kg düzeyinin altına düşmesi.

I: Injury

Böbrek hasarı serum kreatinin seviyesinin 2 katına çıkması ve idrar atılımının 12 saatten fazla süre boyunca, saatte 0,5 mL /kg'dan daha düşük olması.

F: Failure

Böbrek yetmezliği ise serum kreatinin seviyesinde meydana gelen 3 kat yükselme, GFH'de meydana gelen % 75 azalma ya da 24 saatten fazla süre idrar atılımının saatte 0,3 mL/kg'dan az olması ya da 12 saatten fazla süren anüri

L: Loss of renal function

Renal fonksiyon kaybı hastanın 4 haftadan uzun süre renal replasman tedavisi görmesi

E: End-stage renal disease

Renal fonksiyonların tümüyle kaybı tedavi ile iyileşemeyecek hastalar

GFH: glomerular filtrasyon hızı

Tablo 6. Akciğer Kanseri operasyonları sonrasında başlıca RRT İndikasyonları**Akciğer Kanseri operasyonları sonrasında başlıca RRT İndikasyonları**

Hiperkalemi (K⁺>6.5 mEq/L)

Hipervolemi/ pulmoner ödem

BUN > 100 mEq/L

Asidoz

RRT: renal replasman tedavisi; BUN: blood urea nitrogen

yeterlidir. Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde ya da serviste hasta izleminde hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı takibinin dikkatle yapılması gerekir. Renal fonksiyonu gösteren üre ve kreatinin takibi de önemli olmakla birlikte, bu parametreler hasar oluştuktan sonra yükselirler, bu nedenle de aslında geç belirteçlerdir. Rutin kullanımda henüz yaygınlaşmamış olmakla beraber, idrarda NGAL (nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin), KIM-1(kidney injury molecule-1), sistatin C v.b bazı belirteçler, gelişmekte olan ABH'nın daha erken tanınmasına olanak sağlayabilmektedir.

Akciğer kanseri ameliyatlarından sonra gelişen ABH, önceden renal fonksiyonları tamamen normal olan hastalarda gelişebileceği gibi, önceden kronik böbrek hastalığı olup, bu zeminde yeni ve akut bir hasarın gelişmesiyle de ortaya çıkabilir ki, buna kronik zeminde ABH adı verilir.

CERRAHİ TEDAVİ UYGULAMALARINDA, OPERASYON ÖNCESİ-SIRASI VE SONRASINDAKİ DÖNEMDE, BÖBREK HASARINA YÖNELİK KORUYUCU TEDBİRLER

- 1- Risk altındaki hastaların preoperatif değerlendirme sırasında belirlenmesi
- 2- Yakın geçmişte kontrastlı görüntüleme yöntemleri uygulanmış hastalarda operasyonun, bu işlemlerden 1 hafta sonrasına ertelenmesi
- 3- Pre ve peroperatif dönemde ortalama arter basıncının >60 mmHg'da tutulmaya çalışılması
- 4- Nefrotoksik ajanlardan kaçınılması

AKUT BÖBREK HASARI'NIN SEYRİ VE YÖNETİMİ

Akciğer kanseri operasyonlarından sonra gelişen ABH %80 olguda, perop dönemde renal perfüzyonun azalmasına neden olan hipotansif epizotlardan kaynaklanan prerenal nedenlidir. Bu olguların bir bölümü erken dönemde sıvı desteği ile geri döndürülebilirken, geç kalınan olgularda akut tubuler nekroz (ATN) gelişerek, süreç renal ABH'na ilerler. ATN geliştikten sonra, tubuler hücrelerin rejenerasyonunun tamamlanmasına kadar, süreç başlangıç fazı, idame fazı ve iyileşme fazı olarak 3 bölümde ayrılır. Başlangıç fazında hasar yeni oluşmaya başlarken, idame fazında hastaların çoğunluğu oligo-anurik seyrederek. İdame fazı 2-3 hafta sürebilir, bazen 1 aya kadar da uzayabilir. İdrarın yavaş yavaş artmaya başlamasıyla iyileşme başlar ve hasta poliürik faza girer. Her üç fazda da hastanın aldığı ve çıkardığı sıvı miktarının, bun, kreatinin, sodyum ve potasyum değerlerinin yakından takibi gerekir. Yine bu süreçte pH ve bikarbonat düzeylerinin de kan gazı takibiyle belirlenmesi önemlidir. ABH'nın iyileşmesini hızlandıran özel bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ancak kendi gelişme ve iyileşme sürecini tamamlarken, hastaya gerekli destek tedavisinin zamanında ve doğru olarak yapılması önemlidir. Bu destek tedavisi, hastanın övolemik tutulmasını ve katabolik bir süreçte olması nedeniyle yeterli kalori desteğinin verilmesini amaçlar. Özellikle oligo-anurik dönemde renal replasman tedavisi (RRT) desteği önemlidir. Tablo 6'da postoperatif dönemde başlıca RRT indikasyonları özetlenmiştir.

Uygulanacak RRT tipi hastanın hemodinamik durumuna göre belirlenir. İnotrop gereksinimi olmayan, hemodinamik durumu stabil olan hastalarda, günlük ya da gereksinimine uygun olarak haftada 3 kez konvansiyonel hemodiyaliz tedavisi uygulanabilir. Buna karşılık, yoğun inotrop gereksinimi olan, hipotansif, hemodinamik olarak stabil olmayan olgularda sürekli renal rep-

lasman tedavileri tercih edilmektedir. Konvansiyonel hemodiyaliz ile sürekli tedaviler arasında hasta sağlığını açısından bir fark gösterilememiş olmasına rağmen, nefroloji pratiğinde daha çok yukarıda belirtilen yaklaşım benimsenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS. Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1975;1:883-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Sutherland GA, Glass J, Gabriel R. Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 1977;18:182-4. [\[CrossRef\]](#)
3. Cengiz K. Increased incidence of neoplasia in chronic renal failure (20-year experience). *IntUrolNephrol* 2002;33:121-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327-34. [\[CrossRef\]](#)
5. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 32:992-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 110:1376-84. [\[CrossRef\]](#)
7. Launay-Vacher V1, Eteessami R, Janus N, et al. Lung cancer and renal insufficiency: prevalence and anticancer drug issues. *Lung* 2009;187:69-74. [\[CrossRef\]](#)
8. Janus N1, Launay-Vacher V, Byloos E, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 2010;103:1815-21. [\[CrossRef\]](#)
9. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;43:14-34. [\[CrossRef\]](#)
10. Patel P, Henry LL, Ganti AK, Potti A. Clinical course of lung cancer in patients with chronic kidney disease. *LungCancer* 2004 Mar;43:297-300. [\[CrossRef\]](#)
11. Benoit DD, Hoste EA, Depuydt PO, et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:552-8. [\[CrossRef\]](#)
12. Lanore JJ, Brunet F, Pochard F, et al. Hemodialysis for acute renal failure in patients with hematologic malignancies. *Crit Care Med* 1991;19:346-51. [\[CrossRef\]](#)
13. Grill V, Martin TJ. Hypercalcemia of malignancy. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1:253-63. [\[CrossRef\]](#)
14. Smolens P, Barnes JL, Kreisberg R. Hypercalcemia can potentiate the nephrotoxicity of Bence Jones proteins. *J LabClinMed* 1987;110:460-5.
15. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18:75-85. [\[CrossRef\]](#)
16. Fleisch H. Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991;42:919-44. [\[CrossRef\]](#)
17. Singer FR, Minoofar PN. Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:259-88.
18. Hosking DJ, Gilson D. Comparison of the renal and skeletal actions of calcitonin in the treatment of severe hypercalcaemia of malignancy. *Q J Med* 1984;53:359-68.
19. Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Semin Oncol* 1989;16:504-15.
20. Arrambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. *Semin Nephrol* 1993;13:273-80.
21. Kjellstrand CM, Cambell 2nd DC, vonHartzsch B, et al. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* 1974;133:349-59. [\[CrossRef\]](#)
22. Shimada M, Johnson RJ, May Jr WS, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2960-4. [\[CrossRef\]](#)
23. Masera G, Jankovic M, Zurlo MG, et al. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr* 1982;100: 152-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998-3003. [\[CrossRef\]](#)
25. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-78. [\[CrossRef\]](#)
26. Saccante SL, Kohaut EC, Berkow RL. Prevention of tumor lysis syndrome using continuous veno-venous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 1995;9:569-73. [\[CrossRef\]](#)
27. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:460-4. [\[CrossRef\]](#)
28. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985;56:2765-70. [\[CrossRef\]](#)
29. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999;17:3333-55.
30. Santini V, Giles FJ. The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent. *Haematologica* 1999;84:1035-42.
31. Osanto S, Bukman A, Van Hoek F, Sterk PJ, De Laat JA, Hermans J. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:574-9.
32. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal

- carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:386-91. [\[CrossRef\]](#)
33. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999;56:355-77. [\[CrossRef\]](#)
34. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510-7. [\[CrossRef\]](#)
35. Couser WG, Wagonfeld JB, Spargo BH, Lewis EJ. Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med.* 1974;57:962-970. [\[CrossRef\]](#)
36. Helin H, Pasternack A, Hakala T, Penttinen K, Wager O. Glomerular electron-dense deposits and circulating immune complexes in patients with malignant tumors. *Clin Nephrol* 1980;14:23-30.
37. Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's Disease. Report of four cases and review of the literature. *Am J Med* 1971;50:56-66. [\[CrossRef\]](#)
38. Kramer P, Sizoo W, Twiss EE. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Report of five cases and review of the literature. *Neth J Med* 1981;24:114-9.
39. Dabbs DJ, Striker LM, Mignon F, Striker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias. *Am J Med* 1986;80:63-70. [\[CrossRef\]](#)
40. Gopaldas RR, Bakaeen FG, Dao TK, Walsh GL, SwisherSG, Chu D. Video-assisted thoracoscopic versus open thoracotomy lobectomy in a cohort of 13,619 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1563-70. [\[CrossRef\]](#)
41. Louie BE, Farivar AS, Aye RW, Vallieres E. Early experience with robotic lung resection results in similar operative outcomes and morbidity when compared with matched video-assisted thoracoscopic surgery cases. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1598-604. [\[CrossRef\]](#)
42. Alam N, Park BJ, Wilton A, et al. Incidence and risk factors for lung injury after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1085-91. [\[CrossRef\]](#)
43. Zeldin RA, Normandin D, Landtwing D, Peters RM. Postpneumonectomy pulmonary edema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:359-65.
44. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012;255:821-9. [\[CrossRef\]](#)
45. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39. [\[CrossRef\]](#)
46. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11. [\[CrossRef\]](#)
47. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34. [\[CrossRef\]](#)
48. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-17. [\[CrossRef\]](#)
49. Ishikawa S, Griesdale DE, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg* 2012;114:1256-62. [\[CrossRef\]](#)
50. Licker M, Cartier V, Robert J, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;91:844-50. [\[CrossRef\]](#)
51. Diaper J, Ellenberger C, Villiger Y, et al. Comparison of cardiac output as assessed by transesophageal echo-Doppler and transpulmonary thermodilution in patients undergoing thoracic surgery. *J Clin Anesth* 2010;22:97-103. [\[CrossRef\]](#)
52. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-53. [\[CrossRef\]](#)