



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSTEN DAHİLİYE YOĞUN BAKIMA YATAN
YAŞLI HASTALARDA İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLER
İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Haşim Onur ULUÖZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet SEBE

ADANA – 2011

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ

Acil tıp uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yüksel Gökel'e, değerli önerileri ve yapıcı eleştirileri ile beni destekleyen değerli hocam ve tez danışmanım, Doç. Dr. Ahmet Sebe'ye ve saygı değer hocam Doç. Dr. Zeynep Kekeç'e ve Doç Dr Salim Satar hocama teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Dahiliye Yoğun Bakımın değerli hocası Doç. Dr. Emre Karakoç'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı Acil ünitesinde görevli hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma ve Dahiliye Yoğun Bakım doktor hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Üzüntü ve sevinçleri beraber paylaştığımız tüm doktor arkadaşlarıma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalına, bu çalışmamın gerçekleşmesinde katkıları olan Etik Kurul Üyelerine;

Bugünlere ulaşmamda büyük pay sahibi olan aileme, her zaman olduğu gibi zorlu asistanlık süresinde de hep yanımda olan sevgili eşim Işıl'a, annem, babam ve kardeşlerime bana verdikleri destek için teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. H. Onur Uluöz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN RESMİ KURULUŞ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT-KEYWORDS.....	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İmmün Sistem	3
2.1.1 Sitokinler	4
2.1.1.1. TNF'nin Biyolojik Özellikleri	6
2.1.1.2. IL-1'in Biyolojik Özellikleri	7
2.1.1.3. IL-6'nın Biyolojik Özellikleri	11
2.1.2. C reaktif protein (CRP)	14
2.1.2.1. İnterloklin-10	16
2.2. Takipte Kullanılan APACHE II Skoru (Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)	17
2.3. Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor II (Simplified Acute Physiology Score) (SAPS II)	20
2.4. Glaskow Koma Skoru	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	47

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. APACHE II Skorlama Sistemleri.....	19
Tablo 2. SAPS II'nin değişken ve parametreleri.....	21
Tablo 3. Glaskow koma skoru	22
Tablo 4. Tüm hastalarda cinsiyet ve mortaliteye göre sayısal değerler.	25
Tablo 5. Eksitus ve taburcu olan hastaların ortalama yaş ve yatış sürelerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6. Acil servisten yoğun bakıma yatan hastaların tanıları ve yüzdelik dağılımı	26
Tablo 7. Eksitus ve taburcu olan hastaların yaş ve biyokimyasal-hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi.....	27
Tablo 8. Eksitus ve taburcu hastalarda ortalama sitokin düzeyleri.....	28
Tablo 9. CRP için Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları.	29
Tablo 10. IL-1 için Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları	29
Tablo 11. IL-6 için Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları	29
Tablo 12. IL-10 için Kaplan meier yaşam analizi sonuçları.....	30
Tablo 13. TNF alfa için Kaplan meier yaşam analizi sonuçları	31
Tablo 14. Eksitus ve taburcu olan hastalarda skorlar ile mortalite arasındaki ilişki.	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil-1. IL-10 kaplan meier yaşam analizi çizelgesi.....30

KISALTMALAR

T.C.	: Türkiye Cumhuriyeti
ARK	: Arkadaşları
DYBÜ	: Dahiliye Yoğun Bakım ünitesi
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
NK	: Antijene özgün doğal öldürücü
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein
GM-CSF	: Granulosit makrofaj koloni stümüle edici faktör
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü
M-CSF	: Makrofaj koloni stümüle edici faktör
G-CSF	: Granulosit koloni stimüle edici faktör
BSF-2	: B hücresi stimülatör faktör
sT4	: Serbest Tiroksin
sT3	: Serbest Triiyodotironin
TSH	: Tirotropin, Tiroid Stimüle Edici Hormon
PTZ	: Protrombin Zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Alb	: Albumin
Hb.	: Hemoglobin
LRA	: Lojistik regresyon analizi
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör
CRP	: C-Reaktif Protein
IL	: İnterlökin
BK	: Beyaz Küre
FiO₂	: Fraksiyona oksijen yüzdesi
PO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
OAB	: Ortalama Arteryel Basınç
KAH	: Kalp Atım Hızı
ACTH	: Adreno Kortikotropik Hormon
SAPS	: Basitleştirilmiş akut fizyolojik skor
APACHE	: Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi

APS : Akut fizyoloji skoru
GKS : Glasgow Koma Skalası
PLT : Platelet
ICU : Intensive Care Unit

ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Acil servisten dahiliye yoğun bakıma yatan yaşlı hastalarda inflamatuvar belirteçler ile mortalite arasındaki ilişki

Yoğun bakımda yatan yaşlı hastalarda mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu çalışmada dahiliye yoğun bakıma yatan yaşlı hastaların (55 yaş üstü) mortalitesini tahmin etmemize yardımcı olan inflamatuvar belirteçler ve GKS, APACHE-II, SAPS -II, skorlarının da kullanarak bunların birbirleriyle olan ilişkisini saptamaya çalıştık.

Çalışmamıza, 48'i (% 65.8) erkek, 25'i (% 34.2) kadın olmak üzere toplam 73 hasta aldık. Hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan belirteçler olarak; yaş, APACHE II skoru, SAPS -II skoru, GKS, serumda lökosit sayısı, hemoglobin, CRP (c reaktif protein), IL-1 (interlökin-1), IL-6 (interlökin-6), IL-10 (interlökin-10), TNF-alfa (tümör nekroz faktör-alfa), PTZ (protrombin zamanı), aPTT (aktive parsiyel tromboblastin zamanı), Albumin, ferritin belirlendi.

Eksitus ve taburcu olan hastalar arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ortalama yatış süresi ise anlamlı bulundu.

Prognostik belirteçlerinden, APACHE II skoru, lökosit sayısı, PTZ, IL-1, IL-6, TNF-alfa, hemoglobin'in istatistiksel olarak mortalite ile ilişkisi bulunamadı. Ferritin, aPTT, GKS, SAPS -II'nin yüksekliği ve albümin düşüklüğü ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.

CRP, TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-10 düzeylerinin mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak DYBÜ'ne yatan yaşlı hastaların mortalite tahmininde; SAPS -II, GKS, ferritin, albümin, aPTT ölçümlerinin kullanılabileceği tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Albumin, APACHE-II, aPTT, ferritin, GKS, mortalite, SAPS-II, sitokin, yaşlı hastalar, yoğun bakım.

ABSTRACT-KEYWORDS

The relationship between inflammatory reagents and mortality in old patients coming to internal medicine intense care after emergency service

The mortality rate is quite high in patients hospitalized in intensive care unit. In this study, we tried to determine the relationship by using inflammatory reagents and GKS, Apache-II, Saps-II scores which helped us guess the mortality of old patients (over 55 years old) coming to stay in internal medicine intense care.

We had 73 patients totally which of 48 male (65.8%) and 25 (34.2%) female. The reagents used to estimate mortality in patients; age, Apache-II score, Saps-II score, GKS, leukocyte count in serum, haemoglobin, CRP (C reactive protein), IL-1 (interleukin-1), IL-6 (interleukin-6), IL (interleukin-10), TNF-alpha (tumour necrotic factor-alpha), PTZ (prothrombin time), aPTT (activated partial thromboplastin time), Albumin, ferritin.

Mean age of the patients having exitus and having discharged was not significant. The average duration of hospital stay was found significant.

Apache-II score, leukocyte count, PTZ, IL-1, IL-6, TNF-alpha, haemoglobin which were prognostic reagents weren't statistically found any relationship with mortality. A significant relationship was found between mortality and the highness of ferritin, aPTT, GKS, SAPS-II and the lowness of albumin.

No significant relationship was found between mortality and CRP, TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-10 level

Consequently, in the mortality estimation of the patients coming to stay in DYBU; Saps-II, GKS, ferritin, albumin, aPTT measurements were determined to be used.

Key words: Intense care, old patients, APACHE-II score, SAPS-II score, GKS, cytokines, aPTT, albumin, ferritin and mortality.

1. GİRİŞ

Acil servisler her türlü yoğun bakım gereksinimi olan hastalar normal hastane bakım ve tedavisinin yeterli olmadığı, organ sistem fonksiyonlarının kısmen veya tamamen yitirildiği, ağır bir hastalık, zehirlenme, travma veya operasyon gibi nedenlerden dolayı hayatını kaybetme riski yüksek olan olgulardır.

Dahiliye Yoğun bakım ünitesi (DYBÜ) hastalarında prognozu önceden tahmin edebilecek, DYBÜ'leri arasında sonuçların karşılaştırılmasını sağlayabilecek, klinik araştırmaların ve tedavilerin değerlendirmesinde hastaları standardize edebilecek yöntemlerin geliştirilmesi için çeşitli skorum sistemleri kullanılmaktadır.¹⁻³ Bunlardan Basitleştirilmiş akut fizyolojik skor (SAPS II), mortaliteye etki edebilecek seçilmiş fizyolojik faktörleri kullanarak hastalığın şiddetini rakamsal değerler ile ölçmektedir. Bu değerler ile lojistik regresyon analizi (LRA) kullanılarak öngörölmüş mortalite belirlenebilmektedir.

DYBÜ hastalarında enfeksiyon ve sepsis yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Sepsis ve endotoksemi sistemik inflamatuvar cevabın en önemli nedenidir.⁴ Endotoksin sirkülasyonu kompleman sistemini aktive eder, sitokin salınımını aynı zamanda tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa ve IL-6 salınımını sağlar. Lökositlerden salınan inflamatuvar mediyatörler hipotansiyon, metabolik asidoz yapmakta ve dokulara zarar vererek organ disfonksiyonuna neden olmaktadır.⁵⁻⁶ Kardiyovasküler disfonksiyon genellikle endotoksemi ile birlikte görölmekte ve sıklıkla dirençli olmaktadır. Endotoksemi sitokinleri, TNF alfa'yı, IL-6, ve IL-8'i arttırmaktadır.⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰

Bizim de bu çalışmamızın amacı acil servise gelen ve yoğun bakıma yatışı uygun görölen yaşlı hastalarda akut faz reaktanları, inflamatuvar belirteçler ile APACHE-II skoruması, SAPS -II ve GKS skorları ile mortalite arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Yoğun bakım tıbbın birçok dalını ilgilendiren multidisipliner yaklaşım gerektiren bir ünite olarak karşımıza çıkar. Acile gelip yoğun bakım gereksinimi olan hastalar; hastanenin acilden bakım ve tedavisinin yeterli olmadığı; organ sistem fonksiyonlarının kısmen veya tamamen yitirildiği; ağır bir hastalık, zehirlenme, travma veya operasyon gibi nedenlerden dolayı ölme ihtimali yüksel olan kişilerdir. Bu durumlarda hastalığı oluşturan temel sebepten önce vital fonksiyonlarının korunması, yeniden sağlanması öncelikli amaçtır. Bu nedenle altta yatan hastalığın tedavisiyle beraber sürdürülen yoğun bakım tedavisi prensipleri temelde aynıdır.¹¹

Son yıllarda tıp ve teknoloji alanındaki hızlı gelişmeler ile hastalıkların fizyopatolojileri hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunması, durumu ağır ve hiçbir tedavi yönteminin faydalı olmayacağı düşünülen hastaların da iyileşebileceği düşüncesi doğmuştur. Çok yönlü bakım ve ekipmanın, tedavisi güç veya acil tedavi gerektiren hastalarda uygulamaya konması yoğun bakım kavramını doğurmuş ve yoğun bakım hedeflerinin belirlenmesini sağlamıştır. Bugün uzman doktor, hemşire, teknik personel ve ekipmanla donatılmış ve hastanelerin ayrılmaz birer parçasını oluşturan yoğun bakım ve tedavi üniteleri bu düzeylerine yüzyılı aşkın bir süre içinde gelmiştir.¹²

Yaklaşık 130 yıl önce, operasyondan yeni çıkan hastaların, ameliyat sonrası bakım ve gözlem için operasyon salonlarına yakın yerlerde tutulmaları söz konusu idi. Hilberman, bu derlenme odalarını yoğun bakım ünitelerinin prototipi olarak tanımlamışlardır.¹³

Yapay solunumun hayat kurtarıcı olduğu uzun zamandır bilinmesine rağmen solunum yolu kontrolü ve mekanik ventilasyondaki gelişmeler zaman içinde uygulamaya geçmiştir. Yoğun bakımda çok amaçlı gelişmiş yatak başı ventilatörlerin yerini alması yaklaşık 1960 yıllarındadır.¹⁴

İlk yoğun bakım üniteleri beyin cerrahi ve genel cerrahi hastalarına yönelik respiratuar, kardiyak, renal, pediatrik ve obstetrik bakım için geliştirilmiştir. Cerrahi ve dahili hastaların yaşam desteği ve monitörizasyonunda farklılıkların olmadığı düşünülmüş ve birleştirme yönünde eğilimler oluşmuştur. Bu anlayış çerçevesinde ilk multidisipliner yoğun bakım merkezi 1958 yılında Baltimore Üniversite Hastanesinde kurulmuştur.¹²

Yaşam süresi ve kalitesinin artması yeni tıbbi ve sağlık politikası sorunlarını ortaya çıkarmıştır. Hastanelerin ekonomik koşulları; gerek tıbbi personel, gerekse ekipman kaynaklarının etkin ve planlı bir şekilde kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Yoğun bakım ünitesine alınması planlanan hastalar için yoğun bakım gerekli olup olmadığı, yanıtlanması gereken bir soru haline gelmiştir.^{11,15,16}

1970 ve 1980'lerde hastalığın ciddiyetini ve prognozu önceden tahmin edebilecek, yoğun bakım üniteleri arasında sonuçların karşılaştırılmasını sağlayabilecek, yeni klinik araştırmalarda ve yeni tedavilerin değerlendirmesinde hastaları standardize etmek için yöntemler geliştirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır.^{11,17}

Hastalıkların prognozunu önceden belirlemek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerde hastalığın tipi, hastanın fizyolojik rezervi ve tedaviye yanıtı gibi etkenler göz önüne alınarak prognoz belirlenmeye çalışılmaktadır¹⁸.

2.1. İmmün Sistem

Yabancı antijen vücuda girdiğinde ilk olarak fagositik hücreler ile karşılaşır. Bu hücreler antijeni sindirerek intraselüler değişime uğratırlar. Değiştirilmiş antijen mononükleer fagosit plazma membranında tekrar belirir. İmmün sistem aktivasyonunun başlangıcında mononükleer fagosit aynı zamanda bir dizi koloni uyarıcı faktör de salgılar. Bunlar kemik iliği kök hücrelerini uyararak ek lökosit oluşmasını sağlar ve immün yanıtı arttırırlar¹⁹.

Özgün antijene karşı yüzey reseptörleri olan T hücreleri hücre yüzeyindeki antijen ile direkt etkileşebilir. T hücresi, antijen fragmanı ve majör histokompatibilite kompleks antijeninden meydana gelmiş bileşiği tanır. Bu etkileşim, antijen sonucu hücreden interlokin-1 (IL-1) salınımı ile sonuçlanır. IL-1, T hücresi ile etkileşir ve aktive eder. Mononükleer fagositler ayrıca B hücre çoğalmasını arttıran IL-6, alfa interferon tümör nekroze edici faktör (TNF) ve aktive olduğunda hücre membranını eriten C elemanlarını da salgılar.

Aktive olan T hücreleri IL-2 salgırlar. Bu molekül bir oto uyarıcıdır ve aktive olmuş kümedeki T lenfositlerin sayısını arttırır. Aktivasyona yanıt olarak dört temel T lenfosit alt kümesi oluşur. Bunlar; yardımcı T lenfositler, baskılayıcı T lenfositler, antijene özgün doğal öldürücü (NK) T lenfositler ve bellek T lenfositleridir.

Yardımcı T lenfositlerden IL-4 ve IL-5 salgılanır. Bu maddeler B lenfosit çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Yardımcı T lenfositlerden doğal öldürücü (NK) T lenfosit ve mononükleer fagositlerin sitotoksik fonksiyonunu arttıran gama interferonda salgılanır.

Baskılayıcı T lenfositler belli immün yanıtların aktivitesini azaltır. Buna, immünglobulin salınımı, solubl supresörlerin açığa çıkması, plazma hücrelerinden immünglobulin sentez ve salgılanmasında azalmaya neden olması örnek olarak verilebilir.

Antijene özgü (NK) T lenfositler özgün tümör hücrelerini tanımlamaya ve öldürmeye olanak verecek reseptörlere sahiptir, lenfotoksin ile tümör hücrelerini direkt olarak eritir. Bellek T lenfositler primer immün yanıtla doğrudan katkıda bulunamazken, gerektiğinde ikincil T lenfosit yanıtın hızla başlaması için kolaylıkla aktive olurlar.

B lenfosit yüzey immünglobulinin mononükleer fagosit membran yüzeyindeki antijen ile bağlanması yardımcı T lenfositlerden IL-4 salgılanması, B lenfosit çoğalmasını uyarır. Bunu takiben, bellek hücresi ve plazma hücresi farklılaşması için yardımcı T lenfositlerden IL-5 ve mononükleer fagositlerden IL-6 salgılanması gerekir. Plazma hücreleri immünglobulinlerin salgılanmasında görev alırlar.

Her bir T ve B hücresi sadece tek bir antijen tanıma yeteneğine sahiptir. Özgün sinyallerin varlığında bu antijenle karşılaşma, antijene özgü hücre kümelerinin genişlemesi ile sonuçlanır. Aktif B hücreleri antijene özgü antikor salgırlar.

T ve B hücreleri antijeni bağlama yeteneğine sahip proteinler için kodu olan genler içerirler. Bir hücre sadece bir antijen tanıdığına fakat çok sayıda antijen organizma tarafından tanınabildiğine göre; ayırım, farklılaşması sırasında oluşmaktadır. Antijene bağımlı farklılaşma sırasında DNA tekrar düzenlenir. Düzenlenme sırasında bir değişken bölge geni seçilerek sabit bir bölge genine komşu getirilir ve bir reseptör molekülü için tam gen kodlaması oluşturulur.²⁰

2.1.1 Sitokinler

Sitokinler 8-30 Kd molekül ağırlığına sahip küçük proteinler olup kendine özgü aminoasit dizilimi ve hücre yüzeyi reseptörü mevcuttur. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etkili olmaktadır.

Sitokinler başlangıçta molekülün biyolojik etkisine göre isimlendirilmiştir. Örneğin lenfositleri aktive eden moleküllere “interlökinler” adı verilmiştir. Fakat daha sonra yapılan çalışmalara göre IL-2’nin lenfositleri aktive ettiği, IL-1’in ise ateş inflamasyon ve hemodinamik şoka neden olduğu bulunmuştur. IL-1’in biyolojik etkileri TNF’nin etkilerine benzemektedir. TNF, bazı tümörlerde nekroz yapmasına rağmen primer biyolojik aktiviteleri arasında endotel hücre aktivasyonu şok ve ölüm yer almaktadır. IL-1 ve TNF primer proinflamatuvar sitokinler olarak bilinmekte ve etkilerinde bir sinerjizm olduğu bildirilmektedir.²¹

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hemen tüm sitokinlerin genleri eksprese olmaktadır. Bazı sitokinler konakçı yararına aktivite gösterirken bazıları ise zararlı olabilmektedir. Sitokinlerle yapılmakta olan tedavilerde çok dikkatli olmak gerekmektedir. Uygulanan sitokinin dozu ve verilme zamanı çok önemlidir. İnsanlara verilen bazı sitokinlerin primer biyolojik etkileri “proinflamatuvar” ve “antiinflamatuvar” olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

Proinflamatuvar grupta; TNF, IL-1, IL-8, IL-9 makrofaj inflamatuvar protein (MIP), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) yer alır.

Antiinflamatuvar grupta; tranforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 bulunur.²¹

TNF-alfa ve IL- 1 proinflamatuvar etki gösterirlerken bir yandan da diğer proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu indüklemektedirler. IL- 8, nötrofil aktive edici protein-1, IL- 9 ve MIP nötrofil ve monosit kemotaktik sitokinler olup TNF-alfa ve IL- 1’den en fazla etkilenenler arasındadır.²² Bu sitokinler in-vivo olarak nötrofil migrasyonu ve degranülasyonunu uyarırlar. GM-CSF ve M-CSF primer olarak kemik iliği stimülanıdır, ayrıca nötrofil ve makrofajları aktive ederler ve TNF-alfa üretimini arttıırırlar.

IL- 4 ve IL- 6 primer olarak B hücre stimülanı olup TNF-alfa ve IL- 1 üretimini inhibe etmekte ve bu nedenle de antiinflamatuvar grupta yer almaktadır. IL- 6 ayrıca hepatik akut faz proteinlerinin sentezini arttırmakta, bu proteinler de lipidleri ve bazı sitokinleri bağlamaktadır. TGF- β bir immunosupresif sitokin olup aynı zamanda IL-1 ve TNF-alfa’nın potent bir inhibitörüdür. IL- 10 yapısal olarak Epstein-Bar virus proteinine bağlı bir sitokin olup lenfosit fonksiyonlarını baskılamakta ve IL- 1 için gen ekspresyonunu azaltmaktadır.

2.1.1.1. TNF'nin Biyolojik Özellikleri

Daha önceleri kaşektin olarak adlandırılan TNF'nin biyolojik özellikleri ve sistemik etkileri büyük ölçüde IL-1'e benzemektedir. TNF'nin alfa ve beta olmak üzere iki yapısal formu mevcut olup TNF-alfa çoğunlukla monosit/makrofajlardan, TNF-beta ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salgılanmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir. TNF-alfa'nın daha çok iltihabi olaylarda önemli rol oynadığı, enfeksiyöz ajan varlığında veya doku hasarında 4- 8 saat içinde TNF artışı gözlenip 16- 24 saatte en üst düzeye ulaştığı ve uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği rapor edilmektedir.²³

TNF-alfa geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir ve TNF-alfa molekülü 157 aminoasit içerir. Her hücre yüzeyinde sayıları 1000 ile 10.000 arasında değişen TNF reseptörleri bulunmaktadır. TNF reseptörü 80 kD ağırlığında bir glikoproteindir.

Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir.²⁸ Septik olgularda ise TNF düzeyinin hipotansiyon ve organ yetmezliğinin derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır.²⁴

Deney hayvanlarında yaratılan gram negatif sepsis ve şokta TNF düzeyinin hızla arttığı gösterilmiş ve bu endotoksin enjekte edilen insanlarda da saptanmıştır.²⁵ Daha sonra yapılan çalışmalarda TNF'nin gram pozitif sepsiste de üretildiği ve düzeyinin hipotansiyonun derecesiyle paralellik gösterdiği gözlenmiştir.²¹ Bu tablonun stafilokokal ekzotoksin yokluğunda bile ortaya çıktığının gösterilmesi, TNF yüksekliğinin endotoksin veya egzotoksin salınımından ziyade şok ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

TNF sentezinin kontrolü: Bloke edici siklooksijenaz ve histamin Tip-2 reseptörleri, endotoksin ile uyarılmış TNF sentezini artırırlar. Siklooksijenaz inhibitörleri ve histamin Tip-2 reseptör antagonistleri, histamin ve prostoglandin ile sağlanan sitokin sentezinin negatif sinyalini bloke etmektedirler. TNF'nin transkripsiyonu IL-4, IL-6, ve TGF- β ile baskılanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında, lipooksijenaz yolunu bloke eden ajanlar TNF sentezini

azaltılmaktadırlar. Ayrıca diyetle eicosapentaenoic yağ asidi konulmasıyla TNF sentezinde % 70 azalma olduğu gösterilmiştir.²⁶

TNF'nin Biyolojik Etkileri

İmmünolojik Etkileri: TNF, T lenfositlerde IL-2 reseptör tanımlanmasını artırır ve lenfokin üretimini uyarır. Ayrıca B lenfositlerin çoğalmasına neden olarak antikor üretimini arttırmaları. Makrofaj, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu, nötrofil kemotaksisini arttırmaları. Monosit ve makrofajlarda prostoglandin IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF yapımını uyarır.⁴

Hematolojik Etkileri: TNF kemik iliğinde bazı öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılar. Endotelial prokoagulan aktiviteyi artırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açar.⁵

Karaciğer Üzerine Etkileri: Ateş ve inflamasyona cevapta önemli rol oynayan akut faz reaktanlarının sentezini artırır. Kompleman C3 ve plazma bakır düzeyini artırırken, plazma demir ve çinko düzeylerini ve sitokrom P-450 düzeyini azaltır.⁵

Vasküler Etkileri: Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut tübüler nekroz, yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir. TNF infüzyonu ile oluşan hipotansiyon doza bağımlıdır.⁵

Septik şokta TNF, makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 yapımını artırır. Bu iki sitokinin sinerjistik özelliği tetiği çeken ilk mekanizma olup etkilerini bir dizi mediyatörleri uyararak gösterirler. Bu mediyatörler arasında interferon-gama, IL-6, trombosit aktive edici faktör ve kompleman ilk sıraları almaktadır.

Deney hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF'yi nötralize eden poliklonal antikorların verilmesi ile önlenemediği de gösterilmiştir.⁴

Diğer Etkileri: TNF'nin bakteri, virus ve tümör hücreleri üzerine öldürücü etkileri vardır. Kemik dokusunda kollagenazı artırarak kemik rezorpsiyonuna yol açar. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz düzeyini azaltarak lipolizi artırır.⁴

2.1.1.2. IL-1'in Biyolojik Özellikleri

IL-1 ilk kez 1940'lı yıllarda endojen pirojen olarak tanımlanmıştır.²⁷ Saflaştırılmış endojen pirojenin oldukça potent olduğu ve 25-50 ng/kg dozunda bile ateşe neden olduğu rapor edilmiştir.²⁸ Ayrıca bu maddenin plazma demir ve çinko düzeylerini

azalttığı, nötrofiliye neden olduğu, koloni uyarıcı aktiviteyi başlattığı ve hepatik amiloid-A proteininin sentezini başlattığı saptanmıştır. Daha sonraları nitrojenlere karşı T lenfosit cevabını arttırdığı bulunmuş ve böylece endojen pirojen molekülünün bir “lenfosit aktive edici faktör” olduğu kabul edilmiştir. Makrofajlarda üretilen bu maddenin lenfositleri aktive edici bir faktör olarak rol oynaması bu maddeye “interlökin” denmesine neden olmuştur.

IL-1’in alfa ve beta olmak üzere iki şekli mevcuttur. IL-1 alfa fare makrofajından, IL-1 beta insan monositlerinden klonlanmıştır. IL-1 alfa ve IL-1 beta genleri 2. kromozom üzerindeki IL-1 alfa 271 aminoasit IL-1 beta 269 aminoasit içerir. IL-1 sentezi yapan pek çok hücre belirlenmiştir, bunlar arasında: makrofaj/monosit, polimorf nüveli lökosit, T ve B lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, endotel hücresi, mikrogliya, astrosit, keratin hücresi, fibroblast ve lösemik hücreler yer almaktadır. Trombositler IL-1 içerir ancak sentez yetenekleri henüz bilinmemektedir.²⁹

İnsan periferik kan monositlerinde IL-1 beta miktarı, IL-1 alfa’ya göre 25-50 kat daha fazladır. Her iki IL-1’in RNA transkripsiyonu 15-20 dakika içinde gözlenir, salınımı 3-4 saatte en üst düzeye ulaşır, 6-8 saat devam eder ve daha sonra azalır.²⁹ Bununla birlikte IL-1 beta transkripsiyonunun IL-4 ve IL-6 tarafından bloke edildiği ve bu nedenle enfeksiyon durumunda IL-6 artarken IL-1’in azaldığı rapor edilmiştir.³⁰⁻³¹

IL-1’in Biyolojik Etkileri: IL-1 alfa ve IL-1 beta uygulaması kanser tedavisi gören hastalarda veya kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda denenmiştir. IL-1’in intravenöz olarak uygulanması ateş, uyku hali, iştahsızlık, miyalji, artralji, baş ağrısı ve bazı gastrointestinal bozukluklara yol açmıştır. Yüksek dozlarda ise hipotansiyon gözlenmiştir.³¹ IL-1’in subkutenöz uygulanması ile daha az yan etki ortaya çıkmıştır.

İmmun Sistem Üzerine Etkileri: Rekombinant IL-1 T ve B hücre aktivasyonunda rol oynamaktadır. İstirahat halindeki T ve B lenfositlerin yüzeyinde IL-1 reseptörleri bulunmuştur. Ancak yabancı bir antijene verilecek olan immün cevap için IL-1’in gerekli olup olmadığı konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. T hücrelerinin bir yandan IL-1 reseptörlerine sahip olması diğer yandan IL-1’in gerekli olup olmadığı konusu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. T hücrelerinin bir yandan IL-1 reseptörlerine sahip olması diğer yandan IL-1’i bizzat kendilerinin üretmeleri, olayı dahada karmaşık hale sokmuştur. IL-1 T hücre aktivasyonunu, IL-2 ve IL-2

reseptör geni ekspresyonu yoluyla sağlamaktadır. Bir çok deneysel çalışmada matür T hücrelerinin IL-1 ile aktivasyonunun IL-6 varlığında belirgin bir şekilde arttığı gösterilmiştir.²⁹

IL-1'in B hücre gelişimini ve olgunlaşmasını sağlayan diğer faktörlere sinerjistik etki yaptığı ve böylece B hücrelerinin çoğalmalarına neden olarak antikor yapımını arttırdığı bulunmuştur.²⁹

B hücresinin gelişimini ve olgunlaşmasını sağlayan doğal faktörlerin biyolojik aktiviteleri IL-6 varlığında ortaya çıkmaktadır. IL-1 ile IL-6 sinerjizm içinde hem T hemde B hücrelerini aktive etmektedirler.

Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri: IL-1 hemapoezin değişik kademelerinde etkili olmaktadır. GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3 ve diğer sitokinlerin üretimini arttırarak bunlarla sinerjizme girmekte ve hemapoezi arttırmaktadır. IL-1'in hematopoetik öncül hücre döngüsünü düzenlediği ve erken öncü hücreleri sitotoksik ajanlardan koruduğu bildirilmiştir.⁵ IL-1 aynı zamanda, invitro olarak öncü hücrelerin yaşam sürelerini arttırmaktadır. Buna rağmen IL-1'in stem hücre çoğalmasına veya farklılaşmasına tek faktörlere ihtiyaç gösterdiği bildirilmiştir.²⁹

IL-1'in µg/kg'dan daha düşük ve tek dozda uygulanmasıyla deney hayvanlarının dolaşımında granülositlerin ve bunların öncül hücrelerinin arttığı gösterilmiştir. Bu etkinin direkt olarak IL-1'e ait olduğu ve IL-6 ile bir ilişkisi olmadığı tahmin edilmektedir. Nötrofil sayısının 4 saat sonra pik düzeye ulaştığı ve IL-1'in insanlara uygulanması ile benzer kinetik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Yüksek dozda IL-1 uygulaması ise granülositopeniye neden olmaktadır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda IL-1'in insanda trombosit üretimini direkt olarak stimüle ettiği gösterilmiştir. Bu etkinin nispeten düşük dozlarda ortaya çıktığı¹⁻¹⁰ bildirilmektedir. Kanserli hastalarda IL-1 uygulandıktan ancak 6 gün sonra trombosit sayısının artmaya başladığı, 10.günde pik düzeye ulaştığı ve 28. günde tekrar normal düzeye indiği saptanmıştır.²⁹

Karaciğer Üzerine Etkisi: IL-1 normal hepatik proteinlerde 2-3 kat artışa neden olurken, patolojik proteinlerin sentezini 100-1000 kat arttırabilmektedir. Buna örnek olarak serum amiloid-A proteini verilebilir. Bu protein sekonder amiloidoz gelişmesine

neden olmaktadır. Ayrıca IL-1 hepatositlerden fibrinojen kompleman komponentleri ve çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin salınımını arttırmaktadır. IL-1 hepatik sitrat düzeylerini attırarak yağ asidi sentezini stimüle etmektedir. Bu etkilerin bazıları IL-6'nın uyarılması yoluyla olmaktadır²⁹.

Vasküler Etkileri: Yüksek doz IL-1'in intravenöz uygulanması sonrasında deney hayvanlarında hipotansiyon, vasküler rezistansta azalma, miyokard fonksiyonunda azalma, pulmoner konjesyon ve nötrofilik infiltrasyonla birlikte doku nekrozu olduğu saptanmıştır.²⁹

Endokrinolojik Etkileri: Langerhans adacıkları ile IL-1'in uzun süreli inkübasyonu sonunda insülin üreten beta hücrelerinde belirgin bir azalma meydana geldiği görülmüştür.⁹

Böylece insüline bağımlı Tip-1 diabetes mellitus oluşumunda IL-1'in muhtemelen rol oynadığı iddia edilmektedir.

Bununla birlikte düşük dozda sistemik IL-1 uygulamasının hipoglisemiye yol açtığı bildirilmiştir. Düşük dozda uygulanan IL-1 spermatogenezi arttırırken, yüksek dozlarda belirgin bir supresyon yaptığı rapor edilmiştir. IL-1 ayrıca insan koryonik gonadatropini ile indüklenen testosteron sentezinde inhibe etmektedir. IL-1'in intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 10 dakika sonra sistemik dolaşıma birçok nöropeptidin salındığı gösterilmiştir. IL-1'in kortikotropin salgılatıcı faktör, ACTH, vazopressin ve somatostatin salınımını arttırdığı ancak prolaktin salınımını azalttığı bildirilmiştir.²⁹

Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkileri: IL-1'in farelere sistemik uygulanmasından sonra sodyum ekskresyonunu belirgin bir şekilde arttırdığı ve bu etkinin renal kan akımından bağımsız olduğu bulunmuştur. Ayrıca IL-1'in lupus nefriti ve immun kompleks glomerulonefrit oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir.²⁹

Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: IL-1 benzer büyüklükte moleküllerle karşılaştırıldığında kan-beyin bariyerini geçmediği görülür. Uyku, ateş ve iştahsızlık gibi durumlara nöron ve glial hücrelerden salınan IL-1'in neden olduğu veya kan –beyin

bariyerinin bozuk olduğu durumlarda sistemik salınan IL-1'in bariyeri aşarak etki gösterdiği rapor edilmiştir.²⁹

Sinovyal Hücreler, Kemik ve Kıkırdak Üzerini Etkileri:

Eklem aralığında IL-1'in infüzyonu, artriti andıran hücresel destrüktif değişikliklere neden olur. IL-1 sinovial hücrelerde PG E₂ kollegenaz üretimini indükler, ayrıca kondrositlerden metalloproteinaz ve proteoglikanaz yapımını artırır. Sistemik olarak uygulanan IL-1 kemik rezorpsiyonunu stimüle etmektedir¹⁰.

Katabolik Etkileri: Önceleri IL-1'in kas proteolizine neden olarak negatif nitrojen dengesi yarattığı düşünülmüşse de, daha sonra yapılan çalışmalarla bunun doğruluğu gösterilememiştir. Ancak günlük IL-1 enjeksiyonu yapılan deney hayvanlarında iştahsızlık, kilo kaybı ve buna bağlı negatif azot dengesi oluştuğu gösterilmiştir.³²

2.1.1.3. IL-6'nın Biyolojik Özellikleri

IL-6, 26 kD'lik 186 aminoasitten oluşan bir glikoproteindir. IL-6 geni 7. kromozomda yer alır ve muhtemelen üç farklı aleli vardır. IL-6 monositler, T lenfositler ve fibroblastlarda yapılır.³²

IL-6 konağın savunmasında önemli bir rol oynayan, çok çeşitli fenotipik aktivitelere sahip bir sitokindir. IL-6 hedef hücreye göre değişen büyümeyi uyarıcı, büyümeyi inhibe edici ve farklılaşmayı uyarıcı aktiviteler gösterir. Bu aktiviteler: 1- B hücrelerinde terminal diferansiyasyon (immünglobulinlerin salınımı), 2- Çeşitli B hücreleri üzerine büyüme ve gelişmenin desteklenmesi (myeloma /plazmasitoma /hibridoma hücreleri), 3- Hematopoietik stem hücrelerinin multipotansiyel koloni oluşturmalarının desteklenmesi, 4- Hepatik akut faz cevabın gerçekleştirilmesi, 5-T hücreleri ve makrofajların diferansiyasyonu ve/veya aktivasyonu 6-Nöral diferansiyasyondur.

IL-6 önceki çalışmalarda farklı isimlerle ifade edilmiştir. Örneğin B hücresi stimülatör faktör 2 (BSF-2), interferon beta 2 (IFN beta 2), hibridoma büyüme faktörü (HGF) ve hepatosit stimülatör faktör (HSF) gibi.

IL-6'nın multipl myeloma mezangial proliferatif glomerülonefrit, romatoid artrit ve AIDS gibi çeşitli hastalıkların patolojisinde rol oynadığına inanılmaktadır. IL-6'nın eşlik ettiği hastalıklarda terapötik bir yarar sağlayabilir. Ayrıca çeşitli tümör tiplerine karşı güçlü bir antitümör aktivite gösterir. Kanser tedavisinde IL-6 kullanılması radyasyon veya kemoterapi ile sağlanan myelosupresyon kadar ümit vericidir.³³

IL-6 poliklonal B hücresi aktivasyonu ile karakterize çeşitli insan hastalıklarında önemli bir rol oynayabilir. Kardiak miksoma, romatoid artrit, kronik insan immün yetmezlik virus (HIV) enfeksiyonu ve alkolik karaciğer hastalığında görülen hipergamaglobulinemi büyük ölçüde aşırı IL-6 yapımına bağlı olabilir. Ayrıca IL-6'nın çeşitli malignansilerde görülen plazmasitozda rolü olabilir. Gerçekten IL-6 multipl myelomada ve diğer lenfoid malignansilerde plazma hücreleri için bir otokrin büyüme faktörü olarak görev yapabilir.

Mezengial hücre büyümesinin IL-6 tarafından otokrin bir biçimde stimülasyonu söz konusu olabilir.^{32,33}

IL-6 karaciğerden akut faz proteinlerin sentezinin uyarılması ve birçok kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta hipergamaglobulinemi oluşmasından primer olarak sorumlu olabilir. IL-6'nın kendine özgü bir rolü ise malignansilerde plazma hücreleri ve lenfoid hücreleri otokrin olarak uyarılmasıdır.³²

IL-6 intraamniyotik enfeksiyon için diagnostik bir sitokin de olabilir. İkinci ve üçüncü trimestirde amniyon sıvısı düşük düzeyde IL-6 içerir. Amniyotik enfeksiyon ile birlikte seyreden erken doğumda, amniyotik sıvıda IL-6 konsantrasyonu 5 mcg/ml ye kadar yükselebilir.

IL-6 inflamatuvar ve enfeksiyöz hallerde spesifik olmadan yükselen bir belirleyicidir. IL-6 inflamatuvar bir durum belirlenmesinde henüz CRP düzeyi yükselmeden önce, inflamasyonun ilk saatlerinde yardımcı olabilir. "IL-6 aynı zamanda multipl myeloma ve renal hücre karsinomunda prognostik bir faktördür. IL-6 serum düzeyi 7 pg/ml'den az olan myeloma hastalarının yaşam süresi bu değerin üzerindeki IL-6 düzeyi olanlara göre anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur. Renal hücre karsinomu olanlarda IL-6 düzeyi yüksek ise daha erken dönemde metastaz gelişmektedir. IgA nefropatisinin takibinde idrarda IL-6 düzeyinin takibi yararlı olmaktadır. Transplant hastalarının izlenmesinde idrar ve kanda IL-6 ölçümü erken rejeksiyonu göstermek açısından yararlıdır.³³

IL-6 monosit/makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler, endotel hücreleri, mezangial hücreler, glial hücreler, kondrositler, osteoblastlar, düz kas hücreleri, T hücreleri, B hücreleri, granulositler, mast hücreleri ve bazı tümör hücrelerinde yapılmaktadır. Kardiak mikzoma, serviks karsinomu, renal karsinom ve mesane karsinomu gibi bazı tümör hücrelerinin kendiliğinden IL-6 ürettiği gözlenmiştir. Normal hücreler ise uygun uyarı olmaksızın IL-6 üretimi yapamazlar. IL-6 yapımı çeşitli uyarılardan pozitif ve negatif yönde etkilenir. Lipopolisakkarit (LPS), monosit ve fibroblastlarda veya santral sinir sisteminde IL-6 üretimini uyarır. IL-1, TNF, IFN beta ve platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) gibi bazı peptid faktörler fibroblastlarda ve bazı tümör serilerinde IL-6 yapımını artırır. IFN gama makrofaj ve endotel hücrelerinde IL-6 üretimini uyarır. IL-6, endotoksin ile uyarılmış IL-1 ve NTF üretimini baskılar. IL-4 normal B hücrelerinde keratinositler ve endotel hücrelerinde IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. Halbuki IL-4 monositler, fibroblastlarda ve sinoviyositlerde IL-6 yapımını inhibe eder. Tümör büyüme faktörü beta (TGF beta) IL-6 yapımının güçlü bir uyarandır. Halbuki IL-4 monositlerde, fibroblastlarda ve sinoviyositlerde IL-6 yapımını inhibe eder. Tümör büyüme faktörü beta (TGF beta) IL-6 yapımını insan monositlerinde azaltır, intestinal epitel hücrelerinde artırır.³³

IL-6 geni yedinci kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. İnsan IL-6 geninde belirgin polimorfizm mevcuttur. Teorik olarak insan populasyonunda 24 farklı IL-6 haplotipi olduğu kabul edilmektedir.³³ Dekametazon ve diğer glikokortikoidlerin IL-6 genini baskıladığı gösterilmiştir. Bu baskılama transkripsiyon ve posttranskripsiyon düzeyindedir. Tümör baskılayıcı proteinler olan p53 ve RB'nin de IL-6 gen ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Çeşitli virusların p53 veya RB proteinleri inaktive etmesi halinde IL-6 yapımı artar veya kontrolsüz olarak üretilir.³³

IL-6'nın Biyolojik Fonksiyonları

B hücrelerine etkisi:

- İmmünoglobulin yapımı
- Hibridoma/plazmasitoma/myeloma hücrelerinin proliferasyonu
- Ebsteinbarvirus ile enfekte B hücrelerinin proliferasyonu

T hücrelerine etkisi:

- T hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonu

- IL-2 reseptör ekspresyonunun indüksiyonu ve IL-2 yapımı
- Doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesinin arttırılması

Hematopoietik hücrelere etkisi

- Hematopoietik koloni formasyonunun artması

Megakaryositlere etkisi:

- Megakaryosit olgunlaşması

Makrofajlara Etkisi

- Myeloid lösemik hücre serilerinin büyümesinin baskılanması
- Myeloid lösemik hücre serilerinin makrofaja farklılaşması

Karaciğer üzerine etkisi

- Akut faz protein sentezi

Kemik metabolizması

- Osteoklat formasyonunun uyarılması
- Kemik rezorbsiyonunun uyarılması

Kan damarlarına etkisi

- Platelet kökenli büyüme faktörünün (PDGF) uyarılması
- Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu
- Kalbe negatif inotropik etki

Nöronal hücrelere etkisi

- Kolinerjik nöronların yaşamasının desteklenmesi
- Adrenokortikotropik hormon sentezinin uyarılması

Plasenta üzerine etkisi

- Trofoblastlardan insan koryonik gonadotropin (HCG) salgılanması

2.1.2. C reaktif protein (CRP)

CRP, molekül ağırlığı 118.000 d olan pentraxin ailesinin bir üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır.

Birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlı 5 eş globüler subünitten oluşur. Karaciğerde fosfoester halkasına kalsiyum bağlanmasıyla sentezlenir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar

duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur.^{34,35} Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ayrıca ölçümü kolaydır. CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.³⁴

CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı olanlarda risk değerlendirmesi ve prognoz tayininde önemli olduğu saptanmıştır. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/l veya altındadır. Standart yöntemlerle 3-8 mg/l düzeyleri tespit edilebilmektedir. Normal değerler bireyler arasında da farklılık gösterir. Bir risk göstergesi olarak endotel hücreleri, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda aterojenik rolüyle de ilgili birçok kanıt vardır. Diğer başka çalışmalarda ise CRP'nin damar endotelinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzim sentezini ve aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. CRP'nin ayrıca vazodilatator ve trombosit agregasyonunu azaltan prostosiklinler üzerine negatif etkisi vardır. Bu, CRP'nin koagülasyon mekanizmasındaki rolünü de gösterir.

CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. Bu etkiler; kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımının sağlanması, arter duvarına monosit migrasyonu ve MCP-1 üretiminin artırılmasıdır. CRP ölçümünün, akut myokard infarktüsü hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit

edilmesidir. CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatoz içerikle yakın ilişkilidir. Kararsız, stabil olmayan plak sayısını yansıtır. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakından ilişkilidir.³⁶ Aynı zamanda yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir.³⁷ Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır.

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden etkilenmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleridir. Bazı ilaçlar da CRP düzeylerini etkileyebilmektedir. Örnek olarak statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyararak düzey artışına yol açmaktadır. Postmenapozal östrojen/progesteron çalışmasında (PEPI) kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta, hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.³⁸

Basit olarak CRP'nin gösterdiği etkileri özetleyecek olursak; kompleman aktivasyonunu arttırması, nitrik oksit sentezi ve nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesinin azaltılması, hücrel adezyon moleküllerinin üretiminin artışı ve son olarak ta LDL kolesterolün direkt olarak oksidasyonunu arttırmasıdır.

2.1.2.1. İnterloklin-10

Modellerinde T lenfositleri için büyüme faktörü olarak etki gösterir. Bu özellikleri dışında immunosupressif etkileri de belirlenmiştir. T helper-1 hücrelerinden IL-2 ve IFN gamma yapımını, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu bloke eder, ayrıca monosit ve makrofajlardan sitokin yapımını inhibe edebilir.⁴¹ Çeşitli tümörlerde IL-10 seviyesi artmıştır. Bu nedenle T killer aktivitesi, MHC antijen sunumu, IL-12 üretimi ve IFN-gama üretimi azalmıştır, ayrıca tümör ilişkili antijen sunumu da azalmıştır. Yüksek IL-10 seviyesi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir ve hızlı tümör büyümesine neden olduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinde; T hücre yanıtsızlığı T hücre enerjisi Tümör ile indüklenen immunosupresyonda yer almaktadır. IL-10'nun M.tuberculosis'e karşı konakçı direncini baskıladığı bildirilmiştir.³⁹

Primer tuberkuloz, progresif primer tuberkuloz ve miliyer tuberkulozda IL-10'nun konakçı direncinin temelini oluşturan makrofajların fonksiyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek hastalığın gelişiminde rolü olabileceği bildirilmiştir.⁴⁰ Santral sinir sistemindeki iskemi durumlarında inflamatuvar mediatorlerin salınması söz konusudur. Hipoksi - iskemi, immatur ve erişkin ratlarda IL-1, IL-6 ve TNF alfa ekspresyonu ile karakterize bir inflamatuvar yanıt nedeni olur. Deneysel beyin yaralanması modellerinde BOS ve serumda TNF alfa ve IL-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.⁴⁰ Santral sinir sistemindeki birçok hücre (mikroglia, astrosit, endotel hücreleri, nöronlar) sitokin sekrete edebilir. Kan beyin bariyerini geçen sitokin sentez ve sekresyon yetenekleri olan periferik kökenli mononükleer fagositler, T lenfositleri, polimorfonükleer hücreler beyin enflamasyon ve gliosisine katkıda bulunabilir.³⁹ Travmaya maruz kalan hastalarda doku zedelenmesi, iskemi ve hemorajiye karşı akut fizyolojik bir yanıt olarak, genellikle ilk saatlerden itibaren inflamatuvar olaylar ortaya çıkar. Sitokinler ve diğer endojen mediatorlerin sentezini ve karmaşık bir etkileşimini içeren olaylar zinciri doğal iyileşme sürecini sağlamaya yöneliktir. İnflamatuvar yanıtın aşırı olması organizma aleyhine olup, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve multipl organ disfonksiyonu sendromu ile sonuçlanabilir. Travmaya sekonder ortaya çıkan inflamatuvar yanıtta primer rolü IL-1, IL-6 ve TNF alfa rol oynar.⁴⁰

2.2. Takipte Kullanılan APACHE II Skoru (Akut Fizyoloji Ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)

Yoğun bakım ünitesine akut nedenle yatırılmış bir hastada, sonucu primer olarak belirleyen faktörler: Hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye olan yanıtıdır. Ayrıca kronolojik yaş ve kronik hastalıklar da organ sistemlerinin fonksiyonlarında azalma yoluyla hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilmektedirler.⁷⁻⁸⁻

⁴² Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan APACHE II Skoru, 1985 yılında Knaus ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir¹⁰. APACHE-II; yani akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirilmesi, APACHE-I'in basitleştirilmiş şekli olup, 12 fizyolojik parametrenin değerlendirilmesi temeline dayanmaktadır.³¹⁻³² Hastanın genel durumu, yaşı ve 12 fizyolojik ölçümün hastaneye kabulü izleyen ilk 24 saat içindeki en kötü değerleri olmak üzere üç grup skoru dikkate

alır. APACHE-II sistemi prospektif olarak birçok merkezde binlerce hastada kullanılmış ve değişik tedavi metodlarının karşılaştırılmasını mümkün kılmıştır.

I-Yaş:

Yaş (yıl) Puan

<44 0

45-54 2

55-64 3

65-74 5

>75 6

II-Kronik Sağlık Durumu: Hastada ciddi bir organ yetmezliği veya immün sistem depresyonu (Kemoterapi, radyasyon, steroid tedavisi, lösemi, lenfoma, Edinsel immün yetmezlik sendrmu v.s.) anamnezi varsa;

1. Cerrahi gerektirmeyen veya acil cerrahi geçiren postoperatif dönemdeki hastaya 5 puan

2. Elektif postoperatif hastaya 2 puan verilir.

III-APS (Akut Fizyoloji Skoru): Bu ölçümler; rektal ısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, PO₂, arteriel pH, serum sodyumu, serum potasyumu, kan kreatinini, hematokrit ve beyaz küre değerleri ile nörolojik puandır. Ölçülen her parametreye normal değerinden sapmaya göre (azalma veya artma) 0, 1, 2, 3 veya 4 puan verilir. Bunlara **Glasgow Koma Skoru (GKS)**'nun beklenen en yüksek değeri olan 15'ten, hastanın GKS'unun çıkarılması ile elde edilen nörolojik puan eklenir. Yukarıdaki I, II ve III. gruptaki skorların toplanması total APACHE-II skorunu verir. Teorik olarak en yüksek olan APACHE-II skoru 71 olmakla birlikte 50'nin üzerinde pek görülmemektedir. Toplam skor aşağıda görüldüğü gibi mortalite ile paralellik gösterir. (Tablo 3)

Toplam skor Mortalite

10 % 10

20 % 20

30 % 40

35 % 75

40 % 90

Tablo 1. APACHE II Skorlama Sistemleri

FİZYOLOJİK DEĞERLER	YÜKSEK ANORMAL DEĞERLER				0	DÜŞÜK ANORMAL DEĞERLER			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Ateş c rektal	>41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29,9
OAB (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
KAH	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<39
SOLUNUM SAYISI	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<5
OKSİJENİZASYON A-a DO ₂ veya PO ₂ a) FiO ₂ >0,5 A-a DO ₂ mmHg	>500	350-499	200-349		<200				
b) FiO ₂ <0,5 PaO ₂ mmHg					>70	61-70		55-60	<55
ARTERYEL PH	>7,7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7,15
SERUM SODYUM (mmol/l)	>180	160-179	155-159.	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
SERUM POTASYUM (mmol/l)	>7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2,5
SERUM KREATİNİN (mg/100ml) (Böbrek yetmezliğinde 2 ile çarpılacak)	>3,5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0,6		
Hemotokrit (%)	>60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
LÖKOSİT SAYISI (mm3/1000)	>40		20-39.9	15-19.9	3.0-14.9		1-2.9		<1
GLASKOW KOMA SKORU (GKS) (skor- =15 - o anki GKS)									
TOPLAM AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS) 12verinin toplamı									
Serum HCO ₃	>52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

2.3. Basitleştirilmiş Akut Fizyolojik Skor II (Simplified Acute Physiology Score) (SAPS II)

İlk olarak 1984 yılında kullanılmaya başlanılan SAPS sistemi Le Gall ve ark. tarafından orijinal APACHE modeli sadeleştirilerek oluşturulmuştur. Yoğun bakım hastalarında mortalite riskinin tahmini için kolay ölçülen 14 fizyolojik ve klinik değişken kullanılmıştır.⁴³

SAPS II, 1993 yılında 12 ülkenin 137 yoğun bakım ünitesinden elde edilen veriler kullanılarak geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yeni model 17 değişkenden oluşmaktadır. 12 adet fizyolojik değişken, yaş, kabul şekli, altta yatan kronik hastalıklar değerlendirmeye alınmıştır. SAPS II'ye dahil edilen fizyolojik değişkenler; sistolik kan basıncı, kalp atım hızı, vücut sıcaklığı, idrar çıkışı, serum üre değeri, serum potasyum düzeyi, serum bikarbonat düzeyi, serum sodyum düzeyi, serum bilirubin değeri, beyaz küre sayısı, PaO_2/FiO_2 oranı ve Glaskow koma skoru. Hematolojik malignite, AIDS, metastatik karsinom varlığı kronik hastalıklar başlığı altında sorgulandı.⁴⁴

Glaskow koma skoru için ilk 24 saat içinde yapılan muayenede elde edilen en düşük değer kabul edilir. Sedasyon veya kas gevşetici verilmişse önceki değerlendirme ve muayene bulguları dikkate alınır.⁴⁴

Kronik hastalıklar içinde sorgulanan hematolojik malignite açısından akut lösemi, multiple myeloma veya lenfomadan birinin varlığı pozitif sonuç olarak kabul edilir. Metastatik karsinomun cerrahi ile veya bilgisayarlı tomografi gibi herhangi bir yöntemle tespit edilmiş olması gerekmektedir. AIDS varlığı için serolojik testlerin pozitif olmasının yanında Pnömosistis Karini, Kaposi Sarkomu, lenfoma, tüberküloz ve toxoplazma enfeksiyonu gibi klinik komplikasyonlardan birinin veya birkaçının olması gerekmektedir.⁴⁴

SAPS II'de her değişkene ayrı puanlar verilmektedir. Vücut ısısı için 0–3 arası, Glaskow koma skoru için 0–26 arasında puanlama yapılmaktadır. Her bir değişken için hesaplanan puanlar toplandığında elde edilen toplam puan SAPS puanıdır. SAPS puanı ne kadar yüksekse mortalite o oranda artmaktadır. Fizyolojik değişkenler için yoğun bakım ünitesine kabulünden sonraki ilk 24 saat içerisinde ölçülmüş en kötü değerler hesaplamaya dahil edilmiştir. Başka bir ifadeyle ilk 24 saatte hesaplanan en yüksek SAPS puanı kullanılmıştır.⁴⁴

SAPS II sistemi oluşturulurken yanık hastaları, koroner bakım hastaları, kardiyovasküler cerrahi hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.⁴⁴

SAPS II, hastaları gruplayarak mortaliteyi hesaplamayı amaçlayan bir sistemdir. Kişisel mortalite tayini ve buna göre tedavi planlanması amacıyla kullanılmamalıdır. SAPS II'yi hesaplamak için gerekli verileri toplamak çok basit ve hızlıdır. Hasta başına ortalama 5 dakikada gerekli değerler toplanabilmektedir.⁴⁴

Tablo 2. SAPS II'nin değişken ve parametreleri⁴⁴

Parametreler	Tanımlama
Yaş	Doğum gününe göre yaşı kullanılır.
Kalp hızı	Kalp hızının 24 saatteki yüksek veya düşük en kötü değeri kullanılır.
Sistolik kan basıncı	Kalp hızındaki metot kullanılır.
Vücut ısısı	° F veya ° C cinsinden en yüksek değer.
PaO ₂ /FiO ₂ oranı	Ventilasyon veya sürekli pulmoner arter basıncı varsa, oranın en düşük değeri kullanılır.
İdrar çıkışı	Hasta 24 saatten az kalmışsa kaldığı süreye göre değerlendirilir. 8 saatlik idrar çıkışı gibi.
Serum üre veya serum	Serum üre için g/dL veya mmol/dL, serum üre nitrojeni için mg/dL üre nitrojen seviyesi cinsinden en düşük değeri kullanılır.
Beyaz küre sayısı	Ölçülen en kötü (yüksek veya düşük) değeri kullanılır.
Serum potasyum	Ölçülen en kötü (yüksek veya düşük) mmol / L değeri kullanılır
Serum sodyum seviyesi	Ölçülen en kötü (yüksek veya düşük) mmol /L değeri kullanılır.
Serum bikarbonat	En düşük m/eq değeri kullanılır.
Bilirübin seviyesi	En yüksek mg/dL değeri kullanılır.
Glaskow koma skoru	En düşük değer kullanılır. Sedasyon verilmişse önceki GKS kullanılır.
Kabul şekli	Planlanmış cerrahi/acil cerrahi/medikal tanı kullanılır.
AIDS	Evet, HIV pozitif, beraberinde Pnömosistis karini pnömonisi, kaposi sarkomu, lenfoma, tüberkülozis veya tokzoplazma gibi komplikasyonlar varsa
Metastatik kanser	Evet, cerrahi veya BT veya başka bir yöntemle tespit edilmiş
Hematolojik malignite	Evet, lenfoma, akut lösemi, multiple myeloma

2.4. Glaskow Koma Skoru

Kafa travmalı hastalar başta olmak üzere nörolojik ve metabolik problemleri olan hastaların nörolojik değerlendirilmesinde en çok Glaskow koma skoru kullanılır. Glaskow koma skoru nörolojik disfonksiyonun şiddetini ve yaralanma sonrası 2 hafta içindeki mortaliteyi % 85 oranında doğru tahmin eder. Düşük puan artmış nörolojik hasarı yansıtır.⁴⁵

Tablo 3. Glaskow koma skoru⁴⁶

Parametreler	Skor
Spontan	4
Sözel uyarı ile	3
Ağrılı uyarı ile	2
Yanıt yok	1
Sözel emirlere uyma	6
Ağrıyı lokalize etme	5
Ağrı ile ekstremitte çekme	4
Ağrı ile ekstremitte fleksiyon-dekortike	3
Ağrıya ekstensör yanıt-deserebre	2
Yanıt yok	1
Oryante	5
Konfü konuşma (dezoryante)	4
Uygunsuz kelimeler	3
Anlaşılmaz sesler	2
Yanıt yok	1

Elde edilen toplam skor, nörolojik hasarın derecesini gösterir. Buna göre; 15–14 arası hafif; 13–9 arası orta; 8–3 arası ağır hasarı gösterir. Bu skorlara bakılarak, kesin olmamakla birlikte, resüsitasyon sonrası serebral fonksiyonun düzelme olasılığı hakkında da fikir edinilebilir.⁴⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda verilerin standart bir şekilde toplanabilmesi amacıyla veri toplama formu oluşturuldu. Veri toplama formunda; hastaların yaşı, cinsiyeti, acil servise geliş tarihi, hastanın tanısı, hastane protokol numarası, hastaneye giriş tarihi, Glaskow koma ölçeği, SAPS -II skoru, APACHE-II skoru, çalışma dahilinde yer alan laboratuvar verileri, hastanın dahiliye yoğun bakıma yatırıldıktan sonra sonlanımına (taburcu veya eksitus) kadar geçen süre, hastanın sonlanım şekli, çalışma süresince bunlar detaylı olarak kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen yaşlı (55 yaş üstü) hastaların tümünden acil servise başvurudan ve tanı konulduktan sonra Dahiliye yoğun bakıma yatmadan önce çalışmada kullanılmak üzere kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinden, beyaz küre (WBC), Hemoglobin (hb), Hemotokrit (Htc), sodyum (Na), potasyum (K), kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cre), fibrinojen, trombosit, Protrombin zamanı (PTZ), Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), D-Dimer, kan gazı parametreleri, ürik asit, amilaz, serbest triiyodotronin (sT3), serbest troksin (sT4), tiroid stimüle edici hormon (TSH), Albumin, ferritin, Brain natriüretik peptid (BNP), C-reaktif protein (CRP) interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6), interlökin 10 (IL-10), tümör nekroz factor-alfa (TNF α), düzeyleri çalışıldı. Alınan kan örneklerinin analizi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi merkez laboratuvarında çalışıldı.

BK, trombosit, hemotokrit ve hemoglobin için; kan örnekleri EDTA'lı tüpe alındı ve örnekler otomatik hematoloji analizi yapan Sysmex XT-2000i (Roche®) markalı alet ile çalışıldı. Analiz lazer empedans flow sitometri yöntemi ile yapıldı. WBC normal değeri: 4-10 uL, trombosit normal değeri: 150-500 uL, hemotokrit normal değeri: 37-54 %, hemoglobin normal değeri: 11.5-17 g/dl arası idi.

Fibrinojen, PTZ, APTT, D-Dimer için; Kan örneği 0.8 ml sitrat dolu olan tüpe 1.2 ml kan eklenerek MDA Fibriguik® cihazı alet ile enzimatik polimerizasyon yöntemi ile çalışıldı. Fibrinojen (normal değeri: 200-400 mg/dL), PTZ normal değeri: 11-15 saniye, APTT normal değeri: 25.3-34.6, D-Dimer normal değeri: 0.2-0.7 mqFEU/ml idi. Amilaz için; Roche/Hitachi analyser modüler D cihazı ile enzimatik yöntem ile çalışıldı. Normal değeri: 28-100 U/L idi. Ürik asit, albumin, total bilürubin, kan üre azotu (BUN) ve kreatinin için; Roche/Hitachi analyser modüler D cihazı ile fotometrik yöntem ile çalışıldı. Ürik asit normal değeri kadın için:2.3-6.6 mg/dl. erkekler için:4.4-7.6, Albumin

normal değeri 3.4-4.8, total bilirubin normal değeri 0.2-1.2 mg/dl, BUN normal değeri: 7-26 mg/dl, kreatinin normal değeri: 0.30-1.40mg/dl Sodyum (Na), potasyum (K) için; Roche/Hitachi analyser modüler D cihazı ile İSE (İyon selektif elektrot) yöntemi ile çalışıldı. Sodyum normal değeri: 135-145 mEq/L. Potasyum normal değeri: 3.5-4.5 idi. Brain natriüretik peptid (BNP), ferritin, sT4 (troksin), sT3 (triiodotronin) ve tiroid stimüle edici faktör (TSH) için; Roche/Hitachi analyser E-170 Modülü ile Eclia (elektrokemiiimmünesansimmünesey) yöntemi ile çalışıldı. BNP normal değeri kadın için: <222 pg/ml erkek için: <194 pg/ml idi. Ferritin normal değeri: 15-200ng/ml, sT3 normal değeri: 2.3-4.2 pg/ml, sT4 normal değeri: 0.89- 1.8 ng/dl, TSH normal değeri: 0.35-4.2 Mu/L idi. Kan gazı için; Roche Cobas b 221 cihazı ile çalışıldı. Normal değerleri pH: 7.35-7.45 pO₂: 80-100 mmHg pCO₂: 35-45 mmHg cHCO₃: 24 (22-26) mmol/L.

CRP; Monoklonal antikor yöntemi ile Dade Behring BN II (Roche®) ile çalışıldı. CRP normal değerleri 0-8.2mg/L idi.

İnterlökin ve TNF α düzeyleri ise; ELİSA yöntemi ile çalışıldı. IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF α düzeyleri klinik olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Yaşam süresinin CRP, IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF alfa ile ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza acil servisten dahiliye yoğun bakıma yatışı uygun görülen 73 yaşlı hasta alındı. Hastaların 48'i erkek (% 65,8), 25'i kadındı (% 34,2). Yoğun bakıma yatan hastaların 33'ü eksitus (% 45,2), 40 hasta (% 54,8) taburcu oldu. (Tablo 4)

Tablo 4. Tüm hastalarda cinsiyet ve mortaliteye göre sayısal değerler.

	EKSİTUS	TABURCU	TOPLAM	YÜZDE
ERKEK	23	25	48	65,8
KADIN	10	15	25	34,2
TOPLAM	33	40	73	
YÜZDE	45,2	54,8		100,00

Çalışmamıza alınan eksitus olan hastaların yaş ortalaması 67 ± 10 , yatış süresi 13 ± 14 idi. Taburcu olan hastaların yaş ortalaması 65 ± 8 , yatış süresi ise 22 ± 23 idi. Eksitus olan hastalarla taburcu olan hastaların ortalama yaş p değeri 0,56 (istatistiksel olarak anlamlı değil) iken ortalama yatış süresi p değeri ise 0,01 (istatistiksel olarak anlamlı) idi (Tablo 5).

Tablo 5. Eksitus ve taburcu olan hastaların ortalama yaş ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Yaş (yıl) Ort. $\pm$ SS Med (min,max)	Yatış süresi (gün) Ort. $\pm$ SS Med (min,max)
Eksitus	67 ± 10 (55-95)	13 ± 14 (55-83)
Taburcu	65 ± 8	22 ± 23
p	0,56	0,01

Acil servise gelen ve dahiliye yoğun bakıma yatışı uygun görülen çalışmamıza aldığımız hastaların tanıların dağılımı ve yüzdelik dilimleri belirlendi. (Tablo 6)

Tablo 6 Acil servisten yoğun bakıma yatan hastaların tanıları ve yüzdelik dağılımı

TANI	SAYI (%)	TANI	SAYI (%)
Hepatik koma	8 (10,9)	Serebrovasküler olay	3 (4,1)
Üst gastrointestinal kanama	10 (13,6)	Pulmoner emboli	2 (2,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	6 (8,2)	Menenjit	2 (2,7)
Kalp yetmezliği	5 (6,8)		
Sepsis	8 (10,9)	Tetanoz	1 (1,3)
Diyabetik ketoasidoz	2 (2,7)	İleus	1 (1,3)
Akut böbrek yetmezliği	9 (12,3)	Organik fosfat intoksikasyonu	1 (1,3)
Akut lökoz	1 (1,3)	Meme kanseri	1 (1,3)
Pnömoni	2 (2,7)	Toksik hepatit	1 (1,3)
Akciğer kanseri	9 (12,3)	Mide kanseri	1 (1,3)

Eksitus ve taburcu olan hastaların yaşları, başvuru sırasında alınan kan örneklerinden çalışılan CRP, ferritin, albumin, aPTT, PTZ, hemoglobin, lökosit düzeyleri karşılaştırıldığı eksitus olan hastaların ortalama yaşı ($67 \pm 10,6$) ve taburcu olan hastaların ortalama yaşı ($65,2 \pm 8,3$) ($p=0,566$) idi. Arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Eksitus olan hastaların ortalama CRP değeri ($119,5 \pm 107,2$) taburcu olan hastaların ortalama CRP değerinden ($82,8 \pm 81,3$) belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,065$). Eksitus olan hastalarda ortalama ferritin değeri ($1183,4 \pm 1239,4$) taburcu olan hastaların ortalama ferritin değeri ($633,8 \pm 711,9$) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. ($p=0,017$). Eksitus olan hastalarda ortalama albumin değeri ($2,5 \pm 0,6$) taburcu olan hastalarda ortalama albumin değeri ($3 \pm 0,6$) ($p=0,05$) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Eksitus olan hastaların ortalama aPTT değeri ($37,5 \pm 19$) taburcu olan hastaların ortalama aPTT değeri ($30,7 \pm 9,6$) ($p=0,043$) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Eksitus olan hastaların ortalama PTZ değerleri ($16,1 \pm 4,4$)

taburcu olan hastaların ortalama PTZ değeri ($17,4 \pm 9,5$) ($p=0,292$) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Eksitus olan hastaların ortalama hemoglobin değeri ($11 \pm 2,7$) taburcu olan hastaların ortalama hemoglobin değeri ($10,5 \pm 2,1$) ($p=0,343$) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Eksitus olan hastaların ortalama lökosit değeri ($12,1 \pm 8,2$) taburcu olan hastaların ortalama lökosit değeri ($18,4 \pm 33,2$) ($p=0,723$) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. (Tablo 7).

Tablo 7. Eksitus ve taburcu olan hastaların yaş ve biyokimyasal-hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

DEĞERLER	EKSİTUS Ort. $\pm$ SS Med (min-max)	TABURCU Ort. $\pm$ SS Med (min-max)	P
YAŞ	$67 \pm 10,6$ (55-95)	$65,2 \pm 8,3$ (55-83)	0,566
CRP	$119,5 \pm 107,2$ (15-500)	$82,8 \pm 81,3$ (3-328)	0,065
FERRİTİN	$1183,4 \pm 1239,4$ (19-5391)	$633,8 \pm 711,9$ (8-3385)	0,017
ALBUMİN	$2,5 \pm 0,6$ (1,6-4,5)	$3 \pm 0,6$ (2,1-4,5)	0,005
APTT	$37,5 \pm 19$ (20,9-119,4)	$30,7 \pm 9,6$ (17,9-58,4)	0,043
PTZ	$16,1 \pm 4,4$ (11,4-37,4)	$17,4 \pm 9,5$ (11,5-52,7)	0,292
HEMOGLOBİN	$11 \pm 2,7$ (4,7-16,6)	$10,5 \pm 2,1$ (6,2-15)	0,343
LÖKOSİT	$12,1 \pm 8,2$ (0,3-30)	$18,4 \pm 33,2$ (3,1-205)	0,723

Eksitus olan hastaların CRP düzeyleri ($119,56 \pm 107,2$) ve taburcu olan hastaların CRP düzeyleri ($82,84 \pm 81,3$) idi. Eksitus olan hastalarda CRP düzeyleri belirgin olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,065$). Eksitus olan hastaların IL-10 düzeyleri ($63,2 \pm 105,2$) ve taburcu olan hastaların IL-10 düzeyleri ($87,8 \pm 338,3$) idi. Eksitus olan hastalarda IL-10 düzeyi belirgin olarak düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Eksitus olan hastaların IL-1 düzeyleri ($7,15 \pm 11$), taburcu olan hastaların IL-1 düzeyleri ($64,89 \pm 218,2$) idi. Arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Eksitus olan hastaların IL-6 düzeyleri (469 ± 835), taburcu olan hastaların IL-6 düzeyleri (222.9 ± 426) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Eksitus olan hastaların TNF alfa düzeyleri (22 ± 39.5), taburcu olan hastaların TNF alfa düzeyleri (38.1 ± 94.2) idi. Arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Eksitus ve taburcu hastalarda ortalama sitokin düzeyleri

	EKSİTUS Ort$\pm$SS Med (min-max)	TABURCU Ort$\pm$SS Med (min-max)	P
CRP	119,56 $\pm$ 107,2 (15-500)	82,84 $\pm$ 81,3 (3-328)	0,065
IL-1	7,15 $\pm$ 11 (0-50)	64,89 $\pm$ 218,2 (0-1000)	0,587
IL-6	469 $\pm$ 835 (0-2500)	222,9 $\pm$ 426 (0-2364)	0,499
IL-10	63,2 $\pm$ 105,2 (0-500)	87,8 $\pm$ 338,3 (0-2107)	0,085
TNF alfa	22 $\pm$ 39,5 (0-160)	38,1 $\pm$ 94,2 (0-500)	0,991

Çalışmamıza aldığımız hastalarda CRP, IL-1, IL-6, IL-10, TNF alfa değerleri ile ortalama yaşam süresi arasındaki ilişkiyi Kaplan Meier yaşam analizi yöntemi ile incelendi. CRP için istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,433$) (Tablo 9).

Tablo 9. CRP için Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları.

CRP (mg/L)	Ortalama yaşam süresi (gün)	Median yaşam süresi (gün)	% 95 güvenilirlik aralığı	P değeri
<40	58,4±18,2	56	4,9-107	0,433
40-100	29,4±5,4	29	14-44	
>100	26±5,5	15	9-21	

IL-1 için yapılan Kaplan meier yaşam analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. (p=0,295) (Tablo 10)

Tablo 10. IL-1 için Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları

IL-1 (pg/ml)	Ortalama yaşam süresi (gün)	Median yaşam süresi (gün)	% 95 güvenilirlik aralığı	P değeri
<2,5	58±15	44	6,7-81,2	0,295
2,5-4,9	28±5,7	21	16-25,5	
>5	21±3,3	29	6,4-51,5	

IL-6 için yapılan Kaplan meier yaşam analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. (p=0,402) (tablo11)

Tablo 11. IL-6 için Kaplan Meier yaşam analizi sonuçları

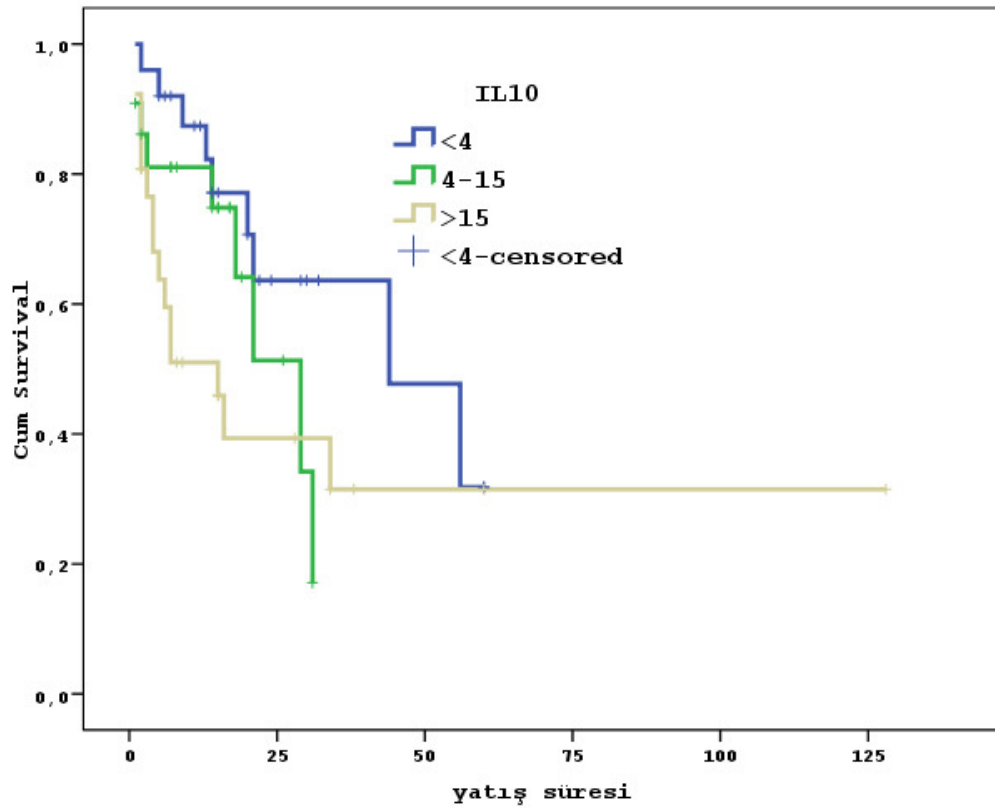
IL-6 (pg/ml)	Ortalama yaşam süresi (gün)	Median yaşam süresi (gün)	% 95 güvenilirlik aralığı	P değeri
<25	36,5±5,5	31	2,3-59,6	0,402
25-120	23±4	20	12-28	
>120	64,4±14,5	18		

IL-10 için yapılan Kaplan meier yaşam analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. ($p=0.028$). (tablo 12)

Tablo 12. IL-10 için Kaplan meier yaşam analizi sonuçları

IL-10 (pg/ml)	Ortalama yaşam süresi (gün)	Median yaşam süresi (gün)	% 95 güvenilirlik aralığı	P değeri
<4	$39,8 \pm 5,1$	44	8,9-79	0,028
4-15	$21,3 \pm 2,8$	29	16,4-41,5	
>15	$46,6 \pm 12,8$	15	4,9-25	

Kaplan meier yaşam analizi sonuçlarına göre IL-10 düzeyi düşük çıkan hastalarda median yaşam süresinin uzun, yüksek çıkan hastalarda median yaşam süresinin kısa olduğunu tespit etildi. (Şekil-1)



Şekil-1. IL-10 kaplan meier yaşam analizi çizelgesi

TNF alfa için için yapılan Kaplan meier yaşam analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. (p=0,176) (tablo 13)

Tablo 13. TNF alfa için Kaplan meier yaşam analizi sonuçları

TNFalfa (pg/ml)	Ortalama yaşam süresi (gün)	Median yaşam süresi (gün)	% 95 güvenilirlik aralığı	P değeri
<3	50,9±12,6	31	13,8-48,1	0,176
3-8	40,7±5,5			
>8	17,6±3,1	21	10,1-31,8	

Eksitus ve taburcu olan hastalarda GKS, APACHE- II, SAPS -II skorları hesaplanarak mortalite ile arasındaki ilişki araştırıldı. Bunların içinde GKS ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı idi. (p=0,001) SAPS -II ile mortalite arasındaki ilişki anlamlı bulundu. (p=0,004) APACHE-II ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. (p=0,420) (tablo 14)

Tablo 14. Eksitus ve taburcu olan hastalarda skorlar ile mortalite arasındaki ilişki.

	EKSİTUS Ort±SS Med (min-max)	TABURCU Ort±SS Med (min-max)	p
GKS	10,36±4,9 (3-15)	13,6±2,5 (5-15)	0,001
APACHE II	26,2±5,9 (16-38)	27,2±6,5 (13-43)	0,42
SAPS II	49,2±18,2 (22-84)	37,3±11 (20-65)	0,004

5. TARTIŞMA

Yaşlanma, organizmada, molekül, hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde zamanın ilerlemesi ile ortaya çıkan, geriye dönüşü olmayan, yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüdür. Yaşlılıkla beraber akut ve kronik hastalıkların insidansı artmaktadır. Bunun en önemli sebebi vücudun bütün sistemlerinin yaşlılıktan olumsuz şekilde etkilenmesidir.⁴⁸

Yoğun Bakım Ünitesi'ne (YBÜ) yatırılan yaşlı hastalar ayrıcalıklı ve oldukça kompleks bir hasta grubunu oluştururlar. Genellikle, yaşlı hastalar altta yatan kronik sağlık sorunlarının akut alevlenmeleri veya birçok organ sistemini ilgilendiren sorunlar nedeniyle yatırılırlar. Yaşlı popülasyon gün geçtikçe artmaktadır. 1955 yılında doğumdan itibaren 48 yıl olan yaşam beklentisi, 1975 yılında 59'a, 1995'de ise 65'e yükselmiştir. 2025 yılında yaşam beklentisinin 73 olması tahmin edilmekte ve 65 yaş üstü nüfusun dünya nüfusunun % 10'unu oluşturması beklenmektedir.⁸² Batı ülkelerinde ise yaşlı nüfus tüm nüfusun % 15'ini oluşturmaktadır.⁸³ Ülkemiz de batı ülkelerinden çok farklı değildir. Türkiye'de 65 yaş üstü nüfus 1980 nüfus sayımına göre nüfusun % 4.63'ünü temsil etmekte iken, 1997 sayımında bu oran % 4.97'ye, 1999'da ise % 6'ya yükselmiş, ortalama yaşam beklentisi kadınlarda 76, erkeklerde ise 71'e ulaşmıştır.⁸⁴⁻⁸⁵⁻
⁸⁶ Yaşlı popülasyondaki bu artış, YBÜ'ne yatışı gerektiren kritik hastalıklı yaşlı hastaların da oranını artırmaktadır. Literatürde YBÜ'ne yatan hastaların % 46'sını yaşlı hastaların oluşturduğu bildirilmektedir.⁸⁷ Bu nedenlerden dolayı yoğun bakıma yatan hastalarda ileri yaşla birlikte mortalitede anlamlı bir artış görülmektedir.⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹⁻⁵² Yaptığımız çalışmada yoğun bakıma yatırılan yaşlı hastaların (55 yaş üstü) taburculuk ve eksitus oranları arasında yaşa ve cinsiyete bağlı anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Yaşlanmayla birlikte bronşial silier aktivite ve öksürük refleksinin azalması aspirasyon riskini artırmaktadır. Pnömoni ve KOAH yaşlılarda daha sık görülür. Bütün damarlardaki arterioskleroz sonucu arteriel oklüzyonlar, alt ekstremitelerde oluşan staz sonucu derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski artar. Yaşlılıkla beraber immün sistem baskılanması (hem sellüler hem de humoral immün sistemde azalma olur) ile birlikte yaşla ilişkili kadınlarda sistosel, erkeklerde prostatizm sıklığının artması idrar yolu enfeksiyonlarına eğilimi artırır. Çalışmamızda da yoğun bakıma yatan yaşlı hastaları (55 yaş üstü) % 13.6'sını üst gastrointestinal kanama, % 9'unu Akciğer kanseri

ve Akut böbrek yetmezliği % 8 ini Hepatik koma ve sepsis,% 6'sını Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,% 5'ini kalp yetmezliği, % 3'ü Serebrovasküler olay, % 2'si Diyabetik ketoasidoz, pnömoni, pulmoner emboli, menenjit, % 1'i Tetanoz, ileus, organik fosfor intoksu, meme kanseri toksik hepatit, mide kanseri tanılarıyla yatırıldı.

APACHE-II skoru yoğun bakım hastalarının prognozunu belirlemede kullanılan önemli belirteçlerden biridir. Chiavone PA ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APACHE-II değeri arttıkça mortalite oranının arttığı gösterilmiştir.⁵³⁻⁵⁴ Çalışmamızda ise APACHE-II skoru ile mortalite arasında bir ilişki bulamadık. Bunun sebebi APACHE-II, mortalite hesabı için fizyolojik ölçümler kullanan bir modeldir. 24 saatlik süredeki en kötü değeri ele alır. Ölçümler normal değerden uzaklaştıkça daha çok puan verirler. Bu nedenle APACHE-II fizyolojik değerlerin ölçümü sırasındaki hatalardan daha çok etkilenmektedir.⁵⁵ buna ek olarak çalışmamızda alınan hasta sayısının az olmasında bunda etkili olduğunu düşünüyoruz.

SAPS -II skoru; yoğun bakıma yatan hastaların mortalitesini belirlemede kullanılan önemli belirteçlerden bir diğeridir. Metnitz ve ark. Avusturya'daki karışık hasta gruplarından oluşan yoğun bakımlarda, 2901 hasta üzerinde SAPS -II'yi araştırmışlardır. Bu hasta grubu üzerinde SAPS -II'yi yetersiz bulmuşlardır. Bunun sebeplerini 3 maddede toplamışlardır. Birinci olarak SAPS -II'de hastalık tanısının hesaplamada gerekli olmamasını ileri sürmüşlerdir. Farklı tanıların hastaların prognozları üzerinde etkili olduğunu düşünmüşlerdir. İkinci olarak medikal sebeplerle yoğun bakıma yatan hastaların, acil ve planlı cerrahi sonrası yoğun bakıma yatan hastalardan daha yüksek mortaliteye sahip olmasını göstermişlerdir. Üçüncü maddede ise SAPS -II'nin hesaplamaya dahil etmediği fizyolojik ölçümlerin etkisinin olabileceği belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada SAPS -II skorunun yüksekliği ile yoğun bakıma yatan yaşlı hastaların mortalitesi arasında anlamlı ilişki bulundu.

GKS;yoğun bakıma yatan hastalarda mortaliteyi belirlemede kullanılan önemli belirteçlerden birisidir. GKS ile değerlendirilen nörolojik durum, sonuçların major belirleyicisidir. Bu durum Valantin, Metnitz PG ve arkadaşları yaptığı çalışmada GKS nörolojik durumun tespiti için iyi bir skorlama sistemi olsa da mortalite tahmin modelleri içinde zayıf bir noktaya sahip olduğu bulunmuştur. Bunun sebebi nörolojik muayenin yapıldığı anda hastanın entübe ve paralize olmasının da etkisi vardır. GKS'nin kaydedilmesinde ve kaydeden kişiler arasındaki görüş farklılıkları da sebepler

arasında olabilir.⁵⁶ Yapmış olduğumuz çalışmada GKS ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulduk. GKS düşük olan hastaların mortalitesi yüksekti.

Yaşlılarda total lenfosit sayısı % 15 oranında azalır. Ayrıca artmış antijenik stümulasyonda yaşla birlikte lenfosit proliferasyonunda azalmanın bir nedenidir. Oluşan diğer değişiklikler arasında; anerji insidansının artması, antikor sentezinin azalması, otoantikor ve immün kompleks oluşumunun artması, lökositöz cevabında azalma sayılabilir.⁴⁸ Yoğun bakıma hastalarda lökosit sayısı başta enfeksiyon olmak üzere dehidratasyon, kanama, steroid kullanımı, lösemiler, gebelik gibi değişik durumlarda artmaktadır. Lökosit sayısının yüksekliği altta yatan hastalığın ciddiyetiyle orantılıdır. Waheed U ve arkadaşlarının yaptığı farklı çalışmalarda lökosit sayısındaki artış mortaliteyle ilişkili bulunmasına karşın⁵⁷⁻⁶¹ Weitkamp JH ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada lökosit sayısındaki artış mortaliteyle ilişkili bulunmamıştır.⁶² Yaptığımız çalışmada lökosit düzeyi ile mortalite arasında bir ilişki bulunamadı.

Anemi yoğun bakım hastalarında çok sık görülen bulgu olmasına rağmen özel durumlar (akut koroner sendromlar, akut kanamalar) dışında kan transfüzyonunun kendisinin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.⁶³⁻⁷¹ Mortalitenin artış nedeni kan transfüzyonu ile bulaşan enfeksiyonlar, overvolemi, kalp yetersizliği, transfüzyon sonrası gelişen reaksiyonlar olabilir. Yoğun bakım hastalarında anemi nedenleri arasında kanama, sepsis, DIC (Dissemine intravasküler koagülasyon), kronik hastalık anemisi, lösemi, lenfoma ve hemolitik anemiler sayılabilir. Ayrıca Cheyron ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut böbrek yetersizliği olan ve Hb seviyesi 9 gr/dl'nin altında olan hastalarda aneminin kendisinin mortalite için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir.⁷² Anemi mortalite ilişkisine bakıldığında hem aneminin kendisi, hemde anemi nedeni ile yapılan kan transfüzyonu ayrı ayrı mortaliteye katkıda bulunuyor olabilir. Yaptığımız çalışmada eksitus ve taburcu olan olgular arasında hemoglobin düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

CRP akut faz proteinidir. Çeşitli bakteri, mantar ve parazitlerin hücre duvarındaki polisakaritlere bağlanarak bunların immün sistem tarafından eliminasyonunu artırır. Vücutta başta enfeksiyon olmak üzere bütün enflamasyonlarda CRP düzeyi artar. Katabolizması sabit olduğu için CRP düzeyini belirleyen tek şey karaciğerdeki sentez hızıdır.⁷³ CRP değerindeki artış diğer inflamatuvar belirteçlerde olduğu gibi

hastalığın şiddetiyle doğru orantılıdır. Jensen JU ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin yoğun bakım hastalarında mortalitenin belirteci olduğu gösterilmesine karşın^{62,74,75} bunun aksini gösteren çalışmalarda mevcuttur.⁷⁶⁻⁷⁷ Çalışmamızda eksitus olan hastalarda CRP seviyesinde artış saptandı. Ama mortalite ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Albumin karaciğerden sentezlenen ve yoğun bakım hastalarının nutrisyonel durumunu gösteren başlıca proteindir.⁷⁸ Albumin seviyesinin düşüklüğü kötü nutrisyonel durum, kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve bütün inflamatuvar durumlarda (negatif akut faz reaktanı) görülür. Leite HP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada albumin seviyesindeki azalmanın mortalite ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir.⁷⁹⁻⁸⁰ Bizim yaptığımız çalışmada da eksitus olan hastalarda taburcu olanlara göre albumin değerinde belirgin azalma vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Hipoalbuminemisinin mortalite için önemli bir belirteç olduğu tespit edildi.

Protrombin zamanı, kan pıhtılaşma sisteminin işlerliğinin belirlenmesinde en önemli laboratuvar testlerinden biridir. Koagülasyon hastalıklarının tanısında, cerrahi girişim öncesi hastalarda kanama riskinin belirlenmesinde, oral antikoagulan tedavideki hastaların izlenmesinde ve karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Faktör eksikliğine bir veya daha fazla faktörün sentez eksikliğine (karaciğer hastalığı), faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesine (DİC), koagülasyon faktörleri veya fosfo lipitlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak PTZ uzamış olabilir. aPTT intrensek yolak ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu belirlemede kullanılır. DİC, karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu, heparin tedavisi aPTT yi uzatan diğer nedenlerdir. Borziyo ve arkadaşları yaptığı çalışmada.⁸¹ PTZ ve APTT değerlerinin yüksekliği ile mortalite arasında ilişki saptamışlardır. Bizimde eksitus ve taburcu olan hastalarda yaptığımız çalışmada, aPTT değeri yüksekliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Ferritin tüm vucut demirinin % 15-20'ni oluşturur. Hb'den sonra organizmada en fazla demir bulunduran yapıdır. Ferritin depo demirin % 65'ni oluşturan, demir ve apoprotein kompleksidir. Karaciğer hasarında ve hemotolojik malignitelerde yükselebileceği gibi inflamasyon varlığında akut faz yanıt olarak yükselir. Aulbert ve Steffens tarafından yapılan çalışmada; 535 hastada ferritin konsantrasyonlarına bakılmış. % 54 hastada ferritin konsantrasyonu yüksek bulunmuş. serum ferritin

konsantrasyonunun hastalığın aktivitesini yakinen takip ettiği, tedavi öncesi artmış serum ferritin seviyelerinin tedavi sonrası tamamen normalleştii görölmüş, remisyonda olan hastaların ferritin seviyelerinin normalleştii, progresyonda ise tekrar artışa geçtiği ifade edilmiştir.⁸⁷ Bizim çalışmamızda eksitus ve taburcu olan hastalar ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,017$).

Sitokinler küçük proteinler olup kendine özgü aminoasit dizilimi ve hücre yüzeyi reseptörü mevcuttur. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerine etkili olmaktadır. Özgün antijene karşı yüzey reseptörleri olan T hücreleri hücre yüzeyindeki antijen ile direkt etkileşebilir. T hücresi, antijen fragmanı ve majör histokompatibilite kompleks antijeninden meydana gelmiş bileşii tanır. Bu etkileşim, antijen sonucu hücreden interlokın-1 (IL-1) salınımı ile sonuçlanır. IL-1, T hücresi ile etkileşir ve aktive eder. Mononükleer fagositler ayrıca B hücre çoğalmasını arttıran IL-6, alfa interferon tümör nekroze edici faktör (TNF) ve aktive olduğuunda hücre membranını eriten C elemanlarını da salgılar.

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda hemen tüm sitokinlerin genleri eksprese olmaktadır. Bazı sitokinler konakçı yararına aktivite gösterirken bazıları ise zararlı olabilmektedir. İnsanlara verilen bazı sitokinlerin primer biyolojik etkileri “proinflatuvar” ve “antiinflatuvar” olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. Proinflatuvar grupta; TNF- α , IL-1, IL-8, IL-9 makrofaj inflamatuvar protein (MIP), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) yer alır. Antiinflatuvar grupta; tranforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 bulunur.³ Deney hayvanlarında yaratılan gram negatif sepsis ve şokta TN- α düzeyinin hızla arttığı gösterilmiş ve bu endotoksin enjekte edilen insanlarda da saptanmıştır.⁷ Daha sonra yapılan çalışmalarda TNF- α ’nin gram pozitif sepsiste de üretildiği ve düzeyinin hipotansiyonun derecesiyle paralellik gösterdiği gözlenmiştir.³ Enfeksiyon hastalıklarının dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant rejeksiyonu olan hastalarda da TNF düzeyinin arttığı bildirilmektedir.²⁸ Septik olgularda ise TNF- α düzeyinin hipotansiyon ve organ yetmezliğinin derecesi ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır.⁶ Bizim yaptığımız çalışmada da TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 düzeyleri ile yoğun bakımda eksitus ve taburcu olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

6. SONUÇ

1) Yoğun bakıma yatan yaşlı hastalarının mortalitesini belirlemek için pek çok belirteç vardır. Bu belirteçlerden hiçbiri kesin olarak mortaliteyi göstermemesine rağmen mortalite tahmini için kullanılabilir.

2) Çalışmamızda ferritin, albümin, aPTT testlerinin mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olduğu ve CRP, TNF-, IL-1, IL-6, IL-10'nun da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi.

3) Acil servisten yoğun bakıma yatan yaşlı hastalar için kullandığımız APACHE 2 skorum sisteminin hastanın durumu çok değişken olduğundan. Kesin sonuç vermediği ve hasta mortalitesini belirleyemediği tespit edilmiştir.

4) Acil servisten yoğun bakıma yatan yaşlı hastalar için kullandığımız GKS ve SAPS -II skorum sisteminin hastaların mortalitesini belirlemede kullanılabileceği tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. **Zimmerman JE, Alzola C, Von Rueden KT.** The use of benchmarking to identify top performing critical care units: a preliminary assessment of their policies and practices. *J Crit Care* **2003**;18:76-86.
2. **Nathanson BH, Higgins TL, Teres D, Copes WS, Kramer A, Stark M.** A revised method to assess intensive care unit clinical performance and resource utilization. *Crit Care Med* **2007**;35:1853-62.
3. **Le Gall JR, Neumann A, Hemery F, Bleriot JP, Fulgencio JP, Garrigues B, et al.** Mortality prediction using SAPS II: an update for French intensive care units. *Crit Care* **2005**;9:R645-52.
4. **Stites DP, Terr AI.** Basic and clinical immunology third ed. Connecticut: Appleton and Lange Co:1991:78-92.
5. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF) *Science* **1985**;230:630.
6. **Atkins E.** Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* **1960**;40:580-646
7. **Shindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R.** Correlations and interactions in the production of IL-6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* **1990**; 76: 40-7.
8. **Tewari A, Buhles WC Jr.** Preliminary report: Effects of IL-1 on platelet counts. *Lancet*
9. **Aboutsepsis.** com 19.12.2008 10:24
10. **Koenig A, Muehlbauer RC.** TNF and IL-1 stimulate bone resorption in vivo as measured by 3- H tetracycline excretion from prelabeled mice. *J Bone Miner Res* **1988**; 3:621.
11. **Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB.** The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* **1974**; 14 (3): 187-96.
12. **Weil MH, Platta MV, Rackow EC.** Critical care medicine: Introduction and historical perspective. Shoemaker WC (ed) *Textbook of critical care* 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders **1989**; pp: 1-5.
13. **Hilberman M.** The evaluation of the intensive care units. *Crit Care Med* **1975**; 3 (4): 159-65
14. **Petty TL.** A historical perspective of mechanical ventilation. *Crit Care Clin* **1990**; 6 (3): 489-504

15. **Champion HR, Sacco WJ, Hannan DS, Lepper RL, Atzinger ES, Copes Ws, Prall RH.** Assessment of injury severity: the triage index. *Crit Care Med*, **1980**; 8 (4): 201–8.
16. **Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE.** APACHE- acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* **1981**; 9 (8): 591–7.
17. **Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D.** A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* **1984**; 12 (11): 9757.
18. **Cullen DJ, Keene R, Watemaux C, Peterson H.** Objective, quantitative measurement of severity of illness in critically ill patients. *Crit Care Med* **1984**; 12 (3): 155–60.
19. **Moudgil GC.** Uptake on anaesthesia and the immune response. *Can Anaesh Soc J* **1986**, 33:44-60
20. **Chapel H, Mansel H.** Basic components. In: Chapel H eds, *Essentials of Clinical Immunology* 2nd ed: Oxford, Blackwell Scientific Publications, **1988**:1-40.
21. **Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE.** *Nelson Textbook of pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co **1987**, pp 422-7.
22. **Oppenheim JJ, Matsushyima K, Yoshimura T, Leonard EJ, Neta R.** Relationship between interleukin1 (IL-1), Tumor necrosis faktor (TNF) and neutrophil attracting peptide (NAP-1) *Agent Actions* **1989**;26:1340
23. **Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S.** The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1. *Immunol* **1987**; 139:1861.
24. **Damas P, Reuter CA, Gysen P.** Tumor necrosis factor and interleukin 1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit-Care-Med* **1989**; 17:975-8.
25. **Michie HR, Manogue KR, et al.** Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* **1988**; 318:1481-6.
26. **Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, et al.** The effect of dietary supplementation with n polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* **1989**; 320:265-71.
27. **Hart PH, Vitti GF, Burgess DR.** Potential antiinflammatory effects of IL-4: Suppression of human monocyte TNF, IL-1 and prostoglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* **1989**; 86:3803-7
28. **Dinarello CA, Renfer L, Wolff SM.** Human leukocytic pyrogen: Purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA* **1977**; 74:4624-7

29. **Dinareello CA.** Interleukin-1 and interleukin 1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627-52
30. **Hart PH, Vitti GF, Burgess DR.** Potential antiinflammatory effects of IL-4: Suppression of human monocyte TNF, IL-1 and prostoglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* **1989**; 86:3803-7
31. **Mrosovsky N, Monoly LA, Conn CA:** Anorexic effects of IL-1 in the rat. *Am J Physiol* **1989**; 257:1315.
32. **Arend WP, Dayer JM.** Cytokines and Growth factors. *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia, PA, USA **1993**; 227-47.
33. **Akira S, Toga, Kishimoto T.** IL-6 in biology and medicine. *Advances in Immunology*. Academic Press New York, **1993**; Vol 54.
34. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT.** Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endotelial cells. *Circulation* **2000**; 102:2165-2168.
35. **Volanakis JE.** Human C-reactive protein:expression, structure, and function. *Mol Immunol* **2001**; 38:189-197.
36. **Yudkin JS, Kumari M, Humpries SE, Mohamed-Ali V.** Inflammation, obesity, stress and heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* **2000**; 148:209-214.
37. **Verma S, Wang C-H, Li S-H, et al.** A Self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitricoxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* **2002**; 106:913-919.
38. **Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd IIL, Sakinken PA, Tracy P,** Effect of postmenapausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenapausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study, *Circulation* **1999**; 100:717-722.
39. **Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA** Behavioral and neural influences on cellular Immune responses: effects of stress and interleukin -1. *J Clin Psychiatry* **1989**; 50:43-53
40. **Opal SM, DePalo VA.** Anti-inflammatory cytokines. **2000**, 117:1162 -1172
41. **Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C:** Cytokines: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds). Appleton and Lange, Connecticut, California, Eight Edition, **1994** p:105 -123.
42. **Bendzen K, Mandrup-Proulsen T, Nerup J, Dinareello CA, Swenson M.** Cytotoxicity of human P17 IL-1 for pancreatic islets of langerhans. *Science* **1986**; 232:1545.

43. **Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R, Villers D.** A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* **1984**; 12 (11): 975–7.
44. **Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **1994**; 271 (17): 1321.
45. **Teres D, Brown RB, Lemeshow S.** Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Crit Care Med* **1982**; 10 (2): 86–95.
46. **Morgan GE, Mikhail MS.** Klinik Anesteziyoloji. Nobel Tıp Kitabevi **2002**; 576
47. **Kayhan Z.** Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık **1997**; 703
48. **İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S.** İç Hastalıkları 2. Baskı **2003**: 2167-2175.
49. **Trivedi TH, Shejale SB, Yeolekar ME.** Nosocomial pneumonia in medical intensive care unit. *J Assoc. Physicians India* **2000**; 48 (11): 1070-1073.
50. **Seferian EG, Afessa B.** Adult intensive care unit use at the end of life: a population-based study. *Mayo Clin. Proc.* **2006** Jul; 81 (7): 896-901.
51. **Scott BH, Seifert FC, Grimson R, Glass PS.** Octogenarians undergoing coronary artery bypass graft surgery:resource utilization, postoperative mortality and morbidity. *J. Cardiothorac. Anesth* **2005** Oct; 19 (5): 583-588.
- 52- **Ray DC, Drummond GB, Wilkinson E, Beckett GJ.** Relationship of admission thyroid function tests to outcome in critical illness. *Ann. Acad. Med. Singapore* **1995** Nov; 24 (6): 802-806.
- 53- **Chiavone PA, Rasslan S.** Influence of time elapsed from end of emergency surgery until admission to intensive care unit, on APACHE II prediction and patient mortality rate. *Sao Paulo Med J.* **2005** jul 7; 123 (4): 167-174.
- 54- **Bo M, Mossaia M, Raspo S, Bosco F, Cena P, Molaschi M, Fabris F.** Predictive factors of in- hospital mortality in older patients admitted to a medical intensive care unit. *J. Am. Geriatr Soc* **2003** Apr; 51 (4): 529-533.
55. **Suistomaa M, Kari A, Ruokonen E, Takala J.** Sampling rate causes bias in APACHE II and SAPS II scores. *Intensive Care Med* **2000**; 26 (12): 1773.
56. **Metnitz PG, Valentin A, Vesely H, Alberti C, Lang T, Lenz K, Steltzer H, Hiesmayr M.** Prognostic performance and customization of the SAPS II: results of a multicenter Austrian study. Simplified Acute Physiology Score. *Intensive Care Med* **1999**; 25 (2): 192–7.

57. **Waheed U, Williams P, Brett S, Baldock G, Soni N.** White cell count and intensive care unit outcome. *Anaesthesia* **2003** Feb; 58 (2): 180-182.
58. **Pierce C, Klein N, Peters M.** Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection *Intensive care Med.* 2000; 26 (10): 1512
59. **Crabtree TD, Pelletier SJ, Antevil JL, Cleason TG, Pruett TL, Sawyer RG.** Cohort study of fever and leukocytosis as diagnostic and prognostic indicators in infected surgical patients. *World J. Surg* **2001** Jun; 25 (6): 739-744.
60. **Brown DW, Giles WH, Croft JB.** White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J. Clin. Epidemiol* **2001** ; 54 (3): 316-322.
61. **Herio M, Helenius H, Sundell J, Koskinen P, Engblom E, Nikoskelainen J, Kotilainen P.** Utility of serum C-reactive protein in assessing the outcome of infective endocarditis. *Eur. Heart J* 2005; 26 (18): 1873-1881.
62. **Weitkamp JH, Stuber F, Bartmann P.** Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis infection. **2000**; 28 (2): 92-96.
63. **Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J.** Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit. Care. Med.* **2005**; 33 (11): 2637-2644.
64. **Donat R spahn, Carlas Marcucci.** Blood management in intensive care medicine: CRIT and ABC what can we learn? *Crit. Care* **2004**; 8 (2): 89-90.
65. **Corvin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, Macintyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ.** The CRIT study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the united states. *Crit. Care* **2001**; 5 (2): 56-63.
66. **Blomqvist H, Sondell K.** Intensive care patients need blood transfusion-with limits. Risks must be weighed against potential benefit; *lakartidningen.* **2003**; 16,100 (42): 3307-3310.
67. **Alvarez G, Hebert PC, Szick S.** Debate: transfusing to normal hemoglobin levels vill not improve outcome. *Crit. Care* **2001**; 5 (2): 56-63.
68. **Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I.** Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases. *Crit. Care Med* **2001**; 29 (2): 227-234.

69. **Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisin E.** A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian critical care trials group. *N. Engl. J* **1999** 11; 340 (6): 409-417.
70. **Hebert PC, Wells G, Marshall J, Martin C, Tweeddale M, Pagliarello G, Blajchman M.** Transfusion requirements in critical care. A pilot study. Canadian critical care trials group. *JAMA* **1995**. (10); 273 (18): 1439-1444.
71. **Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putman AT, Scelea TM, Napolitano LM.** Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *Trauma*. **2003**; 54 (5): 898-905.
72. **Du Cheyron D, Parienti JJ, Fekih-Hassen M, Daubin C, Charbonneau P.** Impact of anemia on outcome in critically ill patients with severe acute renal failure. *Intensive Care Med* **2005**; 31 (11): 1529-1536.
73. **Gümüşdiş G, Doğanavşargil E.** Klinik Romatoloji 1. Baskı 4. Bölüm Romatolojik Hastalıklarda inceleme Yöntemleri **1999**: 147-150.
74. **Jensen JU, Heslet L, Jensen TH, Esperson K, Steffensen P, Tvede M.** Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality. *Crit. Care Med* **2006**; 34 (10):2596-2602.
75. **Seller-Perez G, Herrera-Gutierrez ME, Lebron-Gallardo M, de Toro-Peinado I, Martin-Hita L, Porras-Ballesteros JA.** Serum c-reactive protein as a marker of outcome and infection in critical care patients. *Med. Clin* **2005** Dec 3; 125 (20): 761-765.
76. **Bonig H, Schneider DT, Sprock I, Lemburg P, Gobel U, Nurnberger E.** Sepsis and multiorgan failure: predictors of poor outcome after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*. **2000**; 25 suppl 2: 332-334.
77. **Von Heimburg D, Stieghorst W, Khorram-sefat R, Pallua N.** Procalcitonin as a sepsis parameter in severe burn injuries. *Burns* **1998**; 24 (8): 745-750.
78. **Hama S, Kitaoka T, Shigenobu M, Watanabe A, Imura I, Seno H, Tominaga A, Arita K, Kurisu K.** Malnutrition and nonthyroidal illness syndrome after stroke. Metabolism clinical and experimental. *Metabolism* **2005**; 54 (6): 699-704.
79. **Leite HP, Fisberg M, de Carvalho WB, de Camargo Carvalho AC.** Serum albumin and clinical outcome in pediatric cardiac surgery. *Nutrition* **2005**; 21 (5): 553-558.
80. **Durward A, Mayer A, Skellett S, Taylor D, Hanna S, Tibby SM, Murdoch IA.** Hypoalbuminemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Arch. Dis. Child* **2003**; 88 (5): 419-422.

- 81. Borzio M, Caldora R, Borzio F, Piopoli V, Rampini P, Ferrari C.** Thyroid function tests in chronic liver disease: evidence for multiple abnormalities despite clinical euthyroidism. *Gut* **1983**; 24 (7):631-636.
- 82.** Fifty facts from the WORLD Health Report **1998**: www.who.org/whr/1998.
- 83. Bernabei R,** Corbonin PU: Medical Education *Lancet* 1995;345:1440.
- 84. E-Confilict TM** World encyclopedia-Turkey people www.emu-latame.com/content/turkey.htm
- 85. United Nations:** Population by age, sex, urban /rural residence. Latest available year 1973-1982. *Demographic Year book* 1982. 34th issue. New York **1984**:196-197.
- 86. United Nations:** Population by age sex, urban /rural residence. Latest available year 1988-1997 *Demographic Year book* 1997. 49th issue. New York. **1999**: 168-169.
- 87. Aulbert E, Steffens O,** Serum ferritin-a tumor marker in malignant lymphomas *onkologie* **1990**;13 (2):102-8.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı soyadı : Haşim Onur ULUÖZ

Dogum tarihi ve yeri : 07.08.1979 - Seyhan / ADANA

Medeni durumu : Evli

Adres : Yurt Mah. Ahmet Sapmaz Cad., Oruç
Apartmanı Kat:6 No:11

Telefon : 0 506 532 16 13

Faks : -

E. Posta : onuruluoz@hotmail.com

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev yerleri : Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı

Yabancı dil (ler) : İngilizce

Dernek üyelikleri : -

Alınan Burslar : -