



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTE
HASTANESİ DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, ANEMİ VE
TROMBOSİTOPENİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Sultan TATAR**

**Danışman
Doç. Dr. Semiha ORHAN**

2023 - AFYONKARAHİSAR

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTE
HASTANESİ DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN
HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, ANEMİ VE
TROMBOSİTOPENİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Sultan TATAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Danışman
Doç. Dr. Semiha ORHAN**

AFYONKARAHİSAR-2023

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Dahili Yoğun
Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı, Anemi Ve
Trombositopeninin Mortalite Üzerine Etkisi

Tezi Hazırlayan: Arş. Grv. Dr. Sultan TATAR

Tez Kabul Tarihi: 26.05.2023

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semiha ORHAN

İş bu çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan

Doç. Dr. Hacer DEMİR

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Semiha ORHAN

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Alper SARI

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem Baykara hocama;

Tezimin hazırlanmasında, başlangıcından bitişine kadar her aşamasında yol gösterici önerilerinden, desteklerinden ve her konuda değerli fikirlerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Semiha Orhan hocama;

Asistanlığım süresince eğitim ve öğretimime katkı sağlayan değerli hocalarıma tümüne;

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan birlikte gülüp birlikte ağladığım canım asistan arkadaşım Dr. Ece Diker Taşkın' a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Gamze Çolak, Dr. Elif Koşar ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize;

Aynı hastanede çalışmasak da her zaman yanımda olduğunu hissettiren her koşulda arkamda duran beni yüreklendiren canım arkadaşım Dr. Sena Filiz' e;

Hayatım boyunca bana olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, beni yetiştiren aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sultan TATAR

AFYONKARAHİSAR, Mayıs 2023

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTE HASTANESİ DAHİLİ YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI, ANEMİ VE TROMBOSİTOPENİNİN MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Sultan TATAR

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi
Mayıs, 2023**

Danışman: Doç. Dr. Semiha ORHAN

ÖZET

Amaç: Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda mortalite oranları yüksektir. Mortalite oranlarını azaltmak için araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Çalışmamızda yoğun bakım hastalarında hemogram parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranı, anemi ve trombositopeninin mortalite üzerine etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Retrospektif olarak yapılan bu çalışma, Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 117 erkek (%53,2) ve 103 kadın (%46,8) olmak üzere 220 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamıza; 18 yaş ve üzeri, 90 yaş ve altı tüm hastalar dahil edilirken; malignite tanısı olan hastalar ve 48 saatten daha az süre yoğun bakımda kalan hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış sırasında bakılan tam kan sayımında; nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin ve trombosit değerleri, biyokimya tetkiklerinde; C-reaktif protein, kreatinin, bilirubin, ALT, prokalsitonin değerleri, koagülasyon testlerinde fibrinojen ve INR değerleri not edilmiştir. Yatış anındaki APACHE II ve SOFA skorları hesaplanmıştır. Bu değerlerin mortalite ile ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı, anemi ve trombositopeninin sağkalım üzerine etkisine bakılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 117 erkek (%53,2) ve 103 kadın (%46,8) olmak üzere 220 hasta değerlendirildi. Hastaların medyan yaşı 72 yıldır (IQR=18,75). Hastaların %88,18'inde (n:194) eşlik eden hastalık mevcuttu. En sık görülen eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%42,7; n:94), diabetes mellitus (%30,4; n:67), koroner arter hastalığı (%30,4; n:67), serebrovasküler hastalıklar (%23; n:51), kronik böbrek hastalığı (%16,3; n:36) olarak saptandı. Hastaların en sık yoğun bakıma yatış nedeni sepsis idi (%29,5). Sepsisin mortaliteyi

etkilediği tespit edildi ($p=0.003$). Diğer yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri ise sırasıyla; akut serebrovasküler hastalıklar (%22,2), akut akciğer hastalıkları (%16,3) ve akut böbrek hastalıklarıdır (%13,1). Çalışmaya alınan hastaların %59,1'unda anemi saptandı. Aneminin cinsiyete göre sağkalıma etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların %27,27'sinde trombositopeni saptandı. Bu hastaların %73,3 ü exitus olurken %26,7'si taburcu edilmiştir ($p=0,02$). Trombositopenin sağkalım üzerinde anlamlı etkisi olduğu görüldü ($p=0.01$). Nötrofil/lenfosit oranının yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,571$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, yoğun bakım hastalarında hemoglobin ve trombosit değerlerinin mortalite üzerinde etkili olduğu görüldü. Nötrofil/lenfosit oranı ve aneminin sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülürken, trombositopeninin mortalite ve sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görüldü. Bundan dolayı yoğun bakım ünitelerinde kolay ulaşılabilen tetkiklerden olan tam kan sayım parametrelerinin, mortalite öngörülmesinde önemli belirteçler olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: APACHE II, Hemoglobin, Mortalite, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Sağkalım, SOFA, Trombosit, Yoğun Bakım

**AFYONKARAHİSAR HEALTH SCIENCES UNIVERSITY
THE EFFECT OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO, ANEMIA
AND THROMBOCYTOPENIA ON MORTALITY IN PATIENTS
INSTALLED IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF THE HOSPITAL**

Dr. Sultan TATAR

**Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department
of Internal Medicine Thesis**

May, 2023

Advisor: Assoc. Dr. Semiha ORHAN

ABSTRACT

Objective: Mortality rates are high in patients hospitalized in intensive care units. Research continues to reduce mortality rates. In our study, hemogram in intensive care patients parameters of neutrophil /lymphocyte ratio, anemia and thrombocytopenia. It was aimed to evaluate the effects on mortality .

Material–Methods: This retrospective study was conducted with 220 patients, 117 men (53.2%) and 103 women (46.8%), who were followed up in Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital Internal Intensive Care Unit between January 2019 and December 2020. has been carried out. Our work; While all patients aged 18 and over, 90 years and under were included; Patients with a diagnosis of malignancy and patients staying in the intensive care unit for less than 48 hours were not included. In the complete blood count of the patients during their admission to the intensive care unit; neutrophil, lymphocyte, neutrophil /lymphocyte ratio, hemoglobin and platelet values, in biochemistry studies; C-reactive protein, creatinine, bilirubin, ALT, procalcitonin values, fibrinogen and INR values in coagulation tests were noted. APACHE II and SOFA scores at admission were calculated. The relationship of these values with mortality was examined. In addition, neutrophil/lymphocyte ratio, anemia and thrombocytopenia The effect on survival was examined.

Results: In our study, 220 patients, 117 men (53.2%) and 103 women (46.8%), were evaluated. The median age of the patients was 72 years (IQR=18.75). Concomitant disease was present in 88.18% (n:194) of the patients. The most common comorbidities are

hypertension (42.7%; n:94), diabetes mellitus (30.4%; n:67), coronary artery disease (30.4%; n:67), cerebrovascular diseases (23%; n:51), chronic kidney disease (16.3%; n:36) was detected. The most common reason for admission to the intensive care unit was sepsis (29.5%). Sepsis mortality It was found that it affected (p=0.003). The reasons for hospitalization in the other intensive care unit are respectively; acute cerebrovascular diseases (22.2%), acute lung diseases (16.3%) and acute kidney diseases (13.1%). Anemia was detected in 59.1% of the patients included in the study. When the effect of anemia on survival by gender was examined, no significant difference was found. Thrombocytopenia was found in 27.27% of the patients included in the study. While 73.3% of these patients exited , 26.7% were discharged (p=0.02). Thrombocytopenia it was found to have a significant effect on survival (p=0.01). The effect of neutrophil /lymphocyte ratio on survival was not statistically significant (p=0.571).

Conclusion: As a result of our study, it was seen that hemoglobin and thrombocyte levels were effective on mortality in intensive care patients. While neutrophil/lymphocyte ratio and anemia had no effect on survival, thrombocytopenia It was found that there was a statistically significant effect on mortality and survival. Therefore, we think that complete blood count parameters, which are easily accessible in intensive care units, can be used as important markers in the prediction of mortality.

Keywords: APACHE II, Hemoglobin, Mortality, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Survival, SOFA, Platelet, Intensive Care

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK	i
KABUL VE ONAY	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematopoez	2
2.2. Nötrofil	3
2.3. Lenfosit	4
2.4. Nötrofil / Lenfosit Oranı	5
2.5. Eritrosit	6
2.6. Anemi Ve Sınıflaması	8
2.6.1. Morfolojik Sınıflandırma	8
2.6.2. Fizyopatolojik Sınıflandırma	10
2.7. Yoğun Bakım Hastalarında Anemi	12
2.8. Trombosit	13
2.9.Trombositopeni Ve Sınıflaması	14
2.9.1. Patofizyolojik Mekanizmaya Göre Sınıflandırma	14
2.10. Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopeni	16
2.11. APACHE II Skorlaması	17
2.12. SOFA Skorlaması	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR DİZİNİ

ABH: Akut Böbrek Hastalığı

AFS: Akut Fizyolojik Skor

ALT: Alanin Aminotransferaz

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

APC: Antijen Sunan Hücre

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C- Reaktif Protein

DİK: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein Barr Virüsü

FiO₂: Solunan Havadaki Oksijen Oranı

Fl: Femtolitre

GIS: Gastrointestinal Sistem

GKS: Glasgow Koma Skalası

HB: Hemoglobulin

HCT: Hematokrit

HIV: Human İmmünodeficiency Virus

HİT: Heparinin İndüklediği Trombositopeni

HSV: Herpes Simpleks Virüs

HT: Hipertansiyon

HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom

IL: İnterlökin

INR: International Normalized Ratio

IQR: Interquartilerang

ITP: İmmun Trombositopenik Purpra

KAH: Kroner Arter Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MCV: Mean Corpuskular Volüm

NK: Natural Killer

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı

OAB: Ortalama Arter Basıncı

Pa02: Parsiyel Oksijen Basıncı

Sa02: Oksijen Saturasyonu

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SS: Standart Sapma

SVH: Serebrovasküler Hastalık

TMA: Trombotik Mikroanjiopati

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

YBÜ: Yoğun Bakım



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1: Mutlak eritrositozun etyolojik sınıflandırılması.....	7
Tablo 2: APACHE II skorlaması.....	18
Tablo 3: SOFA skorlaması.....	19
Tablo4: YBÜ’ de yatan hastaların demografik özellikleri ve komorbiditelerinin dağılımı.....	23
Tablo 5: YBÜ yatan hastaların yatış tanıları.....	26
Tablo 6: YBÜ’de yatan hastaların laboratuvar özellikleri	27
Tablo 7: YBÜ’de yatan hastaların cinsiyetine göre anemi dağılımı	28
Tablo8: YBÜ’deki anemisi ve trombositopenisi olan hastaların mortalite dağılımı	29
Tablo 9: YBÜ’deki anemisi ve trombositopenisi olan hastaların mortalite dağılımı.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1: Büyüme faktörleri ve sitokinler yoluyla hematopoezin düzenlenmesi.....	2
Şekil 2: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların mortalite dağılımı.....	22
Şekil 3: YBÜ’de yatan hastaların cinsiyete göre mortalite dağılımı	22
Şekil 4: YBÜ’de yatan hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı.....	24
Şekil 5: YBÜ’de yatan hastalara en sık eşlik eden hastalıkların mortalite dağılımı.....	25
Şekil 6: YBÜ yatan hastaların yatış tanıların dağılım	26
Şekil 7: YBÜ’de yatan anemisi olan hastaların cinsiyete göre mortalite dağılımı	28
Şekil 8: YBÜ’de yatan kadın hastalarda aneminin yaşam süresine etkisi.....	30
Şekil 9: YBÜ’de yatan erkek hastalarda aneminin yaşam süresine etkisi.....	30
Şekil 10: YBÜ’de yatan trombositopenik hastaların cinsiyete göre mortalite dağılımı.....	31
Şekil 11: YBÜ’de yatan hastalarda trombositopenin sağkalım üzerine etkisi.....	32
Şekil 12: YBÜ’de yatan hastalarda NLO’nun yaşam süresine etkisi	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ); ciddi hastalığı olan ve çok sayıda karmaşık müdahalelere maruz kalan hastaların tedavi ve izlemlerinin yapıldığı birimlerdir (1). Yoğun bakımdaki hastalar arasında mortalite oranı altta yatan neden, yaş, mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın şiddeti gibi birçok etkene bağlı değişebilmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda dünya çapında mortalite oranlarının %14 ile %41.1 arasında değiştiği gözlenmiştir (2).

Yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi etkileyen çok sayıda faktör mevcuttur. Hastaların prognozunu önceden belirleyebilmek amacıyla Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II ve Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) gibi prognostik modeller geliştirilmiştir (3,4). Yoğun bakım skrolama sistemleri; hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu skrolama sistemlerinin, hastalıkların prognozunu tahminde önemli yere sahip olduğu bilinmekle birlikte bazı araştırmacılar bu skrolama sistemlerinin mortalite tahmininde yetersiz kalabileceğini bildirmişlerdir (5).

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), inflamasyonun saptanmasında son yıllarda sık kullanılan bir parametredir. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında düşüşe neden olur. Bu iki değerin birbirine oranı inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (6). Bu parametre APACHE II ve SOFA skorlarına göre daha basit ve ucuzdur.

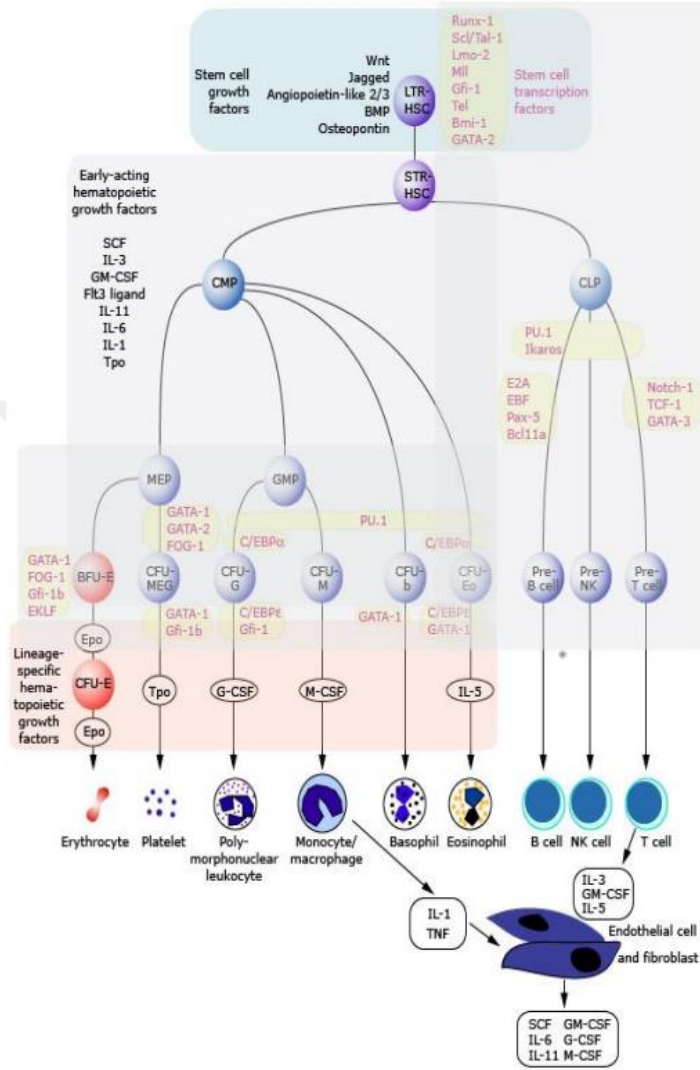
Anemi ve trombositopeni, kritik hastalarda sık karşılaşılan önemli sorunlardandır. Bu durum yoğun bakım ünitelerinde transfüzyonun sık uygulanmasına neden olmaktadır (7,8,9). Yapılan çalışmalarda YBÜ'ye kabulünden 3 gün sonra hastaların %95'inde anemi tespit edildiği bildirilmiştir (9,10). Cerrahi ve dahili yoğun bakım hastaları üzerinde yapılmış olan çalışmalarda trombositopeni insidansı %35-44 arasında bulunmuştur (8,11,12,13).

Bu çalışmada Ocak 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında; dahiliye yoğun bakım ünitesinde takip edilen 220 hasta retrospektif olarak incelenerek trombositopeni, anemi ve NLO'nun mortaliteye olan etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hematopoez

Hematopoez; kan hücrelerinin üretim, farklılaşma ve gelişim süreci olarak tanımlanır. Erişkinde tüm kan hücreleri, kemik iliğinde bulunan hematopoietik kök hücrelerden (stem cell CD34 hücre) gelişir. Hematopoietik kök hücreler multipotenttir ve 10 farklı kan türüne farklılaşma kapasitesine sahiptir. Bunlar; nötrofiller, eritrositler, trombositler, T ve B lenfositler, eozinofiller, bazofiller, monositler, natural killer (NK) hücreler ve dendritik hücrelerdir (14) (Şekil 1).



Şekil 1: Büyüme faktörleri ve sitokinler yoluyla hematopoezin düzenlenmesi (15)

2.2. Nötrofil

Kanın şekilli elemanları lökositler, eritrositler ve trombositlerden oluşur. Beyaz kan hücreleri; granüllü ve granülsüz lökositler olmak üzere ikiye ayrılır. Granüllü lökositler; nötrofiller, bazofiller ve eozinofillerdir. Granülsüz lökositler ise lenfositler ve monositlerdir. Normal lökosit sayısı yetişkinlerde 4400-1100/uL arasındadır (16). Kandaki lökositlerin %50-65 kadarını nötrofiller oluşturur. Nötrofillerin boyutu 9-15 mikron arasındadır. Sitoplazması granüllü ve çekirdek kromatin yapısı kabadır. Hücrede birbirine bağlı lobları olan 24 adet çekirdek bulunur. Segmentlerin beşten fazla olmasına hipersegmentasyon denir. Segmentlerin iki veya daha az olmasına hiposegmentasyon denir (17).

Nötrofiller; mikroorganizmaları, doku yıkım artıklarını ve yabancı maddeleri fagositoz yoluyla yok ederler. Sekresyon ve akut faz cevabının oluşmasına katkı sağlarlar (17).

Nötrofil sayısının 1500/uL altında olmasına nötropeni denir. Mutlak nötrofil sayısına göre hafif (1000/uL - 1500/uL), orta (500/uL - 1000/uL) ve ağır nötropeni (< 500/uL) olarak ayrılır. Nötropeniye bağlı enfeksiyonların genel olarak orta ve ağır nötropenilerde görüldüğü saptanmıştır (18).

Nötropeni; azalmış üretim, etkin olmayan granülopoez ya da çevresel yıkımın artmasına bağlı gelişebilmektedir. Siklik nötropeni, Diamond-Blackfan sendromu, Schwachman-Diamond sendromu, Fanconi anemisi, akut lösemi, myelodisplastik sendrom, kronik lenfositik lösemi, aplastik anemi, lenfoma gibi primer hematolojik hastalıklara ve sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Felty sendromu, ilaçlar, enfeksiyon gibi sekonder hastalıklara bağlı gelişebilir (19).

Mutlak nötrofil sayısının 7.700/uL'nin üzerinde olmasına nötrofili denir. Nötrofilik lökositoz primer veya sekonder nedenlere bağlı görülebilir. Reaktif nötrofili (sekonder) genelde 11.000 ile 30.000/uL aralığında görülür (16). Her türlü stres katekolamin ilişkili olarak beyaz küre salınımını artırır ve nötrofilik lökositoza yol açabilir. Bu faktörler arasında egzersiz, cerrahi, yanık, travma, emosyonel stres sayılabilir (20). Bakteriyel etkenlere bağlı akut enfeksiyonlar nötrofilinin en sık nedenlerindendir. Enfeksiyonun akut döneminde olgun ve band nötrofillerde artış ve periferik kanda sola kayma gözlenir (21). Ülseratif kolit, crohn, romatoid artrit,

sjögren gibi inflamatuvar hastalıklar da kronik inflamasyona bağlı granülosit yapımını artırarak nötrofiliye neden olabilir. Splenektomi veya aspleni olması durumunda orta derecede nötrofili olabilir (16).

Primer nötrofili, nötrofil yapımının regülasyonunun bozulmasına veya nötrofilik sistemin primer hastalığına bağlı görülür. Herediter nötrofili, kronik idiyopatik nötrofili, lökomoid reaksiyon primer nötrofili nedenlerindendir. Nötrofilinin malign nedenleri arasında KML (kronik myeloid lösemi), polistemia vera, esansiyel trombositoz gibi myeloproliferatif hastalıklar öncelikle araştırılmalıdır (16).

2.3. Lenfosit

Lenfositlerin çekirdek kromatin ağı kaba, sitoplazması dardır. Genellikle granülsüz olup 8-10 mikron çapında hücrelerdir. Lenfositler kemik iliğindeki kök hücrelerden gelişirler. Kandaki lökositlerin %18-%42'sini oluşturur. Lenfositler; T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri içerir (22). Santral lenfoid organlarda (timus veya kemik iliği) olgunlaşırlar. Kan yoluyla periferik lenfoid doku ve organlara giderek özel bölgelerine yerleşirler.

Humoral immünite B lenfositlerinden oluşur. B lenfositler antijenleri tanıyarak plazma hücrelerine dönüşür ve antikor sentezler. T lenfositleri hücrel immunitiyi oluşturur ve hücre içi mikroorganizmalara etkilidir. Fagositlerdeki mikroorganizmaları parçalar ve enfekte hücreleri yok ederler.

Dolaşımdaki virüsleri fagositler ederek T lenfositlerine sunan hücrelere antijen sunan hücreler (APC) denir. Başlıca APC hücreler; B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücrelerdir (23). NK hücreleri doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. NK hücreleri, makrofajlar ve T hücreleri de dahil olmak üzere diğer hücrelerin etkilerini artırır. İnterferonlarla aktive olan NK hücreleri, sitotoksik granüller salgılayarak hücreleri yok ederler.

Lenfosit sayısının 1000/uL'nin altında olmasına lenfopeni denir. Primer ve sekonder immün yetmezlik durumlarında lenfopeni görülebilir. Tekrarlayan enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allerjik hastalıklarda lenfopeni izlenebilir (24).

Lenfositoz mutlak lenfosit sayısının 4000/uL'nin üzerinde olmasına denir. HSV (Herpes Simpleks Virüs), CMV (Sitomegalovirüs), EBV (Ebstein Barr Virüs), Influenza, HIV (Human İmmunodeficiency Virus) gibi viral enfeksiyonlar ve brusella, tüberküloz, sfiliz gibi bakteriyel enfeksiyonlar reaktif lenfositoz nedenleri arasındadır. Nonenfeksiyöz nedenler arasında; otoimmün hastalıklar, stres, aşılama, sigara, hipotiroidi ve hipertiroidi sayılabilir. Lenfosit artışı ile birlikte giden malign hastalıklarda öncelikle lenfoproliferatif neoplaziler (kronik lenfositik lenfoma, splenik marjinal zon lenfoma, tüylü hücreli lösemi, mantle zon lenfoma, burkitt lenfoma, foliküler lenfoma) düşünülmelidir (16).

2.4. Nötrofil / Lenfosit Oranı

Kritik hastaların çoğunda kardiyovasküler instabilite ve sistemik inflamatuvar yanıtlar mevcuttur. Bundan dolayı, kritik hastalarda C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin klinik önemine ilişkin kapsamlı araştırmalar yapılmıştır (25). Nötrofil ve lenfosit sayılarının oranı hastalığın ciddiyetini ifade edebilen, basitçe ölçülebilen bir inflamatuvar belirteç olarak değerlendirilmiştir (6).

Vücudumuzun strese karşı verdiği fizyolojik yanıtlardan biri de dolaşımdaki lökosit sayısındaki değişiktir (26). Hipoksinin indüklemesiyle artan oksijen radikallerine sekonder veya endotel hasarı nedeniyle inflamatuvar hücrelerde interlökinin (IL-6, IL-8, monosit kemotaktik protein 1, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) doğrudan artışına bağlı inflamatuvar yanıt olduğu gözlenmiştir. Artan inflamatuvar yanıtla ilgili olarak nötrofil sayısının yükseldiği ve lenfosit sayısının azaldığı düşünülmektedir (27). Ek olarak artan sempatik aktivitenin neden olduğu yüksek kortizol seviyelerine bağlı lenfopeni de olabileceği düşünülmektedir (28). NLO, nötrofili ve lenfopenili hastalarda artar ve sistemik inflamasyonun güçlü bir göstergesidir (6). İnflamasyonun neden olduğu daha yüksek nötrofil sayıları trombotik durumlara katkıda bulunabilir. Bu durum NLO'nun kötü prognozun bir göstergesi olarak kullanımına olanak sağlar (29).

NLO, sepsis dahil olmak üzere birçok klinik durumda prognozu ön görmek için kullanılan bir belirteçtir (6). NLO ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, yoğun bakım ünitelerinde bakteriyemi göstermekte CRP, lökosit ve nötrofil sayısına göre daha iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (30).

2.5. Eritrosit

Kanın şekilli elemanlarının %99'unu eritrositler oluşturur. Eritrositler bi konkav disk şeklindedir ve bu şekilde olması eritrositlerin yüzey hacim oranının artmasını sağlayarak gaz alışverişini kolaylaştırır. Eritrositler nucleus (çekirdek) içermez. Eritropoietin hormonunun kemik iliğini uyarmasıyla ortaya çıkan hücrelerdir. Eritrositlerin dolaşımdaki ömürleri ortama 120 gündür. Bu süreyi tamamlayan eritrositler, karaciğer, dalak ve kemik iliğinden geçerken parçalanır ve makrofajlar tarafından fagosit edilirler (31). Sayıları cinsiyet, yaş ve yaşanan yerin yüksekliğine göre değişebilmektedir.

Eritrositlerin en önemli görevi yapılarındaki hemoglobin sayesinde oksijen ve karbondioksiti taşımaktır. Hemoglobulin (Hb) 4 hem ve 1 globulin bileşiğinden oluşur. Hem bileşiği demir, globulin bileşiği protein içerir. Oksijen ve karbondioksit hemoglobinin yapısındaki demir atomuna bağlanarak taşınır. Hemoglobin oksijenin yaklaşık %97'sini taşımaktadır. Her bir Hb molekülü 4 adet O₂ molekülünü geri dönüşümlü bir şekilde bağlar. Sonuç olarak 1 gram Hb 1.34-1.36 mL O₂'i bağlayabilir. Buna Hb'nin oksijen taşıma kapasitesi denir. Oksijen volümü; oksijen saturasyonuna (SaO₂), kandaki Hb konsantrasyonuna ve Hb'nin oksijen taşıma kapasitesine bağlıdır (32).

Kanda Hb miktarı azalma olması halinde dokulara giden oksijen miktarı azalır. Doku hipoksi oluşur. Organizma, mevcut hemoglobinin en etkili şekilde kullanmak ve dokulara yeterli oksijeni sağlamak için bazı kompensatuar mekanizmalar geliştirir.

Bu mekanizmalar;

- 1) 2,3-difosfoglisarat düzeyinin artmasıyla eritrositlerin oksijene olan affinitesi azalır. Dokulara verilen oksijen artar. Oksijen dissosiasyon eğrisi sağa kayar (33).
- 2) Kanın viskozitesi düşer ve periferik damarlarda kan akımının direnci azalır. Kalbe dönen kan miktarı artmasıyla kalp debisi artar. Sempatik sistemin inotrop etkisindeki artış, kalbin atım hacmi ve kalp hızının artmasını sağlayarak kalp debisinin artmasına yardımcı olur (29). Hipoksi gelişirse, periferik damarlarda gelişen vazokonstriksiyon ile kalbe dönen kan miktarı daha da artar ve kalp debisi normalin üç-dört katına ulaşır (34).

3) Dolaşımın etkin bir şekilde devamlılığını sağlayabilmek için akut kan kaybından hemen sonra dokulardan dolaşıma hızla sıvı geçişi olur ve plazma hacmi normal ya da normale yakın düzeyde tutulur (35).

4) Kan akımı, oksijen ihtiyacı az olan dokulardan, oksijen ihtiyacı fazla olan dokulara doğru yöneltilerek düzenlenir. Beyinde ve iskelet kaslarında kan akımı artar. Deride kan akımı azalır.

Polisitemi, hemoglobin ve hematokrit (HCT) değerlerinin yaş, cinsiyet ve ırka göre beklenen düzeylerinde iki standart sapmadan daha fazla artış olmasıdır (36). Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin plazma hacmindeki azalmaya bağlı göreceli olarak artış göstermesine rölatif eritrositoz denir. Rölatif eritrositozun en sık sebepleri kusma, ishal ve diüretik kullanımıdır. Sigara; karbonmonoksit maruziyeti, plazma hacminde azalma ve eritrosit kitlesinde artma ile multifaktöryel bir eritrositoz nedenidir (37).

Yaş ve vücut kitlesine göre beklenen ortalama eritrosit kitlesindeki %25 ve üzeri artışa mutlak eritrositoz denir (38). Mutlak eritrositoz; hematopoietik öncül hücrelerde intrinsek defekte bağlı olan primer veya eritropoietin gibi ekstresek uyarılara bağlı oluşan sekonder eritrositoz olarak ikiye ayrılır (39) (Tablo 1).

TABLO 1: Mutlak eritrositozun etyolojik sınıflandırılması

EDİNSEL	KONJENİTAL
➤ Primer Polistemia Vera ➤ Sekonder Hipoksi ilişkili Yüksek rakım Kronik akciğer hastalıkları Sağ-sol kardiyopulmoner şant Karbonmonoksit maruziyeti Hipoventilasyon sendromları Hipoksi bağımsız İlaçlar(epo, androjenler) Tümörler Hepatoselüler karsinom Feokromasitoma Paratiroid karsinomu Cushing sendromu	➤ Azalmış p50 ilişkili Yüksek O₂ afiniteli hemoglobinopati Methemoglobinopati 2,3 Bifosfoglisarat eksikliği ➤ Normal p50 ilişkili PHD2 mutasyonları HIF2a mutasyonları EPOR mutasyonları

2.6. Anemi Ve Sınıflaması

Anemi eritrosit kitlesinin veya kandaki hematokrit ve hemoglobulin değerlerinin yaş ve cinsiyete göre belirlenen normal değerin altında olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre; gebe olmayan kadınlarda $Hb < 12 \text{ g/dL}$ ($Hct < \%36$) ve erişkin erkeklerde $Hb < 13 \text{ g/dL}$ ($Hct < \%39$) değerler anemi olarak kabul edilmektedir (40). Anemi sıklığı tüm dünyada erişkinlerde %24,8 olarak bulunmuştur. Erkeklerin %12,7'sinde, kadınların %30,2'sinde anemi saptanmıştır (41). En sık görülen anemi nedeninin %50'sinden fazlasında demir eksikliğine bağlı görülen mikrositer anemi olduğu belirtilmiştir (40,42).

Anemili bir hastada semptom ve bulgular; hastanın yaşı, kardiyovasküler sisteminin durumu, aneminin oluş hızı ve hemoglobin düzeyine bağlı olarak değişebilmektedir. Kısa sürede gelişen anemilerde semptom ve bulgular daha ağır iken yavaş gelişen anemilerde ise organizma düşük hemoglobin düzeylerine uyum sağlayabildiği için semptom ve bulgular belirgin olmayabilir (43).

Anemi ile ilgili semptomlar yorgunluk, sersemlik hissi, nefes darlığı, kulak çınlaması, baş dönmesi, baş ağrısı, çarpıntı, uyuma güçlüğü, konsantrasyon güçlüğü ve kalp hızında artma şeklinde sayılabilir. Ayrıca anemi nedeni ile ilişkili olarak sarılık, dışkı renginde değişme, dalakta büyüme gibi şikayet veya bulgular olabilir (44).

Anemiler eritrosit morfolojisi ve fizyopatolojisine göre iki şekilde sınıflandırılır. Pratikte morfolojik sınıflandırma daha çok kullanılır (45).

Morfolojik Sınıflandırma

Ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve eritrosit morfolojisi göre 3 tipe ayrılır.

Mikrositik Anemiler

Mikrositer anemilerde MCV düzeyi azalmış olarak saptanır ($MCV < 80 \text{ femtolitre (fl)}$). Bu anemiler genellikle hipokromiktir. Mikrositik anemi sebepleri ise:

- Demir eksikliği anemisi
- Talasemiler

- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi
- Kronik hastalık anemisi

Normositik Anemiler

MCV normal sınırlar içerisinde (MCV: 80-100 fl). Normositik anemi sebepleri şöyledir:

- Aplastik anemi
- Saf kırmızı hücre aplazisi
- Hemolitik anemiler (talasemiler hariç)
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
- Akut kanama anemisi
- Karaciğer hastalığı
- Endokrin hastalıklar
- Kronik hastalık anemisi
- Böbrek yetmezliği

Makrositer Anemiler

Makrositik anemilerde MCV düzeyi yüksektir (MCV>100 fl). Makrositik anemiler nonmegaloblastik ve megaloblastik makrositik anemiler olarak ikiye ayrılır.

Megaloblastik anemiler

Kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Makrositlerin çoğu ovaldir. Megaloblastik aneminin sebepleri;

- B12 vitamin eksikliğine bağlı anemiler
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler

Nonmegaloblastik makrositik anemiler

Kemik iliğinde normoblastik tipte bir eritropoez olur. Makrositler yuvarlaktır ve genellikle daha hafif görülür. Bu anemiye yol açan hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Bu anemi sebepleri;

- Aplastik anemi
- Myelodisplastik sendromlar
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar
- Hemolitik anemiler
- Lösemiler
- Alkolizm
- Karaciğer hastalığı
- Hipotiroidi

Fizyopatolojik Sınıflandırma

Anemiler fizyopatolojik olarak 3 gruba ayrılır;

1-Kan kaybı

a)Belirgin Kanamalar; Travma, Hematemez, Menometroraji, Melena

b)Gizli Kanamalar; Malignite, Yavaş kanayan ülser

c)İndüklenmiş Kan kayıpları; Aşırı tanısal tetkikler, Hemodiyaliz, Cerrahi müdahaleler

2-Eritrosit yıkımında artma

Hemolitik anemiler

a)İntrakorpüsküler hemolitik anemi

b)Ekstrakorpüsküler hemolitik anemi

3-Eritrosit yapımında azalma

a)DNA sentezinde bozukluk

- B12 vitamin eksikliği
- Folik asit vitamin eksikliği

b)Hemoglobulin sentezinde bozukluk

- Demir eksikliği anemisi

- Talasemi
- Sideroblastik anemi
- Kurşun zehirlenmesi

c)Pluripotent kök hücrede bozukluk

- Aplastik anemi
- Lösemi
- Miyelodisplastik sendrom

d)Eritroid kök hücrede bozukluk

- Saf eritrosit displazisi
- Konjenital diseritropoetik anemiler
- Kronik böbrek yetmezliği anemisi

e)Eritropoetik regülasyonda bozukluk

- Hemoglobinopatiler

f)Multipl mekanizmalar

- Kronik hastalık anemisi
- Kemik iliği infiltrasyonu
- Nutrisyonel anemiler

2.7. Yoğun Bakım Hastalarında Anemi

Yoğun bakım ünitesine yatışı sırasında hastaların yaklaşık %60'ında anemi saptanmıştır. Kalanların ise çoğunluğunda YBÜ'de kalış süreleriyle ilişkili olarak anemi gelişebilmektedir (6). Yoğun bakımda hastalarında anemi etyolojisi genellikle multifaktöriyeldir. Tanısal testler için sık kan alımı, gizli gastrointestinal kanama, cerrahi girişimler ve travmatik yaralanmalar aneminin en sık nedenlerindendir. Kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresinin kısalması, folat, demir ve vitamin B12 eksikliği, endojen eritropoetin üretiminin baskılanması ve inflamatuvar sitokinlerin doğrudan inhibitör etkileri nedeniyle eritropoezin bozulması diğer nedenlerdendir (46).

Oksijen arzı ve talebi arasındaki denge, kritik hastalarda karşılaşılan bir zorluktur. Kritik hastalıkta doku oksijen ihtiyacı genellikle artarken, birçok hasta bu talebi karşılamak için yeterli oksijen arzını oluşturamaz. Yetersiz oksijen sunumu doku iskemisine ve organ disfonksiyonuna neden olur (47).

Yoğun bakım hastalarında anemiye bağlı genel semptomlar; zayıflık, letarji, çarpıntı, taşikardi, hızlı soluma, kalp yetersizliği belirtileri ve baş ağrısıdır. Aneminin, yoğun bakım hastalarında mekanik ventilasyondan ayrılımda başarısızlığa, artmış miyokard infarktüsü riskine ve mortalite gibi kötü sonuçlara neden olduğu gösterilmiştir (48).

Kritik bakım hastalarında anemi tedavisinin ilk adımı, altta yatan nedenleri (enfeksiyon, inflamasyon, böbrek yetmezliği, endokrin bozukluklar, gizli kan kaybı vb.) tespit etmek ve düzeltmektir (49). Gizli kan kaybı için hastalar taranmalıdır. Kronik veya akut kan kaybı görülebilecek yerler (gastrointestinal veya genitoüriner sistem, akciğerler gibi) belirlenmelidir (50). Akut anemi genellikle kan nakli veya kristaloid sıvıların uygulanması ile yönetilir (51). Büyük randomize kontrollü çalışmalarda hemoglobin seviyeleri 7g/dL'nin altına düştüğünde transfüzyon yapılmasını öneren kısıtlayıcı transfüzyon stratejilerinin güvenli olduğunu ve artmış mortalite ile ilişkili olmadığını gösterilmiştir (52).

2.8. Trombosit

Trombositler 2-4 μm çapında, disk şeklinde, 0,5 μm genişliğinde, renksiz, ekirdeksiz elemanlardır. Ortalama hacim 6-10 femtolitredir. Periferik dolaşımda 150.000–450.000/uL arasında trombosit bulunmaktadır. Ortalama dolaşım omrleri 8-10 gündür. Trombositlerin yaklaşık %66'sı kanda, %34' dalakta bulunmaktadır (53).

Trombositler, hemostaz ve tromboz sürecinde temel rol oynarlar. Kanın normal sirkülasyonuna damar btnliğn sağlayarak ve hasar durumunda kanamayı önleyerek katkıda bulunur. Damar duvarı hasarlandığında, trombositler açığa çıkan subendotelyal matrikse toplanırlar ve oluşturulan hemostatik plak ile damar duvarından sızıntı engellenir (54).

Trombositler hemostatik sürece iki farklı yolla katılır. Birincisi, hemostatik tıkcacın oluşmasına yol açan adezyon ve yapışma fonksiyonlarıdır. Trombositlerin trombüs oluşturma kapasiteleri, agrege olma yeteneklerine bağlıdır (54). İkinci yol ise, oluşturdukları fosfolipid yüzey sayesinde koagülasyon mekanizmalarının aktivasyonudur. Trombositler tam hemostaz için, her iki işlevi de gerçekleştirir.

Trombositler önemli sekretuar fonksiyonlara sahiptirler. Trombosit aktivasyonu sırasında, adeziv proteinler, koagülasyon ve büyüme faktörleri açığa çıkar. Bu proteinlerin bazıları, lökositler ve endotel ile trombosit arası çapraz etkileşimleri kolaylaştırır. Trombositler; inflamatuvar, proliferatif olaylarda ve yara iyileşmesinde kritik rol oynarlar (55).

Trombosit sayısının 450.000/uL'nin üzerinde olmasına trombositoz denir. Reaktif (sekonder) ve klonal (primer) olmak üzere ikiye ayrılır. İlk kez saptanması durumunda yalancı trombositozu dışlamak için testin tekrarı ve periferik yayma ile doğrulanması gerekmektedir. Reaktif trombositoz çoğu zaman akut başlangıçlı ve geçicidir. Enfeksiyon, inflamasyon, kanser ve doku hasarı gibi durumlarda gözlenmektedir. Genellikle 1.000.000/uL'nin altında değerler görüldüğü bildirilmiştir (56). Primer trombositoz ise polisitemi vera, esansiyel trombositoz, miyelofibrozis, kronik miyeloid lösemi, myelodisplastik sendrom 5q delesyonunda izlenmektedir.

2.9. Trombositopeni ve Sınıflaması

Trombosit sayısının 150.000/uL'nin altında olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir (57). Sağlıklı bireylerin %2,5'inde bu değerlerin altında trombosit sayısı olabileceği unutulmamalıdır (58). Trombositopeni tespit edildikten sonra ayırıcı tanı için gerekli testleri planlamak, kanama ve/veya daha az sıklıkla tromboz gibi komplikasyon risklerini belirlemek gerekmektedir (58).

Trombositopeni; hafif (trombosit sayısı 100.000-150.000/uL arası); orta (50.000-99.000/uL arası) ve ciddi (<50.000/uL) şeklinde sınıflandırılabilir (59). Trombosit sayısı 50.000/uL'ten yüksek saptanan hastalar genellikle asemptomatiktir. Trombosit sayısı 30.000-50.000/uL arasında; travma ile ilişkili kanamalar ve daha az olmakla birlikte spontan peteşi ve ekimoz görülebilmektedir. Trombosit sayısı 10.000-30.000/uL arasında minimal travmayla kanama görülebilir. 10.000/uL altındaki trombosit değerleri, spontan kanama (yani mukozal, intrakraniyal, gastrointestinal ve genitoüriner kanama), peteşi ve ekimoz riskini artırır (60).

Trombositopeninin başlıca patofizyolojik mekanizmaları; kemik iliğinde trombosit üretiminin azalması, trombosit tüketiminin artması, splenomegalisi olan hastalarda trombositlerin dalakta toplanması ve/veya bu 3 ana mekanizmanın çeşitli kombinasyonlarıdır (61). Kalıtsal ve edinsel hastalıkların her ikisi de trombositopeniye katkıda bulunur ancak yaş ilerledikçe edinsel nedenler daha yaygındır.

Çoğu hastalıkta trombositopeninin nedeni tek bir mekanizmaya bağlı görülmez. Primer İmmün Trombositopenik Purpurada (İTP) trombosit yıkımı ve kemik iliğinde megakaryositlerin trombosit üretimindeki azalma patogeneizde rol alır (62). Kronik karaciğer hastalıklarında; sadece hipersplenizme bağlı trombositopeni görülmediği ayrıca trombopoetin düzeyleri azalarak kemik iliğinde trombosit üretiminin azalmasına bağlı trombositopeni de geliştiği gözlenmiştir (63).

Trombositopenin patofizyolojik mekanizmalara göre sınıflandırılması

a)Yalancı trombositopeni (psödotrombositopeni)

- EDTA-bağı yalancı trombositopeni
- Trombosit satellitizm

b)Anormal trombosit dağılımı

- Hipersplenizme bağlı
- Masif kan transfüzyonu

c)Azalmış trombosit üretimi

- Kalıtsal sendromlar (Alport sendromu, Bernard Soulier sendromu gibi)
- Myelodisplastik sendrom
- Kemik iliği yetmezliğine yol açabilen hematolojik hastalıklar (Lösemiler, Aplastik anemi, Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, Primer miyelofibrozu)
- Kemik iliğini baskılan kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi
- Kemik iliğini infiltre eden diğer solid organ metastazları
- Enfeksiyonlar

d)Artmış trombosit tüketimi

İmmün mekanizmalar

- Primer immün trombositopeni
- Sekonder immün trombositopeni
 - Enfeksiyonlar
 - Gestasyonel trombositopeni
 - Otoimmün kollajen doku hastalığı
 - İlaç ilişkili trombositopeni
 - Evans sendromu
 - Lenfoproliferatif hastalıklar
- Alloimmün yıkım
 - Transfüzyon sonrası

İmmün olmayan mekanizmalar

- Trombotik mikroangiopatik sendromlar (TTP (Trombotik Trombositopenik Purpura), HÜS (Hemolitik Üremik Sendrom), Gebelikle ilişkili TMA (Trombotik Mikroangiopati), preeklamsi, HELLP sendromu)
- Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)
- Enfeksiyonlar

2.10. Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopeni

Yoğun bakım ünitelerinde trombositopeni sık karşılaşılan bir problemdir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitelerinde trombositopeni %35 ile %45 arasında olduğu saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesine kabul sırasında hastaların %20 ile %30 arasında trombositopeni olduğu gözlenmiştir (64). Yoğun bakım ünitesinde trombositopeni ve mortalite ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde trombositopenik olmayan hastalarının mortalitesi %16 ile %20 arasında değiştiği, trombositopenisi olanlarda %31 ile %46 arasında değiştiği görülmüştür (65,66).

Thiolliere ve arkadaşlarının yaptığı 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada, Vanderschueren ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ve hematolojik malignitelerin dışlandığı bir başka çalışmada trombositopeni etyolojisinde sepsis birinci sebep olarak bulunmuştur (12,67,68).

Sepsis, konağın enfeksiyona karşı disregüle yanıtı sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden organ disfonksiyonudur. Sepsis her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve etkilediği kişilerin üçte biri ile altıda birini öldüren önemli bir sağlık sorunudur. Sepsisin gelişiminden sonraki ilk saatlerde erken teşhisi ve uygun yönetimi çok önemlidir (69).

Hematolojik malignitelerin dışlandığı bir çalışmada trombositopeni etyolojisinde DİK ikinci sırada saptanmıştır (67). DİK, hemostatik dengenin bozulduğu yaygın pıhtılaşma sonucunda, pıhtılaşma proteinlerinin ve trombositlerin tüketimine bağlı olarak şiddetli kanama komplikasyonları ile görülebilmektedir (70,71).

İlaçlar periferde immün ya da nonimmün olarak trombosit yıkımını uyatarak ya da kemik iliğini baskılayarak trombositopeniye neden olurlar. Kinin, kinidin, sulfonamidler, klorokin, klortiazid, rifampisin ve GIIb-IIIa antagonistlerinin trombositopeniye neden oldukları görülmüştür (72). Heparin ilişkili trombositopeni (HİT), ilaç ilişkili trombositopeniler arasında önemli bir yere sahiptir. HİT trombositlerin antikor aracılı aktivasyonu ve buna bağlı trombosit tüketimi ile oluşan, trombositopeni ve tromboz ile karakterize geçici, edinsel bir sendromdur (73).

2.11. APACHE II Skoru

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların önemini belirlemek, morbidite ve mortalitenin değerlendirilmesi için yoğun bakım skarlama sistemleri kullanılmaktadır (74).

Yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan hastaların sonucunu etkileyen primer faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye olan yanıtıdır. Hastanın yaşı ve organ sistem disfonksiyonu yapan kronik hastalıkları fizyolojik rezervini etkileyebilmektedir (75). Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan APACHE II skoru 1985’de Knaus ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. APACHE II skoru surveyin tahmin edilmesinde en sık kullanılan model olup standart hemodinamik veriler ve rutin laboratuvar testleri hesaplayarak hızlı ve ekonomik bir şekilde elde edilebilir (76).

APACHE II; akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. APACHE II’de değerlendirilen fizyolojik değişkenler arasında Glasgow Koma Skalası (GKS), solunum hızı, oksijenasyon, arteriyal PH, venöz HCO₃, vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, sodyum, potasyum, serum kreatinin, hematokrit ve lökosit yer almaktadır (77).

Bu skarlama sisteminde hastaların yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerler kaydedilir. En fazla olası APACHE II skoru 71 dir. Hastaların %80’inden fazlasında değer 30’un altındadır. Her 5 puanlık artış belirgin mortalite artışı göstermektedir (78). Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35’in üzerinde olduğunda bu %80’in üzerine çıkar (70).

APACHE II skarlama sisteminin yetersizlikleri de mevcuttur. Yaşlı hastalar yüksek puan alabilmektedir. Akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımına, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümlere yer verilmemiştir (78).

TABLO 2: APACHE II skorlaması

FİZYOLOJİK DEĞİŞKENLER	YÜKSEK DEĞERLER				DÜŞÜK DEĞERLER				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
ISI(REKTAL)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
ORT.ARTER BASINCI(mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
KALP ATIM SAYISI(vuru/dk)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
SOLUNUM HIZI(SS/dk)	≥30	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
OKSİJENİZASYON									
a- fio2 0.5 A-aDo2(mmHg)	≥500	350-499	200-349		<200	61-70		55-60	<55
b- fio2<0.5 Pao2(mmHg)					>70		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
ARTERİYEL PH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.32-7.25	7.24-7.15	<7.14
SERUM SODYUM (mMol/L)	≥180	179-160	159-155	154-150	149-130		129-120	119-111	≤110
SERUM POTASYUM (mMol/L)	≥7.7	6.9-6		5.9-5.5	5.4-3.5	3.4-3	2.9-2.5		<2.4
SERUM KREATİNİN (%mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
HEMATOKRİT(%)	≥60	59.9-50		49.9-46	45.9-30		29.9-20		<20
LÖKOSİT(uLx1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
NÖROLOJİK PUAN	15-GCS								
A-TOTAL AKUT FİZYOLOJİK SKOR (AFS)	12 Verinin toplamı								
B-YAŞ PUANLARI	C-KRONİK SAĞLIK DURUMU: Hastanın geçmişinde ciddi organ sistem yetmezliği veya immun supresyon öyküsü varsa* a- Opere edilmemiş veya acil postoperatif hastalar için 5 puan b- Elektif postoperatif hastalar için 2 puan eklenir.						APACHE II SKORU A()+B()+C()=		
<44 - 0 45-54 -2 55-64 -3 65-74 -5 >75 -6									

2.12. SOFA Skorlaması

SOFA skoru ilk kez 1994 yılında Paris’te yapılan ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) Konsensus Konferansında sepsisle ilişkili organ yetersizliği değerlendirme skoru olarak tanımlanmıştır (79). Fakat septik olmayan hastalarda da uygulanabileceği görüldüğünden “Ardışık organ yetersizliği değerlendirmesi ” olarak yeniden tanımlanmıştır (80).

Altı organ sistemi esas alınarak düzenlenmiştir: santral sinir sistemi, kardiyovasküler, solunum, koagülasyon, hepatik ve renal sistem. Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4 olmak üzere puanlama yapılmış ve ilk 24 saat içindeki en kötü değer kaydedilerek hesaplanır. Maksimum SOFA skoru 24’tür. Skor arttıkça mortalite oranı da artar. Puanda yaklaşık %30 oranında bir artış en az %50 oranında mortalite ile ilişkilidir (81).

SOFA günlük olarak hesaplanabilmektedir. Ölçülmeyen parametreler olması durumunda bir önceki günün değeri kullanılabilir (82).

Tablo 3: SOFA skorlaması

Sofa puanı	0	1	2	3	4
Santral sinir sistemi (GKS)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kardiyovasküler (hipotansiyon, ilaçlar)	OAB>70	OAB<70	Dopamin< 5 veya herhangi bir dozda dobutamin	Dopamin>5 veya epinefrin ≤ 0,1 veya Norepinefrin ≤ 0,1	Dopamin> 15 veya epinefrin >0,1 veya Norepinefrin >0,1
Solunum (paO ₂ /fiO ₂)	<400	301-400	201-300	101-200	<100
Karaciğer (bilirubin mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Koagülasyon (Trombosit x10 ³ /uL)	>150	101-150	51-100	21-50	<20
Böbrek (kreatinin mg/dl , idrar volumu)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500 ml/gün	>5 veya <200 ml/gün

Kısaltamalar: PaO₂:parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: solunan havadaki oksijen oranı

OAB:ortalama arterial basınç Adrenarjik doz: mikrogram/kg/dk (en az 1 saat)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

“Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Hastanesi Dahili Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranı, Anemi ve Trombositopeninin Mortalite Üzerine Etkisi” konulu çalışmamız için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 13.12.2021 tarihinde (Karar Sayı: 573) onay alınmıştır.

Olguların Seçimi

Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi’ne kabul edilmiş olan 400 hasta incelendi. Çalışmaya kriterlere uyan 103’ü kadın ve 117’si erkek toplam 220 hasta dahil edildi. 220 hastanın tüm hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları, arşiv ve dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen 220 hasta ölenler ve sağ kalanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, demografik verileri kaydedildi. Yoğun bakıma yatışları esnasında alınan hemogram örneğindeki hemoglobin, trombosit ve nötrofil sayıları lenfosit sayılarına bölünerek nötrofil/lenfosit oranı kaydedildi. Ayrıca tüm hastaların APACHE II, GKS ve SOFA skorları hesaplandı.

Anemi tanımında Dünya Sağlık Örgütü’nün en son sınıflaması kullanıldı. Hemoglobin değeri kadınlarda <12 g/dl, erkeklerde <13 g/dl altı anemi olarak kabul edildi (40). Trombosit sayısı <150.000/uL trombositopeni olarak kabul edildi (57).

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

- ≥ 18 yaş ve ≤ 90 yaş arası
- Malignite tanısı olmayan hastalar
- En az 48 saat yoğun bakım yatışı olan hastalar

Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri:

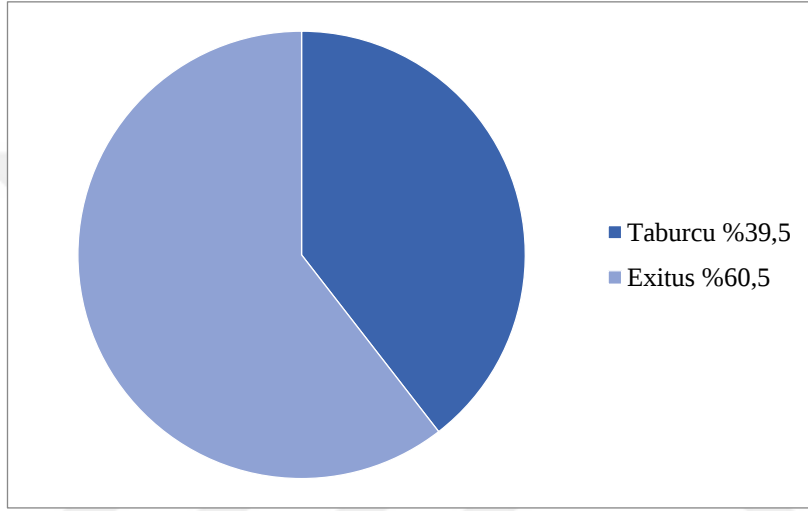
- <18 yaş ve > 90 yaşta hastalar
- Malignite tanısı olan hastalar
- 48 saatten az süre yoğun bakım yatışı olan hastalar

3.1. İstatistiksel analiz

Kategorik değişkenler yüzde ve frekanslar şeklinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanda ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunuldu. Ölen ve taburcu olan hastalar karşılaştırılırken kategorik değişken karşılaştırmasında ki-kare testi ve gerekli olduğu yerlerde Fisher's exact test kullanıldı. Gruplar arasında sürekli değişken karşılaştırmasında normal dağılım olan durumlarda independent-samples t testi, normal dağılım olmayan durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier (logrank testi ile beraber) eğrileri ile yapıldı. NLO için cox regresyon analizi yapılmıştır.

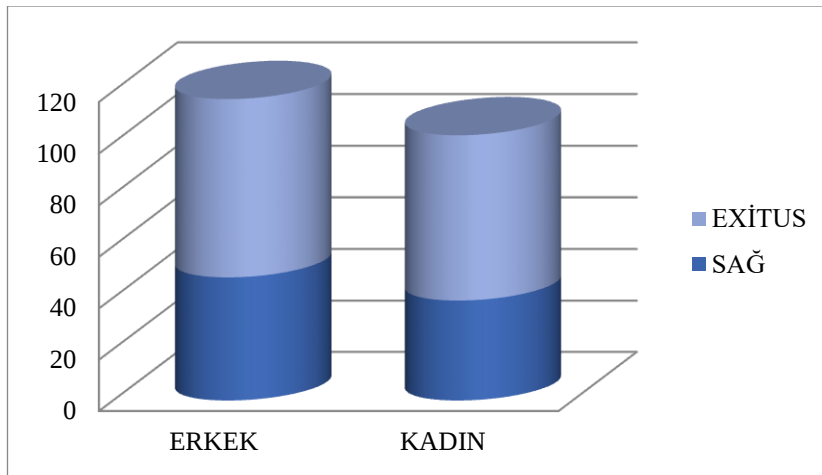
4.BULGULAR

Ocak 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edilmiş olan 400 hasta incelendi. Çalışmaya dahil edilen toplam 220 hastanın %53,2'si (n=117) erkek, %46,8'i (n=103) kadındı. Çalışma grubunun medyan yaşı 72 yıl idi (IQR=18,75). Yoğun bakım takibi süresince hastalarımızın %60,5'i (n=133) eksitus olurken %39,5'i (n=87) ise taburcu edilmiştir (Şekil 2).



ŞEKİL 2: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların mortalite dağılımı

Çalışmamızda erkek hastaların %59'u, kadın hastaların %62.1'i exitus olmuştur (Şekil 3).



ŞEKİL 3: YBÜ'de yatan hastaların cinsiyete göre mortalite dağılımı

Ölen ve taburcu olan hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıkları açısından karşılaştırılması Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4: YBÜ’ de yatan hastaların demografik özellikleri ve komorbiditelerinin dağılımı

Değişkenler	Ölen (n=133)	Yaşayan (n=97)	P
Yaş median(IQR)	73(18)	70(19)	0,092*
Cinsiyet			0,632**
Erkek	69 (%59)	48 (%41)	
Kadın	64 (%62,1)	39 (%37,9)	
Komorbidite			
DM	40 (%59,7)	27 (%40,3)	0,880**
HT	56 (%59,6)	38 (%40,4)	0,818**
KBH	19 (%52,8)	17 (%47,2)	0,303**
KOAH	20 (%58,8)	14 (%41,2)	0,832**
KAH	50 (%74,6)	17 (%25,4)	0,004**
KCH***	8 (%66,7)	4 (%33,3)	0,651**
SVH	36 (%70,6)	15 (%29,4)	0,091**
RH****	2 (%50)	2 (%50)	0,649**
GKS median(IQR)	10(5)	14(4)	<0,001*
APACHE II median(IQR)	23(10)	17(9)	<0,001*
SOFA median(IQR)	6(4)	3(3)	<0,001*

*Mann Whitney U testi, **Fisher’s exact test, *** Kronik kc hastalıkları

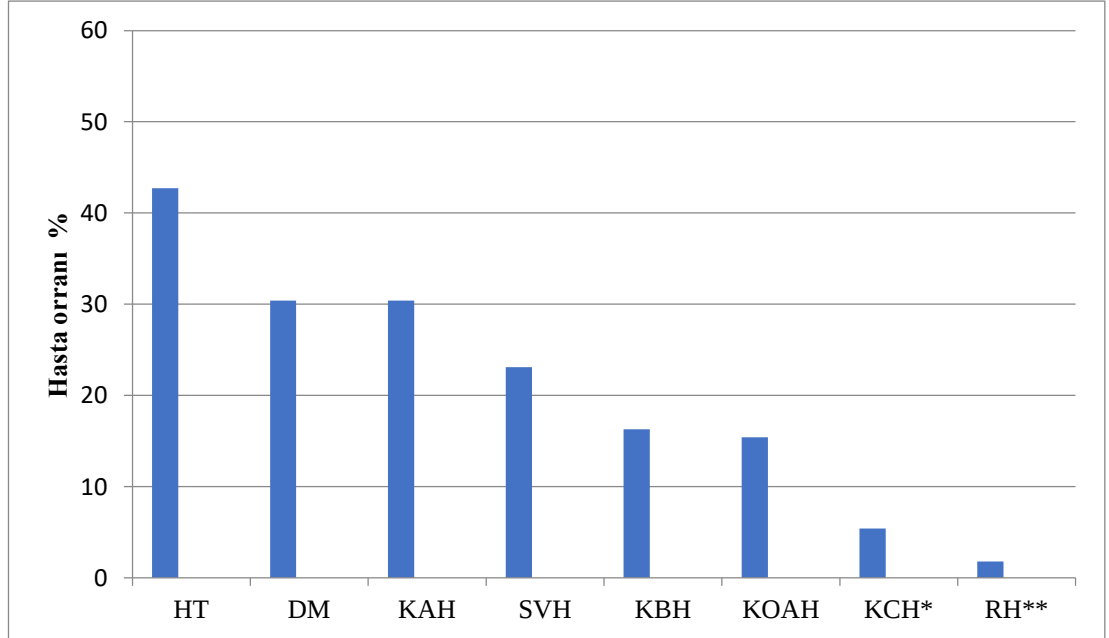
**** Romatolojik hastalıklar , IQR:Interquartilerange

Hastaların yatış GKS'sine bakıldığında; median GKS'nin ölen hastalarda 10(5), taburcu olan hastalarda 14(4) olduğu gözlemlendi ve istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,001$).

Hastaların APACHE II skoruna bakıldığında ölen hastaların median APACHE II skoru 23(10) iken, taburcu olan hastaların 17(9) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

Ölen hastaların yatış SOFA skoru 6(4) olarak, taburcu olan hastaların SOFA skoru 3(3) olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$).

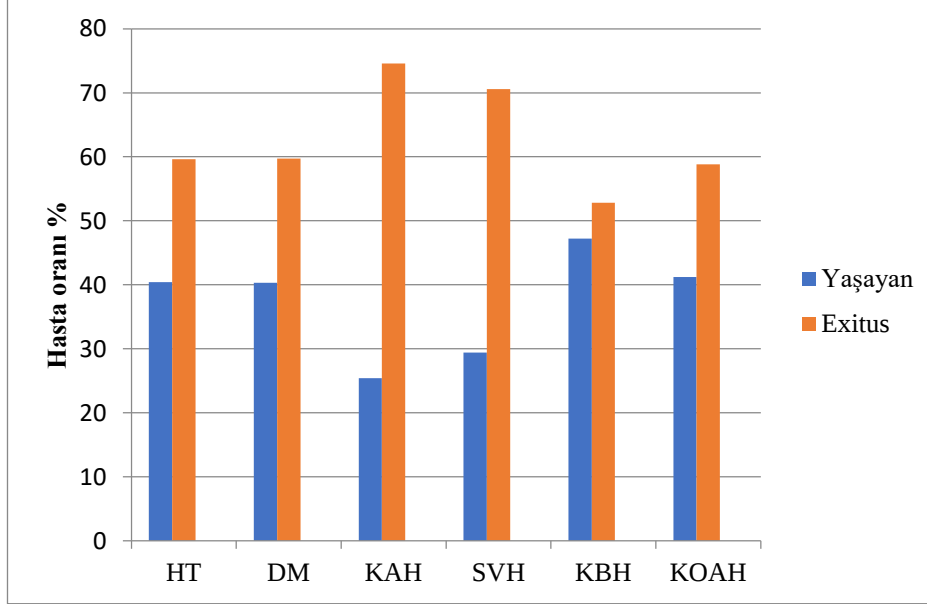
Çalışmaya dahil edilen hastaların %88.18'inde (n:194) eşlik eden hastalık mevcuttu. En sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (HT) (%42,7; n:94), diyabetes mellitus (DM) (%30,4; n:67), koroner arter hastalığı (KAH) (%30,4; n:67), serebrovasküler hastalıklar (SVH) (%23.1; n:51), kronik böbrek hastalığı (KBH) (%16.3; n:36) olarak saptandı (Şekil 4).



*Kronik kc hastalıkları **Romatolojik hastalıkları

ŞEKİL 4: YBÜ’de yatan hastaların eşlik eden hastalıklarının dağılımı

Koroner arter hastalığı olan hastaların %74,6'sı (n:50) exitus olurken, %25,4'ü (n:17) taburcu edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,004). Diğer eşlik eden hastalıklarla mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Şekil 5'de YBÜ'de yatan hastalara en sık eşlik eden hastalıkların mortalite dağılımı gösterilmiştir.



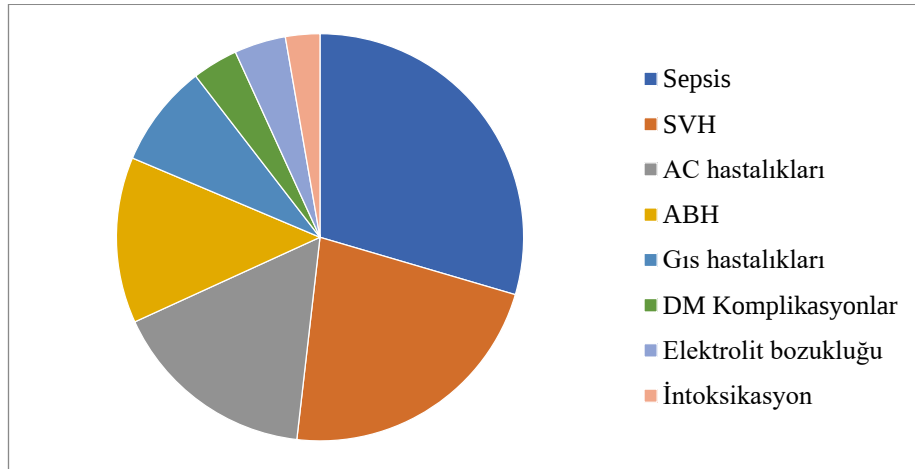
ŞEKİL 5: YBÜ'de yatan hastalara en sık eşlik eden hastalıkların mortalite dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yatış tanıları sepsis, akut böbrek hastalıkları, intoksikasyon, akut akciğer hastalıkları, gastrointestinal akut patolojiler, akut serebrovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus akut komplikasyonları ve ciddi elektrolit bozuklukları olarak toplam 8 kategori şeklinde sınıflandırılmıştır. Hastaların en sık yatış tanısı %29,5 (n:65) ile sepsis olarak saptandı. Bu sıralamayı %22,2 (n:49) ile akut serebrovasküler hastalıklar, %16,3 (n:36) ile akut akciğer hastalıkları, %13,1 (n:29) ile akut böbrek hastalıkları takip etmektedir. Sepsis tanısıyla yatan hastaların %75,4'ü (n:49) exitus olurken %24,6'sı (n:16) taburcu edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p=0,003).

Ölen ve taburcu olan hastaların yatış tanıları açısından karşılaştırılması Tablo 5’de gösterilmektedir. Şekil 6’de YBÜ’ye yatan hastaların yatış tanıların dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 5: YBÜ yatan hastaların yatış tanıları

Değişkenler	Ölen (n=133)	Yaşayan (n=87)	P
Sepsis	49 (%75,4)	16 (%24,6)	0,003**
ABH	21 (%72,4)	8 (%27,6)	0,157**
İntoksikasyon	1 (%16,7)	5(%83,3)	0,03**
Akciğer Hastalıkları	21 (%58,3)	15 (%41,7)	0,776**
GIS	9 (%50)	9 (%50)	0,344**
SVH	24 (%49)	25(%51)	0,062**
DM komplikasyonları	4 (%50)	4 (%50)	0,715**
Elektrolit bozuklukları	4 (%44,4)	5(%55,6)	0,323**



ŞEKİL 6: YBÜ’ye yatan hastaların yatış tanıların dağılımı

YBÜ’de ölen ve taburcu olan hastaların laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması Tablo 6’da gösterilmektedir. Hemoglobın, trombosit, bilirubin, CRP ve prokalsitonin değerlerinin ölen ve yaşayan hastalar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo 6: YBÜ’de yatan hastaların laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Ölen (n=133)	Yaşayan (n=87)	P
Laboratuvar			
Beyaz küre median (IQR)	10,55 (8,47)	10,6 (7)	0,797
hemoglobın median (IQR)	11,5 (3,96)	12,6 (3,7)	0,010
Nötrofil median (IQR)	9,20 (8,28)	7,7 (6,9)	0,294
lenfosit median (IQR)	0,94 (0,87)	1 (0,85)	0,210
NLO median (IQR)	9,75 (14,50)	8,1(10,8)	0,136
trombosit median (IQR)	190000(145,5)	220000(120)	0,010
Kreatin median (IQR)	2(2,5)	1,4(2)	0,100
bilirubin median (IQR)	0,63(0,8)	0,5(0,46)	0,032
ALT median (IQR)	18(24,25)	16(18)	0,683
INR	1,2(0,4)	1,1 (0,3)	0,325
Fibrinojen median (IQR)	340(162)	375(226)	0,055
CRP median (IQR)	8,95(13,8)	5,7(15)	0,014
Prokalsitonin median (IQR)	1(3,6)	0,3(1,9)	0,001

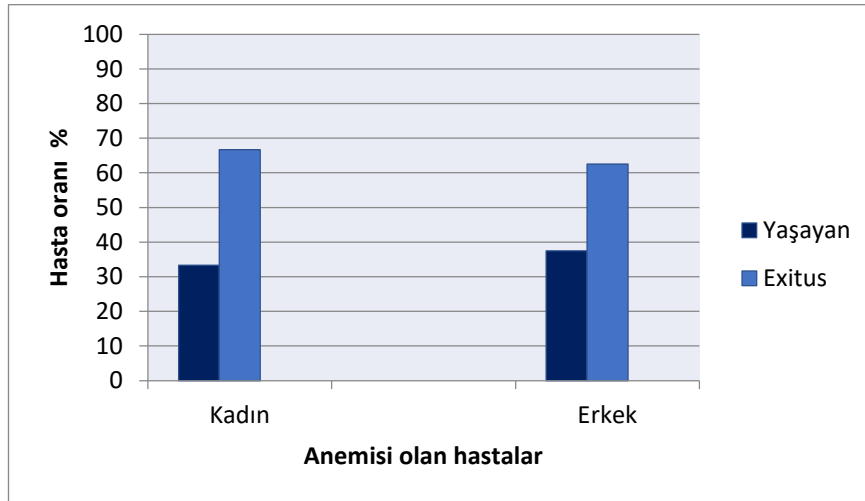
IQR:Interquartilerange

Yoğun bakım ünitesine yatış sırasında kadın hastaların 66'sında (%30) ve erkek hastaların 64'ünde (%29,1) anemi mevcut idi (Tablo 7).

Tablo 7: YBÜ'de yatan hastaların cinsiyetine göre anemi dağılımı

	N	%
Kadın		
Normal	37	16,8
Anemi	66	30,0
Erkek		
Normal	53	24,1
Anemi	64	29,1
Total	220	100

Anemisi olan kadın hastaların %66,7'si exitus olurken, anemisi olmayan kadın hastaların %54.1'i exitus olmuştur ($p=0,213$). Anemisi olan erkek hastaların %62,5'u exitus olurken, anemisi olmayan erkek hastaların %54.7'si exitus olmuştur. ($p=0.452$) (Tablo 8) (Şekil 7).



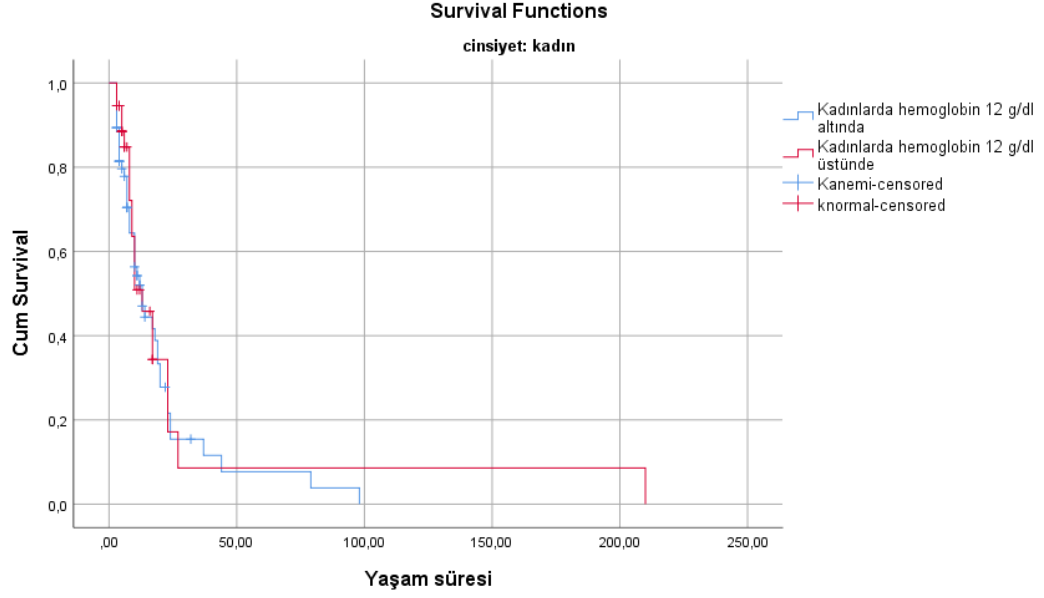
ŞEKİL 7: YBÜ'de yatan anemisi olan hastaların cinsiyete göre mortalite dağılımı

Tablo 8: YBÜ’deki anemisi ve trombositopenisi olan hastaların mortalite dağılımı

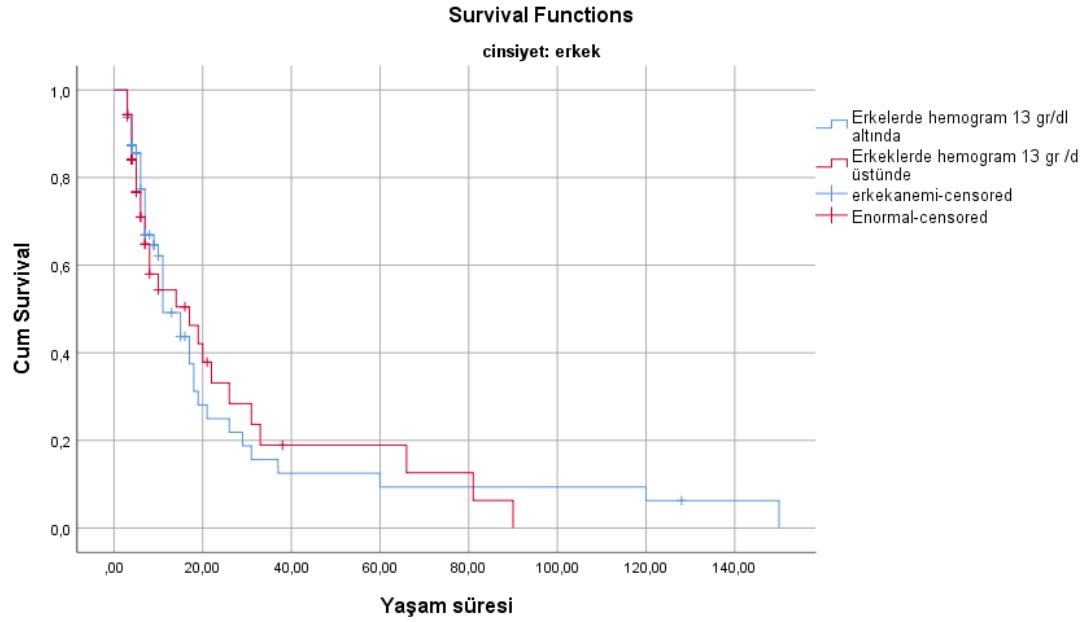
	Ölen	Yaşayan	P değeri
Trombosit sayısı	n:133	n:87	0,02*
<150.000/uL	44 (%73,3)	16 (%26,7)	
≥ 150.000/uL	89 (%55,6)	71 (%44,4)	
Erkek hasta hb değeri	n:69	n:48	0,452*
Hb <13 g/dl	40 (%62,5)	24 (%32,5)	
Hb ≥13 g/dl	29 (%54,7)	24 (%45,3)	
Kadın hasta hb değeri	n:64	n:39	0,213*
Hb <12 g/dl	44 (%66,7)	22 (%33,3)	
Hb ≥ 12 g/dl	20 (%54,1)	17 (%45,9)	

*Fisher’s exact test

YBÜ’de yatan kadın hastalarda anemi mevcut iken yaşam süresi $13 \pm 2,3$ gün ve anemi mevcut olmadığına ise yaşam süresi $13 \pm 2,8$ gün olarak bulundu (Şekil 8). Erkek hastalarda anemi mevcut iken yaşam süresi $11 \pm 2,03$ gün ve anemi mevcut olmadığına ise yaşam süresi $17 \pm 6,1$ gün olarak bulundu (Şekil 9). Kadın ve erkek hastalarda aneminin sağkalım üzerine analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p= 0,614$, $p= 0,932$).



Şekil 8: YBÜ’de yatan kadın hastalarda aneminin yaşam süresine etkisi



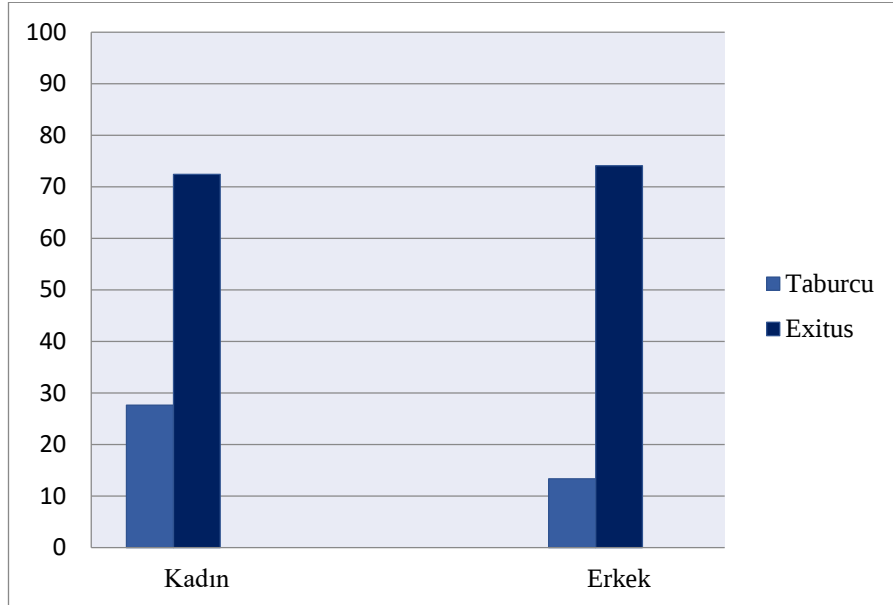
Şekil 9: YBÜ’de yatan erkek hastalarda aneminin yaşam süresine etkisi

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların %27,27'sinde (n:60) trombositopeni saptandı. Trombositopenisi olan hastaları %73,3 ü exitus olurken, trombositopenisi olmayan hastaların %55.6'sı exitus olmuştur (p=0.02)(Tablo 8).

Kadın hastaların 29'unda (%13.18) ve erkek hastaların 31'inde (%14,09) trombositopeni mevcut idi (Tablo 9). Trombositopenisi olan erkek hastaların %74,1'i (n:23) exitus olurken, trombositopenisi olan kadın hastaların %72,4'i (n:21) exitus olmuştur. Şekil 10'da gösterilmiştir.

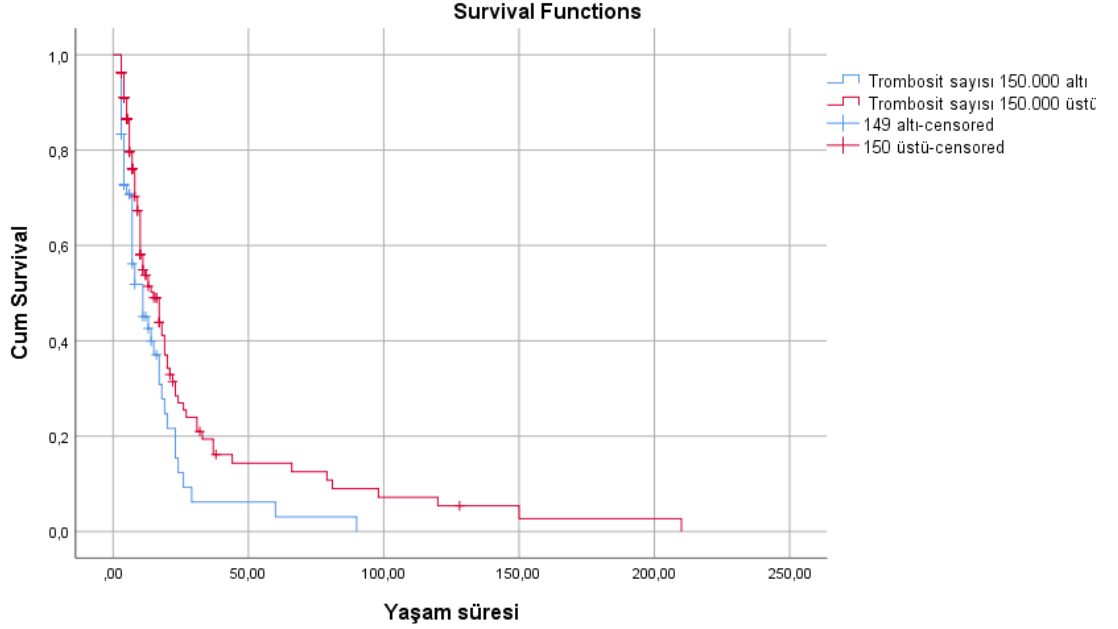
Tablo 9: YBÜ'de yatan hastaların cinsiyetine göre trombositopeni dağılımı

	N	%
Kadın		
Normal	74	33,63
Trombositopeni	29	13,18
Erkek		
Normal	86	39,09
Trombositopeni	31	14,09
Total	220	100



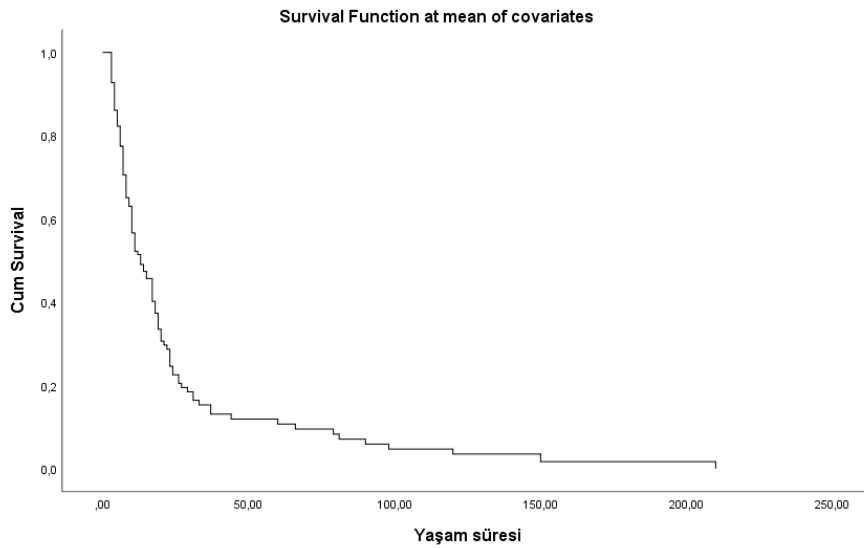
Şekil 10: YBÜ'de yatan trombositopenik hastaların cinsiyete göre mortalite dağılımı

YBÜ’de yatan hastalarda trombositopeninin sağkalım analizi yapıldığında, sağkalımı etkilediği tespit edilmiştir. Trombosit sayısı $<150.000/uL$ olan hastaların yaşam süresi $11 \pm 3,11$ gün iken, trombosit sayısı $\geq 150.000/uL$ olan hastaların yaşam süresi $15 \pm 2,4$ gün olarak bulundu ($P=0,007$) (Şekil 11).



Şekil 11: YBÜ’de yatan hastalarda trombositopeninin sağkalım üzerine etkisi

YBÜ’de yatan hastalarda NLO’nun yaşam süresine etkisi olmadığı görülmüştür ($p=0,571$)(Şekil 12).



Şekli 12: YBÜ’de yatan hastalarda NLO’nun yaşam süresine etkisi

5.TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların klinik tanılarının ve yaş gruplarının farklı olması nedeniyle mortalite oranları değişebilmektedir (83). Ülkemizdeki yoğun bakım ünitelerinde mortalite oranlarının %20,5-60,4 aralığında olduğu rapor edilmiştir (84). Çalışmamızın yapıldığı dahili YBÜ'deki hastaların mortalite oranı %60,5 olarak saptanmıştır.

Yaşlı hastalarda mortalite riski artmaktadır (83,85). Dahili ve cerrahi yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaları kapsayan bir çalışmada, yaşla birlikte hastane mortalitesinin arttığı, bu artışın 75 ve üzeri yaş grubunda 65 yaş altı gruba göre iki kat olduğu ($p<0,001$) saptanmıştır (86). Birçok araştırmada yaşın tek başına yoğun bakımda mortalite göstergesi olmadığı belirtilmiştir. Primer hastalık, hastalığın ciddiyeti ve yoğun bakımdaki komplikasyonların da prognozu etkilediği gösterilmiştir (88,87).

Ursavaş ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde yaptıkları çalışmalarında, yaşayan ve ölen hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. (89). Çakır E ve arkadaşlarının YBÜ'deki 757 hastanın dahil edildiği çalışmada ölen hastalarda ortalama yaşını $70,1\pm16,8$ yıl iken, yaşayan hastaların ortalama yaşını $66,5\pm14,9$ yıl olarak saptamışlar ve ölen hastaların yaş ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit etmişlerdir ($p=0,023$),(90). Çalışmamızda yaşayan hastalarda yaş median 70(19) yıl iken, ölen hastalarda ise 73(18) yıl olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,092$).

Yoğun bakım ünitesine çok çeşitli hastalıklardan dolayı yatış yapılmaktadır. Usta A. çalışmasında YBÜ'ye en çok yatış nedenini pnömoni olarak bildirmiştir. Yine bu çalışmada YBÜ'deki pnömoni tanılı hastaların %43,5'i exitus olmuştur ($p=0,003$) (91). Çalışmamızda ise yoğun bakım ünitemize en fazla sepsis tanısı ile yatış yapıldı ve bu hastaların %75,4'ü exitus iken %24,6'sı sağ kalmıştır ($p=0,003$).

Komorbidite varlığı, kritik hastalıklarda sağkalıma etkisi nedeniyle YBÜ'ye yatışta dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (92). Bir çalışmada YBÜ'de, en sık eşlik eden hastalığın hipertansiyon olduğu ve mortalite üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir ($p=0,882$) (91). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en

sık komorbidite nedeni HT (%42.7) olup mortalite ile ilişkisi görülmedi ($p=0,818$). Diğer en sık komorbidite nedeni koroner arter hastalığı (%30,4) olup mortalite ile ilişkili olduğu görüldü ($p=0,004$).

Yoğun bakım ünitelerindeki tüm hastaların prognoz tayininde APACHE II ve SOFA skoru öncelikli olarak kullanılmaktadır. APACHE II skoru çok sayıda parametreyi değerlendirerek yapılan kapsamlı skorlama sistemidir (93). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların yatış APACHE II ve SOFA skorları hesaplanmıştır.

James A. Cruz ve arkadaşlarının 366 yoğun bakım hastasında yaptığı çalışmada, 24 ve üzerinde APACHE II skoruna sahip olan hastaların mortalite ile arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (94). Kamış ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise, APACHE II skorunu yaşayan grupta 16.8 ± 4.28 iken, ölen grupta 23.0 ± 6.22 olarak tespit etmişler ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir ($p<0.01$) (95). Çalışmamızda, APACHE II skorları ölen hastalarda median 23(10) iken, sağ kalanlarda 17(9) olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Organ yetmezliği sepsisin sonuçlarını kötüleştirir. Organ yetmezliğini sayısal olarak değerlendirmek için SOFA skoru kullanılabilir. Alan E. Jones ve arkadaşları sepsis hastalarında SOFA skorundaki değişimi inceledikleri çalışmalarında SOFA skorundaki artışın hastane içi mortalite ile pozitif bir ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (96).

Şenyurt ve arkadaşlarının YBÜ’de takip edilen hastalarda hemogram parametrelerinin mortalite ile ilişkisini araştırmak için yaptıkları çalışmalarında ölen grupta SOFA skoru ortalaması 11.31 ± 2.3 iken, sağ kalan grupta 9.6 ± 1.9 olarak bulmuşlar ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmişlerdir. ($p<0,001$) (97). Çalışmamızda ölen ve sağ kalan hastaların SOFA skoruna bakıldığında ölen hastaların SOFA skorunun yaşayanlara göre yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p<0,001$).

NLO, ucuz ve kolayca belirlenebilir olması nedeniyle yayınlanan birkaç yeni çalışmanın odak noktası haline gelmiştir. Bu parametrenin önemi, sepsisin patofizyolojik mekanizması ile ilgilidir (98).

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak cevabı sonucu çoklu organ disfonksiyonuna yol açan, hayatı tehdit eden bir hastalıktır; sonunda yüksek morbidite ve mortalite gelişir (99,100). İnflamasyon ve oksidatif stresten oluşan kısır döngünün, patofizyolojik sürecin özü olduğu düşünülmektedir (101,102). İnflamasyona bağlı artan nötrofiller, mikrobiyal enfeksiyona bir yanıtı ve enfekte bölgeye göçü yansıtırken, apoptoza bağlı lenfopenide azalma, immünsupresyon gelişimine katkıda bulunur (103).

Patrice Forget ve arkadaşları sağlıklı bireylerde NLO değerlerini 0.78-3.53 arasında olduğunu belirtmişlerdir (104). Aydın İ. ve arkadaşları çalışmalarında erkek ve kadın cinsiyete ait NLO değerlerinin ilerleyen yaş ile arttığını ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. (Her iki grup için $p<0.001$)(105). Akıllı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, NLO değerinin 11.9 üzerinde olması durumunda mortalitenin yükseldiğini bildirilmiştir (106).

NLO'nun prediktif rolü sadece septik hastalarda değil, aynı zamanda malignite ve kardiyovasküler hastalıkları olanlarda da değerlendirilmiştir. Çalışmalarda akut koroner sendrom, aort koroner bypass veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda NLO'nun prognostik rolü gösterilmiştir (107,108). Okashah ve arkadaşlarının sepsis hastalarında yaptığı çalışmada; laktat, CRP, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı veya lökosit sayısı gibi diğer parametrelere göre NLO'nun duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler açısından daha üstün olduğunu vurgulanmıştır (109). Ayrıca Ertaş ve arkadaşları da NLO'nun tromboembolik inmeli hastaların prognozunu öngörmede yararlı olduğunu belirtmişlerdir (110).

Jager CP ve arkadaşlarının çalışmasında toplum kökenli pnömonide NLO'nun hastanın klinik tablosunun bozulmasıyla arttığını bildirmişlerdir. Serviste tedavi edilen hastalarda bu oranın 13'ün üzerinde olduğu, yoğun bakım ünitesindeki hastalarda 18'in üzerine çıktığı ve NLO değerlerinin 23 ve üzerinde bulunduğu hastalarda mortalite oranının oldukça yüksek olduğu rapor edilmiştir (111).

Saliccioli ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada NLO ile mortalite arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (112). Kutlucan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NLO yüksek olan hastaların hastanedeki yatış

süresinin daha uzun olduğu saptanmasına rağmen mortaliteyle ilişkisi gösterilememiştir (113). Şenyurt ve arkadaşlarının yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmalarında NLO ortalama değerini sağ kalan grupta 10.0 ± 2.9 iken, ölen grupta 23.0 ± 3.6 olarak bildirmişlerdir ($p < 0.001$) (97). Çalışmamızda ise NLO'nın sağ kalan grupta median değeri 8.1(10,8) bulunurken, ölen grupta 9,75(14,5) olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,136$).

Anemi, yoğun bakım hastalarında çok sık karşılaşılan bir problemdir (114). Yaşla birlikte anemi sıklığı artmaktadır (115). Yoğun bakıma ünitesinde aneminin varlığı yatış süresinin uzamasına neden olmaktadır (116).

Kritik hastalardaki anemi nedenleri multifaktöriyeldir. Tanı amacıyla kritik hastalardan kısa aralıklarla kan alınması, aneminin önemli bir nedenidir. Bu miktar, çalışmalarda ortalama 40-41 ml/gün olarak bildirilmiştir (7). Kritik hastalarda anemiye tolerans; hastanın klinik durumu, dolaşan volüme ve eşlik eden komorbiditelere bağlı olarak değişebilmektedir. Bundan dolayı transfüzyonun gereksinimleri ve hangi düzeyde yapılması gerektiği hastanın kliniği ile birlikte ele alınmalıdır (117). Bu konu ile yapılan ilk büyük randomize çalışma Hebert ve meslektaşları tarafından yapılan kritik hastalarda transfüzyon gereksinimleri (TRICC) çalışmasıdır. Bu çalışmada transfüzyon sınır endikasyonu Hb değeri 7-9 g/dl önerilmiş ve Hb düzeyinin 7 g/dl oluncaya kadar transfüzyon yapılmamasının mortalitede artışa neden olmadığı bildirilmiştir (118).

Guralnik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 17-49 yaş aralığındaki erkeklerin %1.5'inde, kadınların ise %12.2'sinde anemi tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de anemi insidansının arttığı ve 75 yaşından sonra erkeklerde anemi insidansının kadınlara oranla (%15.7'ye %10.3) daha fazla olduğu saptanmıştır (119). Balducci ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada, kalp yetmezliği ve anemisi olan hastalarının, anemisi olmayanlara göre mortalite oranlarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir (120).

Sakr Y. ve arkadaşlarının cerrahi yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda yaptıkları çalışmada, hemoglobin düzeyi düşük olan hastalarda mortalite oranlarının daha yüksek, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğunu bildirmişlerdir (121). YBÜ'de sepsis tanılı grupta yapılan başka bir

çalışmada da ölen hastaların ortalama hemoglobin değerleri $9,1 \pm 1,2$ g/dl iken, yaşayan hastaların $10,8 \pm 2,1$ g/dl olarak bulmuşlar ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır ($p < 0,001$) (122). Çalışmamızda ölen hastalarda hemoglobin düzeyi median $11,5(3,96)$ g/dl, sağ kalan hastalarda ise $12,6(3,7)$ g/dl olarak saptanmıştır ($p = 0,01$). Anemisi olan kadın hastaların %66,7'si exitus olurken, anemisi olmayan kadın hastaların %54,1'i exitus olmuştur ($p = 0,213$). Anemisi olan erkek hastaların %62,5'u exitus olurken, anemisi olmayan erkek hastaların %54,7'si exitus olmuştur ($p = 0,452$). Aneminin erkek ve kadın cinsiyete göre sağkalım ile ilişkisine bakıldığında sağkalıma etkisi olmadığı saptanmıştır ($p > 0,005$).

Trombositopeni, yoğun bakım hastalarında ciddi sonuçlara yol açan hematolojik bozukluktur. Genel olarak tam kan sayımında trombosit sayısının $150.000/uL$ 'nin altında olması trombositopeni olarak kabul edilir (123). Trombositopenisi olan hastalarda gözlenen en önemli problem kanamadır. Trombosit sayısı ile kanama riski ters orantılıdır (124).

Trombositopeniye yaklaşımda nedenin saptanması hasta yönetimi ve tedavi planlaması için önemlidir. Özellikle yoğun bakım hastalarında en sık nedenin sepsis olduğu bildirilmektedir. DİK ve ilaca bağlı nedenler diğer nedenler arasındadır (8).

Yoğun bakım hastaları üzerinde yapılmış çalışmalarda trombositopeni insidansı %13'den %44'e kadar çok geniş aralıkta bulunmuştur (8,125). Coşkun ve arkadaşlarının YBÜ'de yaptığı çalışmada hastaların %16'sında yatış sırasında trombositopeni tespit edilmiştir ve mortalite oranı %81,6 saptanmıştır (126). Başka bir çalışmada YBÜ'ye kabul sırasında trombositopenisi olan hastaların prevelansı %20-%30 arasında saptanmıştır (64). Çalışmamızda yoğun bakım ünitesine yatışı sırasında hastaların %27,27'sinde trombositopeni saptandı.

Moreau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesine yatışındaki trombosit sayısına bakıldığında medyan trombosit değerleri arasında yaşayanlar ve ölenler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p < 0,05$) (127). Çalışmamızda ise yoğun bakıma yatışı sırasında trombosit sayılarının medyan değerlerine bakıldığında ölenler ve yaşayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,01$).

Trombositopeninin mortalite üzerine etkisinin incelendiği çalışmalarda trombositopeni derecesinin önemli olduğu belirtilmiş ve özellikle kanama riski açısından belirleyici bulunmuştur. Ek olarak trombositopeninin standart puanlama sistemlerinden (APACHE II skoru) daha güçlü bir bağımsız mortalite belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir (12,128).

Strauss ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada trombositopenik hastaların mortalitesi %31, trombositopenik olmayan hastaların mortalitesi %16 olarak saptanmıştır ($p=0.03$)(13). Daşdemir ve arkadaşlarının yoğun bakım ünitesinde trombositopeninin, mortalite ve morbidite üzerine etkisini inceledikleri çalışmada trombositopenik hastaların mortalitesi %69,7 saptanırken, trombositopenisi olmayan grubun mortalitesi %45,1 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda trombositopenili hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($P=0.020$). Yoğun bakımda kalış süresi açısından bakıldığında trombositopenik olan ve trombositopenik olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0,064$) (129).

Çoşkun ve arkadaşlarının ‘Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Trombositopeni Sıklığı ve Trombositopeni Gelişimini Etkileyen Faktörler’ adlı çalışmasında trombositopenisi olanlarda ölüm oranı %91, trombositopenisi olmayanlarda ise %55 bulunmuştur. Yoğun bakımda kalış süresine bakıldığında trombositopenisi olanlarda belirgin ve anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p=0,042$) (126). Çalışmamızda trombositopenisi olan hastaların mortalite oranı %73,3 olarak saptanmıştır ($p=0,02$). Ayrıca trombositopenik hastaların trombositopenik olmayan hastalara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu ve aralarında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p=0,007$).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmanın retrospektif olması hasta verilerinin bir kısmına erişilememesi ve eksik veriler olması nedeni ile çalışmaya dahil edilememesidir. Diğer kısıtlılığımız; çalışmamızın yapıldığı tarihler arasında Covid-19 pandemisi nedeniyle hastanemizde Covid-19 dışı yoğun bakım hasta yatış sayımızın az olması ve malignite tanılı hastaların çalışma dışı bırakılmasından dolayı da çalışmaya dahil edilen hasta sayımızın az olmasıdır.

6. SONUÇ

Yoğun bakım ünitesi, akut ve genellikle yaşamı tehdit eden organ işlev bozukluğu veya kronik hastalığı olan hastaların multidisipliner yaklaşımla tedavi edildiği bir bölümdür (130). Yoğun bakıma yatan hastalarının mortalitesini belirlemek için birçok belirteç vardır. Bu belirteçler kesin olarak mortaliteyi göstermemesine rağmen mortalite tahmini için kullanılabilir.

Çalışmamıza 220 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların çoğu erkekti (%53.2) ve medyan yaş 72 yıldı (IQR= 18,75). Cinsiyet ve yaşın mortaliteye etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mortalite oranı %60,5 olup literatür ile benzer saptandı.

Çalışmamızda trombositopeninin mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı ($p=0,02$). Trombositopeninin sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı etkilediği tespit edildi. Trombositopenik hastaların yaşam süresi $11 \pm 3,11$ gün, trombositopenik olmayan hastaların yaşam süresi $15 \pm 2,4$ gün olarak gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,007$).

Nötrofil/lenfosit oranının yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Cinsiyete göre aneminin yaşam süresine etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların yatış median APACHE II ve SOFA skorlarına bakıldığında ölen ve yaşayan hastalar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Bu parametrelerin mortalite tahmininde önemli skorlamalar olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir.

Çalışmamızda kritik hastaların yer aldığı yoğun bakım ünitesinde hemogram parametrelerin erken ve doğru değerlendirilmesinin mortalite oranların azaltılması için önemli olduğunu vurgulamak amaçlanmıştır.

KAYNAKÇALAR

1. Siddiqui S. Mortality profile across our Intensive Care Units: A 5-year database report from a Singapore restructured hospital. *Indian J Crit Care Med.* 2015; 19: 726-7.
2. Ten Boekel E, Vroonhof K, Huisman A, van Kampen C, de Kieviet W. Clinical laboratory findings associated with in hospital mortality. *Clin Chim Acta* 2006;372(1-2):1-13.
3. 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; 9:591.
4. Khwannimit B. Serial evaluation of the MODS, SOFA and LOD scores to predict ICU mortality in mixed critically ill patients. *J Med Assoc Thai.* 2008 Sep; 91(9):1336-42.
5. Patel PA, Grant BJB. Application of mortality prediction systems to individual intensive care units. *Intensive Care Med.* 1999; 25:977-82.
6. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14.
7. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499-507.
8. Levi M, Lowenberg EC. Thrombocytopenia in critically ill Patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2008; 34(5):417-424.
9. Walsh TS, Salih EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anesth* 2006; 97:278-91.
10. Nguyen BV, Bota DP, Mélot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2003 Feb; 31(2):406-10.
11. Greinacher A, Sallange K. Thrombocytopeniae in the intensive care unit patient. *ASH Education Program Book.* 2010; 135-43.
12. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and Prognosis in intensive care. *Critical Care Medicine.* 2000; 28(6):1871-6.
13. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopeniae in patients in medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements and outcome. *Crit. Care Med.* 2002; 30:1765-71.
14. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:93.
15. Sieff CA, Zon LI. Anatomy and Physiology of Hematopoiesis. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed, Orkin S, Fisher D, Look AT, et al. (Eds), Elsevier, Philadelphia 2009.
16. Mutlu YG, Güvenç B. Lökositozu olan hastalara yaklaşım. Ertop Ş, editör. Tanısal Hematoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.70-3.

17. Silvestre-Roig C, Hidalgo A, Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood*. 2016 May 5;127(18):2173-81.
18. Dale DC, Liles WC. Neutrophils and monocytes: Normal physiology and disorders of neutrophil and monocyte production. In: Handin RJ, Lux SE, eds. *Blood Principles and Practice of Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2003; p.455-83.
19. Cashen A, Van Tine BA. *The Washington Manual Hematology and Oncology* (3rd ed), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2019; 10-12.
20. Iskandar JW, Griffeth B, Sapra M, Singh K, Giugale JM. Panic-attack-induced transient leukocytosis in a healthy male: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011; 33(3):11-302. e12.
21. Christensen, RD, Bradley, PP, Rothstein, G. The leukocyte left shift in clinical and experimental neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1981; 98:101-5.
22. Cohn L, Hawrylowicz C, Ray A. 12 - Biology of Lymphocytes. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al., editors. *Middleton's Allergy* (Eighth Edition). London: W.B. Saunders; 2014; p. 203-14.
23. Kılıçturgay K. *immünoloji 2003*. Nobel-Güneş Kitapevi 3; 9-113.
24. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S297.
25. Cui, N, Zhang, H, Chen, Z. & Yu, Z. Prognostic significance of PCT and CRP evaluation for adult ICU patients with sepsis and septic shock: retrospective analysis of 59 cases. *J. Int. Med. Res*. 47, 1573–1579.
26. Litman GW, Cannon JP, Dishaw LJ. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2005 Nov; 5(11):866–79.
27. Muhl D, Furedi R, Cristofari J, et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 22:221– 228.
28. Bayrakci N, Ozkayar N, Akyel F, Ates I, Akyel S, Dede F. The platelet to lymphocyte ratio as an inflammation marker in non-dipper hypertensive patients. *Hippokratia*. 2015; 19:114–118.
29. Ma, Y. et al. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovasc. Disord*. 16, 123.
30. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit care*. 2010; 14(5):192.
31. Enç N, Can G, Tülek Z, Uysal H, Demir M, Alkan HÖ. *İç hastalıkları hemşireliği: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2014.
32. Erslev AJ. Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders. In: Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). *Williams Hematology*. 6th ed. New York. McGraw-HillCo, 2001; 369-374.

33. Hajjar LA, Auler Junior JOC, Santos L, Galas F. Blood transfusion in critically ill patients: state of the art. *Clinics*; 2007; 62: 507-524.
34. Arthur C. Guyton and John E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. 11th edition. With Student Consult Online Access, 2005.
35. Hebert PC, Linden P. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004; 20: 187- 212.
36. Hollowel JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, najjar M, Pfeiffer C. Hematological and iron-related analytes-reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94. *Vital Health Stat* 11. 2005; 247:1-156.
37. Stefanini M, Urbas JV, Urbas JE. Gaisböck's syndrome: its hematologic, biochemical and hormonal parameters. *Angiology*. 1978; 29(7): 520-33.
38. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert panel on radionuclides of the international council for standardization in haematology. *Br J Haematol*. 1995; 89(4):748- 56.
39. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ*. 2013; 347(November):1–6.
40. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2000. *Blood*. 2014; 123:615-24.
41. Stanley L Schrier. UpTo Date. In: Approach to the adult patient with anemia. <http://www.uptodate.com/home>, Erişim Tarihi 21.03.2021.
42. Stanley L Schrier. UpTo Date . In: Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult. <http://www.uptodate.com/home>, 18 Ekim 2013.
43. Harder L, Boshkov L, The Optimal Hematocrit. *Crit Care Clin* 2010; 26: 335–354.
44. Turgut B. Anemi Klinisyen İçin Ne Kadar Önemli? . *Trakya Üniversitesi Tıp Fakultesi Dergisi* 2010; 27 Suppl 1:31-34.
45. Türk Hematoloji Derneği; Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobulin Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu; Eylül 2019.
46. Napolitano LM. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care. *Critical Care* 2004; 8: 18.
47. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med*. 1993; 21(9):1296–1303.
48. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, et al. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest*. 2001; 120:1262–1270.
49. Khalil S, Delehanty L, Grado S, Holy M, White Z, Freeman K, et al. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *J Exp Med* 2017; 2: 1-11.

50. Debellis RJ. Anemia in critical care patients: Incidence, etiology, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 2-18.
51. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness insights into etiology, consequences, and management. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 2012; 185: 1049-1057.
52. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004; 32:39–52.
53. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin M, Kaysı A, Ökten A. İç Hastalıkları. Bölüm IX: Kan Hastalıkları Hematopoeiz, s:593-596, 2007.
54. Kerstin Jurk and Beate E. Kehrel, Ph.D. Platelets: Physiology and Biochemistry, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2005, volume 31, number 4, 381-392.
55. Baumgartner HR. The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition and formation of mural thrombi. *Microvasc Res* 1973; 5:167-179.
56. Gönderen A, Özet G. Trombositoya yaklaşım. Ertop Ş, editör. Tanısal Hematoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.63-9.
57. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:191-7.
58. Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):480-4.
59. Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes. *Chest*. 2013; 144: 1207.
60. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2002; 346(13):995-1008.
61. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *Am Fam Physician*. 2012; 85(6):612-22.
62. Immune thrombocytopenia: No longer 'idiopathic' Mc CRAE K, *Cleve Clin J Med*. 2011; 78(6): 358-73.
63. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*. 2016; 8: 39-50.
64. Greinacher A, Selleng K. Thrombocytopenia in intensive care unit patients. *Hematology / American Society of Hematology Education Program*. 2010; (1):135-43.
65. Ferhanoğlu B, Başlar Z, Celkan T ve ark. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sempozyum Dizisi. Kanama ve Tromboza Eğilim. Ferhanoğlu B (ed.). Hemostaz mekanizması, Kasım 2003; s:9-16.

66. Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA. Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1997; 31(3):285-289.
67. Levi M, Lowenberg EC. Thrombocytopenia in critically ill Patients. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2008; 34(5):417-424.
68. Thiolliere F, Serre-Sapin AF, Reignier J, et al. Epidemiology and outcome of thrombocytopenic patients in the intensive care unit: results of a prospective multicenter study. *Intensive Care Medicine* 2013; 39(8):1460-8.
69. Türk Yoğun Bakım Derneği; Sepsiste Sağkalım Kampanyası: Sepsis ve Septik Şok Yönetiminde Uluslararası Kılavuzlar- 2021.
70. Doğanay M. Nozokomiyal sepsis: önemi ve tanımlar. *Hastane infeksiyonları dergisi* 1998; 2:179-81.
71. Tapper H, Herwald H. Modulation of hemostatic mechanisms in bacterial infectious diseases. *Blood*. 2000; 96(7):2329-37.
72. Haksöyler V, Dahiliye yoğun bakım ünitesinde trombositopeni sıklığı, nedenleri, mortalite ve morbidite ilişkisinin araştırılması; Tıpta Uzmanlık Tezi; Adana; 2012.
73. Türk Hematoloji Derneği; Edinsel Kanama Bozuklukları ve Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu; Temmuz 2011.
74. Karabiyik L. Yoğun Bakımda Skorlama Sistemleri. Vol. 9, Yoğun Bakım Dergisi. 2010.
75. Shindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R. Correlations and interactions in the production of IL6, IL-1 and TNF in human blood mononuclear cells. IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 76: 40-7.
76. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13:818-829.
77. X. Liu, H. Zhou, Y. Zhou et al. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *Journal of Infection*, vol. 34 81, no. 1, pp. e95–e97, 2020.
78. Chow O, Barbul A. Immunonutrition: role in wound healing and tissue regeneration. *Adv Wound Care*. 2014; 3:46–53.
79. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of Working Group on Sepsis Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7):707-10.
80. Vincent JL, de mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Jukka T. Use of the SOF A score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Critical Care Med* 1998; 26:1793-1800.
81. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754.
82. Kılıç YA. Yoğun bakım skorlama sistemleri: Neden, nasıl, biz nerdeyiz? *Yoğun Bakım Dergisi* 2002; 2(1):26-31.

83. Unal AU, Kostek O, Takir M, Caklili O, Uzunlulu M, Oguz A. Prognosis of patients in a medical intensive care unit. *North Clin Istanbul*. 2015; 2: 189–195.
84. Çevik MA, Yılmaz GR, Erdiñ FŞ, Üçler S, Tülek N. Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite ile İlişkili Faktörler ve Nozokomiyal İnfeksiyonla Mortalitenin İlişkisi. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2001; 1: 47-55.
85. Uysal N, Gündoğdu N, Börekçi Ş et al. Prognosis of Patients in a Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Centre. *Yoğun Bakım Derg*. 2010; 1: 1–5.
86. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit. *Age Ageing* 2005; 34(2):157-62.
87. Doğan S, Can H, Doğan N, Gönüllü M et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan 65 Yaş ve Üzeri Hastalar ile 65 Yaş Altı Hastaların Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2013; 33: 1408-13.
88. Walther SM, Jonasson U. Outcome of the elderly critically ill after intensive care in an era of cost containment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48(4):417-22.
89. Ursavaş A, Ege E, Yüksel EG, Atabey M, Coşkun F, Yıldız F, et al. Solunumsal yoğun bakım ünitesinde mortaliteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006; 6:43-8.
90. Çakır E, Kocabeyoğlu GM, Gürbüz Ö, Özen SB, Mutlu NM, Turan İÖ et al. Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Sıklığı Ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.*, 2020; 53(1): 20-24.
91. Usta A, Dahiliye, Anestezi Ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitelerinde Hospitalize Edilen Hastalarda Crp/Albumin, Nötrofil/Lenfosit Ve Trombosit/Lenfosit Oranlarıyla Apache II Skoru Ve Mortalitenin Kıyaslanması, Uzmanlık Tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara 2020; 30-31.
92. Docking RI, Mackay A, Williams C, Lewsey J, Kinsella J, Booth MG. Comorbidity and intensive care outcome a multivariable analysis. *Journal of the Intensive Care Society*. 2014; 15: 205-212.
93. Bodin Khwannimit, Rungsun Bhurayanontachai, Veerapong Vattanavanit. Validation of the Sepsis Severity Score compared with updated severity scores in predicting hospital mortality in sepsis patients. *Publish Ahead of Print*.
94. James A. Cruz, MD; Mary C. Thill-Baharozian, RN; Richard W. Carlson, MD, PhD. "Comparison of Clinical Assessment With APACHE II for Predicting Mortality Risk in Patients Admitted to a Medical Intensive Care Unit" *JAMA* 1988; 260:1739- 1742.
95. Kamış A, İşçimen R, Kelebek GN, Yavaşcağlu B, Kaya FN, Kahveci F, et al. Yoğun bakım hastalarında mikroalbuminürinin prognostik değeri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008; 34:107-14.
96. Alan E. Jones, Stephen Trzeciak, Jeffrey A. Kline. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009 May; 37(5): 1649–1654.

97. Şenyurt O, Kaygusuz K, Avcı O, İsbir AC, Kol İ, Gürsoy S, et al. Yoğun Bakım Hastalarında Hemogram Parametrelerinin Mortaliteyle İlişkisi GKDA Derg 2018; 24(4):165-171.
98. Li JY, Yao RQ, Liu SQ, Zhang YF, Yao YM, Tian YP. Efficiency of Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Combined With Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting 28-Day Mortality in Patients With Sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 13; 8:741015.
99. Czura CJ. Merinoff symposium 2010: sepsis - speaking with one voice. *Mol Med*. (2011) 17:2–3.
100. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. (2013) 369:840–51.
101. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. ICON investigators. assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. (2014) 2:380–6.
102. Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CM, et al. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart*. (2014) 9:101– 6.
103. Joshi VD, Kalvakolanu DV, Cross AS. Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis. *FEBS Lett*. (2003) 555:180–4.
104. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. 2017;10(1):12.
105. Aydın İ, Ağılı M, Aydın FN, Kurt YG, Çaycı T, Taş A et al. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. *Gülhane Tıp Derg* 2015; 57: 414-418.
106. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Gunaydin YK, Koylu R, Akca HS et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014; 32(12):1476-80.
107. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102(6):653-7.
108. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007; 154(5):995-1002.
109. Okashah AS, El-Sawy MM, Beshay BN, Abd El-Raouf A. Ratio of Neutrophil to Lymphocyte counts as a simple marker for sepsis and severe sepsis in Intensive Care Unit. *Res Opin Anesth Intensive Care*. 2014; 2:39-45.
110. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci*. 2013; 324(1):49-52.

111. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with communityacquired pneumonia. *PLoS One* 2012; 7: e46561.
112. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimental MA, Sasntos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care* 2015; 19:13.
113. Kutlucan L, Kutlucan A, Basaran B, Dagli M, Basturk A, Kozanhan B, et al. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(8):1467-73.
114. Page C, Retter A, Wyncoll D. Blood conservation devices in critical care: a narrative review. *Ann Intensive Care* 2013; 3: 14.
115. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev* 2001; 15: 9-18.
116. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care* 2006; 10: 140.
117. Marshall JC. Transfusion trigger: when to transfuse? *Crit Care* 2004; 8:31-3
118. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409-17.
119. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104: 2263-2268.
120. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51: 2–9.
121. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, Barz D, Reinhart K, et al. Research Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Critical Care* 2010, 14:R92.
122. Çakır E, Turan I, et al. Which hemogram-derived indices might be useful in predicting the clinical outcomes of sepsis patients in the intensive care unit. *Cukurova Med J* 2021; 46(2):532-539.
123. Chakraverty R, Davidson S, Peggs K, et al. The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care unit population. *Br J Haematology* 1996; 93:460-3.
124. Drews RE, Weinberger SE. Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:347-51.
125. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, et al. Thrombocytopenia in medicalsurgical critically ill patients: prevalence, incidence and risk factors. *J Crit Care* 2009; 20:348-53.
126. Çoşgun R, Mendil N, Kaya M, Bahar İ, Karaca Z, Gündoğan K, Sungur M, Güven M ,et al. Incidence of Thrombocytopenia in Patients Hospitalized in the

Intensive Care Unit and Factors Affecting the Development of Thrombocytopenia
Yoğun Bakım Dergisi 2015.

127. Moreau D, Timsit JP, Vesin A, et al. Platelet count decline: An early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. Chest 2007; 131:1735-41.

128. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. Crit Care. 2006; 10(4): 222.

129. Daşdemir Gİ, Çelikhisar H. Thrombocytopenia and its effect on mortality and morbidity in the intensive care unit. J Surg Med. 2021; 5(1):31-35.

130. Morgan GE. Clinical Anesthesiology. 4th ed. McGraw-Hill Medical; 2005.

