



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI, NEDENLERİ,
MORTALİTE VE MORBİDİTE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Veysel HAKSÖYLER

UZMANLIK TEZİ

ADANA-2012



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DAHİLİYE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE
TROMBOSİTOPENİ SIKLIĞI, NEDENLERİ,
MORTALİTE VE MORBİDİTE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Veysel HAKSÖYLER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İ. Fikri BAŞLAMIŞLI

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Çalışma süresince katkılarını esirgemeyen değerli hocam Dahiliye Hematoloji Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. İ. Fikri BAŞLAMIŞLI'ya

Değerli fikirlerinden yararlandığım, kendisini bir ağabeyim olarak gördüğüm Dahiliye Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Emre KARAKOÇ'a

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof. Dr. Murat SERT'e

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen Dahiliye Ana Bilim Dalı'ndaki çok değerli hocalarıma

Beraber çalıştığım bütün asistan, intern doktor, hemşire ve yardımcı sağlık personeline

Varlığıyla huzur bulduğum sevgili eşim Sümeyra ve hayatımın ışığı oğlum M. Ferat'a

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoez	3
2.1.1. Çok Yönlü Kök Hücreleri.....	4
2.1.2. Tek Yönlü Kök Hücreleri	4
2.1.3. Trombopoez	6
2.2. Hemostaz	8
2.2.1. Koagülasyonun sınırlandırılması ve antikoagülan yol.....	11
2.2.2. Fibrinolitik sistem	12
2.3. Trombositopeni.....	13
2.3.1. Trombositopeni Belirtileri	13
2.3.2. Pseudotrombositopeni:.....	14
2.3.3. Trombositopeni nedenleri	14
2.3.3.1. Pseudotrombositopeni.....	15
2.3.3.2. Kalıtsal nedenler	15
2.3.3.3. Konjenital nedenler.....	15
2.3.3.4. Edinsel nedenler.....	15
2.4. Yoğun bakım Ünitesinde Trombositopeni.....	17
2.4.1. Epidemiyoloji.....	17
2.4.2 Yoğun Bakım Ünitesinde sık karşılaşılan Trombositopeni Nedenleri	19

2.4.2.1. Sepsis	19
2.4.2.2. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK).....	23
2.4.2.3. İlaç İlişkili Trombositopeni	29
2.4.2.4.Trombotik Trombositopenik Purpura	30
2.4.2.5. Hemolitik Üremik Sendrom.....	37
2.4.2.6. HELLP sendromu	38
2.4.2.7. Heparin ilişkili trombositopeni (HİT).....	39
2.4.2.8 İmmun Trombositopeniler	41
2.4.2.9 Hipersplenizm.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA	66
SONUÇLAR.....	78
KAYNAKLAR	79
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. TTP ve HÜS’de klinik bulgular	31
Tablo 2. TTP ve HÜS’de laboratuvar bulguları (I)	32
Tablo 3. TTP ve HÜS’de klinik bulgular (II)	32
Tablo 4. TTP ayırıcı tanısı	33
Tablo 5: TTP’de tedavi.....	33
Tablo 6. TTP’de tedavi ile ilişkili komplikasyonlar	33
Tablo 7. TTP’de takip parametreleri.....	34
Tablo 8. Plazma değişiminin komplikasyonları	34
Tablo 9. İmmün ve immün olmayan HİT Ayrımı	41
Tablo 10. Hasta özellikleri	49
Tablo 11. Yoğun bakımda trombositopeni nedenleri	51
Tablo 12. Trombosit, Beyaz Küre, Hemogloblin, İNR ve aPTT’nin yatış sırasındaki ve son ölçülen değerlerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 13. Yoğun bakım mortalitesinin ve trombositopenik hastaların mortalitesinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 14. Trombositopenik ve non trombositopenik hastaların mortalitesinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 15. Devir edilen ya da taburcu edilen hastaların ortalama yatış günlerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 16. Malignitesi olan ve olmayanların karşılaştırılması	54
Tablo 17. Trombosit, beyaz küre, hemogloblin, APACHE II skoru, koagülasyon parametreleri ve yaşın mortalite ile olan ilişkisi	55
Tablo 18. Yoğun Bakım Ünitesine kabul sırasında trombositopeni olup olmamasına göre İNR, aPTT, hemogloblin, beyaz küre, APACHE II ve yaşın karşılaştırılması.....	57
Tablo 19. Cinsiyetin; hastaların mortalitesi, yatış öncesi trombositopenik olup olmamaları ve altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ile ilişkisi	57
Tablo 20. (Spearman korelasyon tablosu): yaş, cinsiyet, saptanan en düşük trombosit düzeyi, APACHE II skoru, yatış süresi, son beyaz küre sayısı, son hemogloblin değeri, son İNR ve aPTT değerlerinin korelasyonu.....	58
Tablo 21. APACHE II skoru mortalite ilişkisi	59
Tablo 22. Ulaşılan en düşük trombosit sayısı ile; cinsiyet, mortalite, altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ve APACHE II skorunun karşılaştırılması	60
Tablo 23. Ulaşılan en düşük trombosit sayısı ile; cinsiyet, mortalite, altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ve APACHE II skorunun karşılaştırılması	62
Tablo 24. APACHE II skoru ve trombosit sayısının mortalite ile ilişkisi	64
Tablo 25. DIC hastalarında başlangıç ve son fibrinojen değerleri, D- Dimer, değerleri ve yatışında trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni gelişme günü ve en düşük trombosit değerine ulaşma günleri	64
Tablo 26. DİK hastalarında Fibronejen başlangıç ve çıkış değerleri arasındaki farklılığı gösteren tablo. Bu tabloya göre fibronejen değerleri başlangıç değerlerine göre zaman içinde düşmüş ve bu düşüş te istatistik olarak anlamlı	65
Tablo 27. DİK hastalarında başlangıç ve çıkış fibrinojen değerleri, D-Dimer, başlangıçta trombositopenik olmayan hastalarda trombositopeninin gelişmeye başladığı ve en düşük seviyeye ulaştığı günler ile mortalite ilişkisi	65

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Hematopoez	5
Şekil 2. Hematopoez basamakları	6
Şekil 3. Periferik yaymada trombositler.....	7
Şekil 4. Kemik iliğinde megakaryosit	7
Şekil 5. Megakaryosit.....	8
Şekil 6. Trombosit adhezyonu	9
Şekil 8. Koagülasyon kaskadı	13
Şekil 9. Başlangıç ve son WBC değerleri ile mortalite ilişkisi	56
Şekil 10. APACHE II skoru mortalite ilişkisi	59
Şekil 11. Trombositopeni derinliği ile mortalite ilişkisi.....	61
Şekil 12. Trombositopeni derinliği ile mortalite ilişkisi.....	62

KISALTMA LİSTESİ

ADP	: Adenozin difosfat
APACHE	: Acute Phsyiology and Chronic Evaluation
aPC	: Aktive protein C
AT III	: Antitrombin III
ATP	: Adenozin trifosfat
CFU	: Colony Forming Unit
CFU-LM	: Colony forming Unit Lenfoid Myeloid
CMV	: Cytomegalovirus
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon
EBV	: Epstein Barr virus
EDTA	: Etilendiamintetraasidikasit
F	: Faktör
FDA	: Food and Drug Administration
FP	: Fibrinopeptid
GP	: Glikoprotein
HBT	: Heparine bağlı trombositopeni
HGB	: Hemoglobin
HİT	: Heparin ilişkili trombositopeni
HİV	: Humamımmunodeficiency virus
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
İTP	: İdyopatik Trombositopenik Purpura
İViG	: İntravenöz İmmunglobulin
KLL	: Kronik Lenfoproliferatif Lösemi
MAHA	: Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
NO	: Nitrik Oksit

PAİ	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PD	: Plazma değişimi
PGI2	: Prostaglandin I2
PLT	: Trombosit
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
PS	: Fosfatidilserin
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
TF	: Doku faktörü
TFPI	: Doku faktör yolu inhibitörü
tPA	: Doku plasminojen aktivatörü
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
U-PA	: Ürokinaz tipi plazminojen
vWF	: Von-Willebrand faktörü
WBC	: Beyaz Küre
Y. B. Ü	: Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Amaç: Trombositopeni Yoğun Bakım Ünitelerinde çok yaygın gözlenen klinik bir problemdir. Bu çalışmada Ç.Ü.T.F. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde trombositopeni sıklığını, trombositopeninin altta yatan nedenlerini, klinik sonuçlarını, mortalite ve morbiditeye olan katkısını saptamayı ve nihayetinde tüm bu sonuçların ışığında trombositopenisi olan yoğun bakım hastalarının yönetimini gözden geçirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ç.Ü.T.F. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde Temmuz 2011 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında takip edilen 548 hasta incelendi. Bu hastalar içerisinde trombosit sayısı 150.000/uL'nin altında olan 165 hasta çalışmaya dahil edildi. Trombositopeni nedenleri araştırıldı. Trombositopenisi olan hastalar trombosit sayılarına göre 4 gruba (0-19.000/uL, 20-49.000/uL, 50-99.000/uL ve 100-149.000/uL), Acute Physiology and Chronic Evaluation (APACHE) II skorlarına göre üç gruba (10-24, 25-34, 35 ve üstü) ayrılarak mortaliteleri, Yoğun Bakımda yatış süreleri, koagülasyon parametreleri, hemoglobin, Beyaz Küre değerleri, trombositopeni gelişme günleri incelendi. Trombositopenisi olan ve trombositopenisi olmayan hastaların mortalite ve Yoğun Bakım yatış süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma döneminde Dahiliye Yoğun bakım Ünitesinde toplam 548 hasta takip edilmiş olup 165 hastada trombositopeni gözlemlendi (%30,1). Hastaların 61'i (%37'si) kadın, 104'ü (%63'ü) erkekti. Ortalama yaş 57,2±16,4 (min:18, max:91) idi. Takip edilen hastaların 134'ünün (%81,2) yoğun bakıma kabulü sırasında trombositopenisi varken; 31'inde (%18,8) yoğun bakım takipleri sırasında trombositopeni gelişti. Hastaların 30 (%18)'unda trombositopeni nedeni Sepsis, 18 (%10,9) indetrombositopeni nedeni DİK idi. Yoğun Bakıma kabulün ilk günü hesaplanan ortalama APACHE II skoru 22 idi (min:10, max:42). Çalışma süresince Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 548 hastanın 288'i (%52,5) exitus oldu. 260 hasta (%47,5) ise servislere devredildi ya da taburcu oldu. Çalışmamızda 165 trombositopenik hastanın 115'i (%69,7), trombositopenik olmayan 383 hastanın 173'ü (%45,1) exitus oldu. Buna göre trombositopenisi olan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha fazladır (p=0,020). Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20.000/uL'nin altında olan 44 hastanın 37'si (%84,1), Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20 ile 50.000/uL arasında olan 62 hastanın 46'sı (%74,2) ve Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 50.000/uL'nin üstünde olan 59 hastanın 32'si (%54,2) exitus olmuş olup; ulaşılan en düşük trombosit düzeyi düştükçe (trombositopeni derinleştikçe) mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (p=0,003) Ayrıca aynı APACHE II skoruna sahip hasta gruplarında trombosit sayısı düştükçe mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı. (p=0,002)

Sonuç: Ç.Ü.T.F. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Trombositopeninin en sık sebepleri Sepsis ve DİK olup, Trombositopeni mortaliteyi arttıran bir etkidir.

Anahtar kelimeler: Trombositopeni, Yoğun Bakımda trombositopeni, APACHE II, Trombositopeni ve mortalite, Sepsis, DİK, İmmun trombositopeni, İlaç ilişkili trombositopeni, Heparin ilişkili trombositopeni

ABSTRACT

Purpose: Thrombocytopenia is a highly common clinical problem encountered in Intensive Care Units. The purpose of the present study is to determine the thrombocytopenia frequency in Ç.Ü.T.F. Internal Medicine Intensive Care Unit, the underlying causes of thrombocytopenia, clinical results, and the coefficient to the mortality and morbidity as well as to review the management of the intensive care patients with thrombocytopenia in the light of such results.

Material and Method: 548 patients monitored by Ç.Ü.T.F. Internal Medicine Intensive Care Unit are examined between July 2011 and August 2012. Within these patients, 165 of them are included in the study with thrombocyte count below 150.000/uL. The causes of thrombocytopenia are investigated. Patients with thrombocytopenia are divided into 4 groups (0-19.000/uL, 20-49.000/uL, 50-99.000/uL and 100-149.000/uL) based on their thrombocyte count, three groups (10-24, 25-34, 35 and above) based on their APACHE II scores and then their mortality, hospitalization duration in the Intensive Care, coagulation parameters, hemoglobin, White Blood Cell values and thrombocytopenia development days are examined. Mortality and Intensive Care hospitalization durations of the patients with thrombocytopenia and without thrombocytopenia are compared.

Findings: A total of 548 patients were monitored in the Internal Medicine Intensive Care Unit during the study period and 165 of them were noted with thrombocytopenia (30,1%). 61 of the patients were female (37%), and 104 of the patients were male (63%). The mean age was $57,2 \pm 16,4$ (min: 18, max: 91). While 143 of the patients monitored (81,2%) had existing thrombocytopenia during their admittance to the intensive care; 31 of them (18,8%) developed thrombocytopenia during their intensive care monitoring. Sepsis was the cause of thrombocytopenia in 30 of the patients (18%), and DIC was the cause of thrombocytopenia in 18 of the patients (10,9%). The mean APACHE II score calculated on the first day of admittance to the Intensive Care was 22 (min: 10, max: 42). 288 of the 548 patients (52,5%) monitored in the Internal Medicine Intensive Care Unit manifested exitus during the study period. 260 patients (47,5%) were referred to services or discharged. 115 of 165 thrombocytopenic patients (69,7%) and 173 of 383 non- thrombocytopenic patients (45,1%) included in our study manifested exitus. Accordingly, mortality is significantly higher in patients with thrombocytopenia ($p=0,020$). 37 of 44 patients (84,1%) with lowest thrombocytopenia level achieved below 20.000/uL, 46 of 62 patients (74,2%) with lowest thrombocytopenia level achieved between 20 and 50.000/uL, and 32 of 59 patients (54,2%) with lowest thrombocytopenia level achieved above 50.000/uL developed exitus; it is observed that the mortality statistically significantly increased as the lowest thrombocytopenia level achieved decreased (thrombocytopenia deepened) ($p=0,003$). Furthermore, it is seen that the mortality statistically significantly increased as the thrombocytopenia count decreased in the patient groups with same APACHE II score ($p=0,002$).

Conclusion: The most common causes of Thrombocytopenia in Ç.Ü.T.F. Internal Medicine Intensive Care Unit are Sepsis and DIC, and Thrombocytopenia is a factor increasing the mortality.

Keywords: Thrombocytopenia, thrombocytopenia in Intensive Care, APACHE II, Thrombocytopenia and mortality, Sepsis, DIC, Immune thrombocytopenia, Medicine linked thrombocytopenia, Heparin linked thrombocytopenia

1. GİRİŞ

Trombositopeni, kan trombosit sayısının kabul edilen normal sınırın altında kalması olarak tanımlanır. Kabaca 150.000/uL altındaki değerler trombositopeni olarak kabul edilir. Trombositopenisi olan hastalarda beklenen en önemli problem kanamadır. Kanama riski trombosit sayısı ile ters orantılıdır. Genel görüş olarak; 100.000/uL'nin üstündeki trombosit değerlerinde, majör cerrahi girişimler de dahil olmak üzere kanama beklenmez. 20.000/uL'nin altındaki değerlerde majör kanama riski artmış; 10.000/uL'nin altındaki değerlerde ise hayatı tehdit eden ciddi kanama riski mevcuttur.

Yoğun bakım hastalarında, trombositopeni çok sık görülen bir laboratuvar bozukluğudur. Öyle ki daha önce Cerrahi ve Dahiliye Yoğun Bakım hastaları üzerinde yapılmış olan çalışmalarda trombositopeni insidansı %35 - %44 arasında bulunmuştur.¹ Yani bir yoğun bakım viziti sırasında görülen ortalama her iki veya üç hastadan birinde trombositopeni mevcuttur. Trombositopeninin altında yatan nedeni belirlemek hasta yönetimini ve tedavi rejimlerini belirlemek açısından hayati önem arzeder. Konu ile ilgili literatür bilgileri tarandığında yoğun bakım hastalarında bu kadar sık karşılaşılmamasına rağmen; trombositopeninin hak ettiği ilgiyi görmediği anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada amaç: Dahiliye yoğun bakım hastalarında trombositopeni insidansını saptamak; trombositopeninin altta yatan nedenlerini ve klinik sonuçlarını belirlemek, mortalite ve morbiditeye olan katkısını saptamak; nihayetinde tüm bu sonuçların ışığında trombositopenisi olan yoğun bakım hastalarının yönetimini gözden geçirmektir. Bu amaçla onüç ay boyunca (Temmuz 2011-Temmuz 2012 arası) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilen hastalar izlendi. Yoğun Bakım Ünitesine kabulünde trombositopenisi olanlar ve Yoğun Bakım takibi sırasında trombositopeni gelişen hastalar alındı. Bu hastalarda trombositopeni nedenleri araştırıldı, beyaz küre ve hemoglobin değerleri ile koagülasyon, D-Dimer ve Fibrinojen düzeyleri takip edilerek trombositopeni ve altta yatan hastalık ile ilişkileri incelendi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların Acute Phsyiology and Chronic Evaluation (APACHE) II skorları hesaplanarak; trombositopeninin ve derinliğinin mortalite ve yoğun bakımda yatış süresi ile olan ilişkisi incelendi. Bununla beraber yoğun bakım hastalarında trombositopeninin ve

derinliğinin mortalite için bağımsız bir belirteç sayılıp sayılamayacağının anlaşılmadı amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoez

Kan hücrelerinin yapımına Hematopoez denir. Periferik kan hücrelerinin ömürleri sınırlıdır ve bir süre sonra yıkılırlar. Örneğin trombositlerin ömrü yaklaşık 10 gün, granülositlerin 6 saat, eritrositlerin ise yaklaşık 120 gündür. Bu yıkımın karşılanması ve kan hücrelerin periferik kandaki sayılarının dar sınırlarda tutulabilmesi için devamlı bir yapım gereklidir. Hematopoez kemik iliğinde yerleşmiş hücrelerce yapılır. Kemik iliğinde morfolojik olarak tanınabilen genç hücreler ve bunlardan sayıca çok az olan ve bu nedenle morfolojileri tam olarak bilinemeyen kök hücreler mevcuttur. Hematopoez'den sorumlu olanlar kök hücrelerdir. Kök hücrelerin çoğalma, kendini yenileme, farklılaşma ve olgunlaşma yetenekleri vardır. Bir kök hücresi çoğalır ve farklılaşarak diğer bir kök hücresini meydana getirir. Bu kök hücresi yine çoğalarak ve daha sınırlı bir diziye farklılaşarak daha fazla sayıda ve daha olgun hücrelerin oluşmasını sağlar. Sonuçta farklılaşmanın son ürünü olan kanın şekilli elemanları meydana gelir²

Kök hücreler morfolojik olarak tanınamamasına rağmen varlıkları *invivo* ve *invitro* deneylerle gösterilmiştir. 1961 yılında Kanada'lı iki bilim adamı olan Till ve McCullough öldürücü dozda ışınlanmış farelere aynı genetik yapıya sahip başka bir farenin ilik hücrelerini enjekte etmişler ve 8-10 gün sonra bu farelerin dalağında ayrı ayrı nodüller oluştuğunu gözlemlemişler. Bu nodüller saf yada karışık olarak eritrositik, granulositik ve megakaryositik hücrelerden oluşmaktaydı. Buna göre nodül oluşturan hücreye dalakta koloni oluşturan ünite (colony forming unit spleen, CFU-s) adı verildi. Bu nodüllerde bulunan hücrelerin aynı kromozom yapısına sahip olması bunların ortak bir hücreden kaynaklandığını gösterdi. Ayrıca dalaktaki nodülden hazırlanmış süspansiyonun yine öldürücü dozda ışınlanmış başka bir fareye enjekte edildiğinde o farenin de dalağında benzer nodüller oluşması CFU-s'nin kendini yenileyebildiğini ortaya koydu. İnsan kemik iliğinde çok yönlü hücrenin varlığı bazı klinik gözlemlere dayanır. Lösemi, Aplastik Anemi gibi bazı hastalıklarda kemik iliği naklinin başarısı yani alıcı kaynaklı bir hematopoiezisin oluşması insanda multipotent bir kök hücresinin varlığını doğrular. Ya da Kronik Myeloid Lösemi'li hastaların hem eritrositik, hem

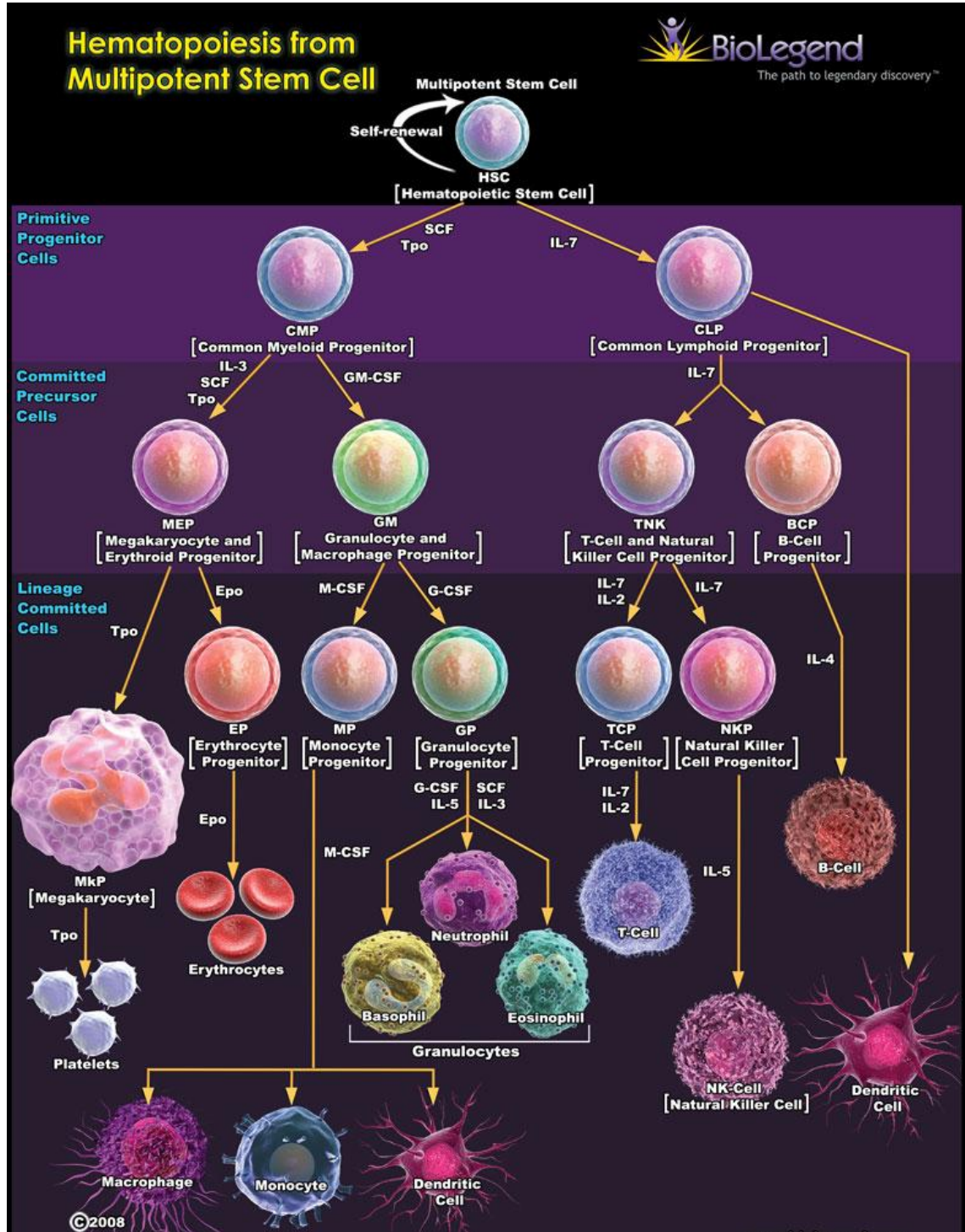
granulositik hem de megakaryositik hücrelerinde Philadelphia kromozom anormalliği bulunması; bu hücrelerin ortak bir hücreden kaynaklı olduğunu göstermektedir²

2.1.1. Çok Yönlü Kök Hücreleri

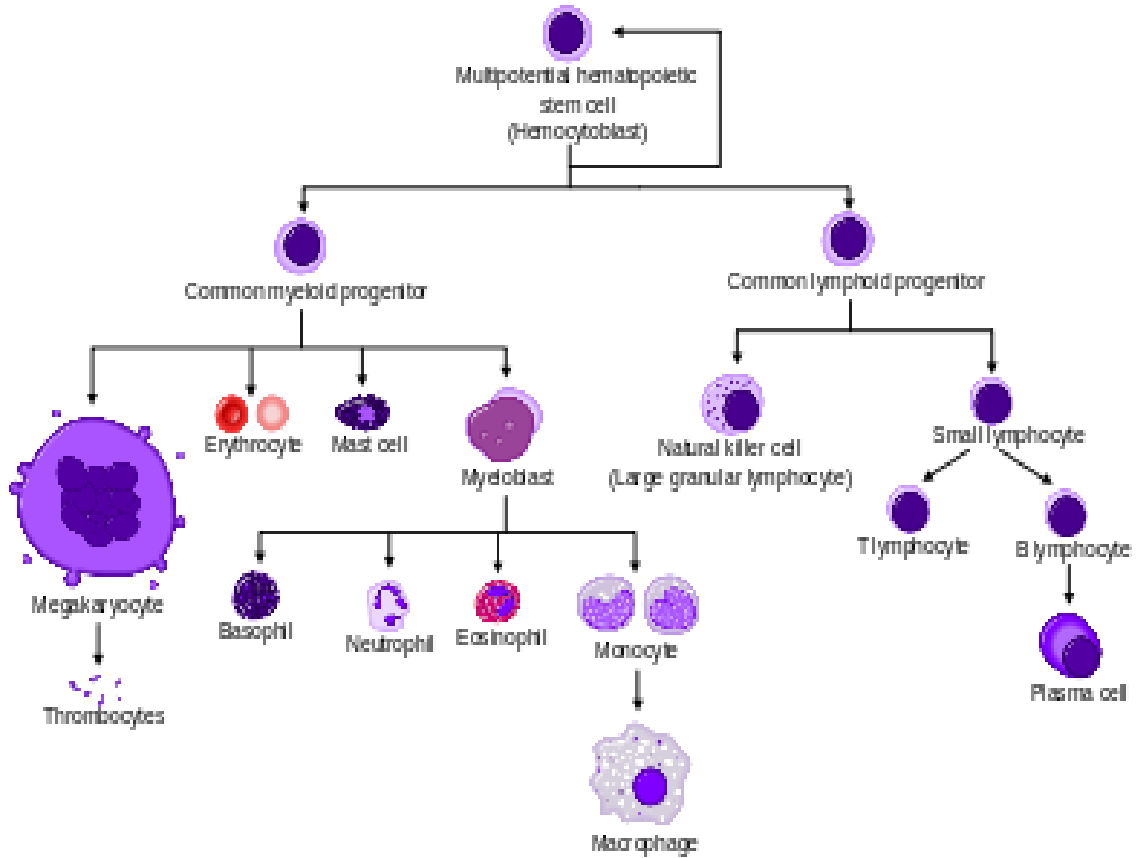
En ilkel olanı Pluripotent kök hücresi olup, hem myeloid hem lenfoid serileri oluşturabilir (Colony Forming Unit Lenfoid Myeloid, CFU-LM). Myeloid Kök Hücresi (CFU-s) de yine birçok yönlü kök hücresi olup, megakaryositik, eritrositik ve granulositik farklılaşma gösterir²

2.1.2. Tek Yönlü Kök Hücreleri

Çok yönlü kök hücrelerinin farklılaşmasıyla oluşurlar. Belli bir veya iki hücreye farklılaşabilirler. Morfolojik olarak tanınmamakla beraber lenfosit benzerler. Tek yönlü hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasıyla morfolojik olarak tanınabilen en genç hücreler oluşur (myeloblast, monoblast, lenfoblast vs.)²



Şekil 1. Hematopoez

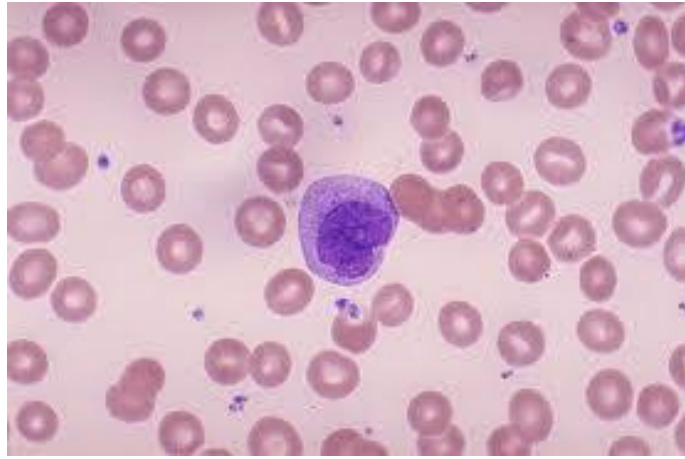


Şekil 2. Hematopoez basamakları

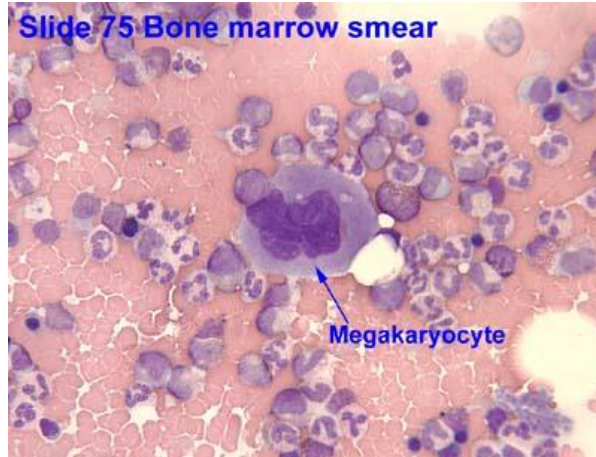
2.1.3. Trombopoez

Unipotansiyel megakaryositik kök hücreden itibaren kemik iliğinde önce megakaryoblast ve sırasıyla juvenil megakaryosit ve granüler megakaryosit oluşur. Granüler megakaryositlerden ayrılan stoplazmalar kan dolaşımına geçerken parçaları ayrılarak trombositleri verirler. Megakaryositler çok büyük hücreler olup; 35-160 mikrometre çapındadırlar. Çekirdek düzensiz loblasmalar gösterir, nükleolus yoktur. Stoplazma geniş olup azürofil granüller içerir. Megakaryositler kemik iliği sinuzoidlerine yakın yerleşimli olup; stoplazmalarında protrombosit denen uzun çıkıntılar oluşur. Bu oluşumlar sinuzoid membranı geçer ve venöz sinuzoidlere ulaşır. Daha sonra kopar, parçalanır ve trombositleri oluşturur. Her bir megakaryosit stoplazmasından 2000-4000 trombosit oluşur. Trombositler yuvarlak şekilli, ortalama 2-4 mikrometre çapında hücreler olup; yaşlanan trombositler dalak tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Ömürleri 10 gün kadardır. Bir megakaryoblasttan trombosit oluşumu için

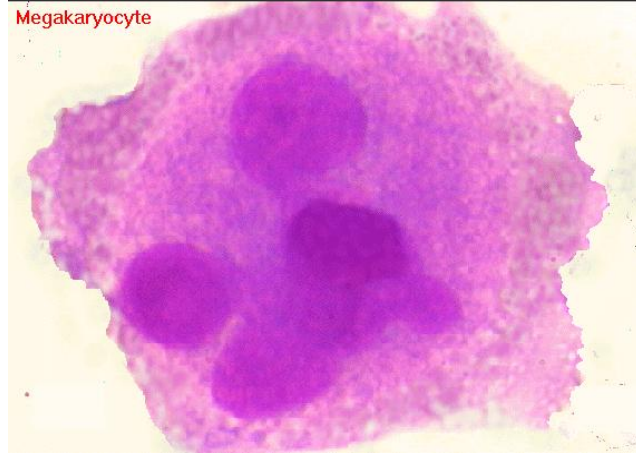
gereken süre yine 10 gündür. Trombositlerin içinde- genellikle orta kısmında- azürofil granüller bulunur (granülomer) ve stoplazmasının kenar kısmı açık mavi görünür (hyalomer). Bu granüller içinde pıhtılaşma faktörleri, Adenozin difosfat (ADP), Adenozin trifosfat (ATP), katekolaminler, serotonin ve kalsiyum bulunur. Çevre kanında sayıları 150-400.000/uL arasında değişir. Bütün trombositlerin yaklaşık % 30 kadarı dalakta bulunur^{2,3}



Şekil 3. Periferik yaymada trombositler



Şekil 4. Kemik iliğinde megakaryosit



Şekil 5. Megakaryosit

2.2. Hemostaz

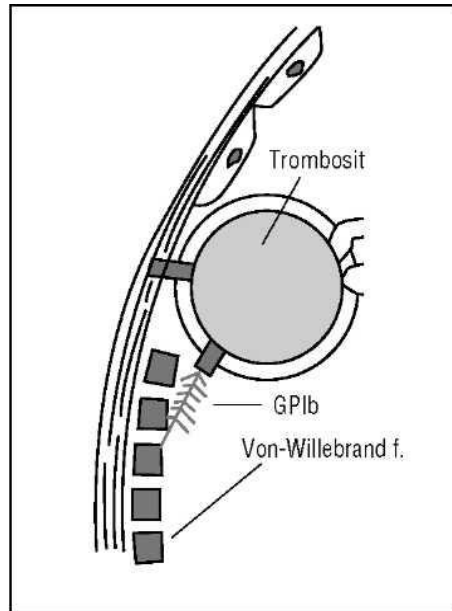
Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan fizyolojik mekanizmadır. Fizyolojik mekanizmanın kanın sıvı halde kalmasını sağladığı gibi, kan damarlarında herhangi bir travma sonucu oluşan kanamayı durdurduğu ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenerek açıldığı ve bu fonksiyonu da hemostaz aracılığı ile gerçekleştirdiği bilinmektedir. Hemostaz ile koagülasyon zaman zaman aynı anlamda kullanılmakta ise de koagülasyonun hemostazın sadece bir fazı olduğu unutulmamalıdır. Hemostaz mekanizmasının üç önemli komponenti vasküler yapılar, koagülasyon sistemi ve trombositler, fibrinolitik sistemdir⁴

Herhangi bir anda damarın zedelenmesiyle oluşan kanamada hemostazın sağlanabilmesi amacıyla bu sistemler sırasıyla; vasküler sistem, trombositler, koagülasyon sistemi, fibrinolitik sistemin (tamir süreci) devreye girmesi ile sağlanacaktır. Anlatım kolaylığı açısından hemostaz bir sıra ile açıklanacak ise de birçok sürecin zamanlama açısından birbirinin içine girdiği veya paralel seyrettiği unutulmamalıdır⁴

Trombositlerin subendotelial kollajen veya travmadan sonraki 1-2 saniye içinde refleks olarak zedelenen damarda oluşan vazokonstriksiyon o damarda akımın yavaşlamasına neden olur. Sirkülasyondaki trombositler endoteldeki hasarı reseptörleri aracılığı ile farkeder ve zedelenen endotele yapışırlar. Vasküler sistemin antikoagülan ve proko-agülan özelliği olduğu bilinmektedir. Endotel; prostasiklin (trombosit

adhezyon ve agregasyonuna engel olarak), trombomodulin (Trombin Trombomodulin ile birleşerek Protein C'nin aktivasyonu ve aktive Protein C; FV ve FVIII'in inaktivasyonuna neden olarak) ve Doku Plasminojen Aktivatörü (tissue plasminogen activator t-PA) sentez ederek antikoagülan özelliğe sahip iken, diğer taraftan Von-Willebrand factor (vWF) sentezi ile trombosit adezyonunu arttırdığı gibi, doku faktörü sentezi ile koagülasyon mekanizmasının aktivasyonuna ve plasminogen activator inhibitor PAI-1 sentezi ile fibrinoliz inhibisyonuna neden olabilecektir⁴

Hemostazın sağlanmasında trombosit aktivasyonu ile koagülasyonun birbirinden ayrılmaz bir bütün olduğu tartışılmazdır. Trombositler çok çeşitli koagülasyon faktörleri ile interaksiyona girerken trombin de güçlü bir trombosit uyararı olarak dikkati çeker. Trombin ile stimülasyonu prokoagülan fosfolipid olan fosfatidil serin'in (PS) mikrovessiküler yapı içinde belirginleşmesini sağlar. Endotelde sentez edilen NO ve PGI₂ trombositlerin endotele yapışmasını (adezyon) önleyen başlıca yapı olmalarına karşın endotel hasarı ile açığa çıkan kollajen, Von-Willebrand (VW) faktörünün ve trombositlerin bu bölgeye kümelenmesine engel olamaz. Adezyonda trombositlerin Glikoprotein 1b (GPIb) adını verdiğimiz reseptörleri primer olarak görev alır. Adezyonu, trombositlerin agregasyonu takip eder⁴



Şekil 6. Trombosit adhezyonu⁴

Agregasyon sırasında trombositlerin GPIIb-IIIa reseptörleri ve fibrinojen ara bağlayıcı molekül görevi üstlenir. Trombositlerde fosfolipaz aktivasyonu arasıdonik asit üzerinden Tromboxane A₂ sentezine varacak reaksiyonlarla trombosit agregasyonuna neden olacaktır⁴

Bugün için koagülasyon mekanizmasının transmembran bir protein olup hücre bütünlüğü bozulunca kanla temas eden doku faktörünün Faktör (F) VII'yi aktive ederek başladığı (ekstrinsik yol) görüşü hakimdir. Başlangıç fazı olarak adlandırılan bu fazda; Tromboplastin olarak bilinen TF (Tissue factor), FVII/VIIa ile çok güçlü bir bağ oluşturur. FVII plazmada inaktif enzim (zymogen) olarak sirküle ederken sadece %1 veya daha az bir kısmının aktif formda (FVIIa) dolaştığı bilinmektedir. TF'e bağlandığı an FVII sınırlı bir proteoliz ile FVIIa ya dönüşür. F VIIa, TF ile bağlandığında enzimatik aktivitesi çok belirgin artar. TF membrane proteini olduğundan TF:F VIIa kompleksi membrane yüzeyine yapışır. Bu şekilde koagülasyon mekanizması sadece lokal olarak gerektiği yerde aktive olur ve bunun sonucunda sınırlı proteoliz ile FIX'u, aktive ederken (FIXa) diğer bir yoldan doğrudan doğruya FX'u FXa ya dönüştürür. İster FIXa, FVIIIa-PS (trombosit yüzeyindeki fosfatidil serin) aracılığı ile ister FVIIa +TF yoluyla oluşmuş olsun neticede aktive olan FX (FXa); FVa, FII (Trombin), PS hep birlikte *Protrombinase* adı verilen kompleksi oluşturur ve Protrombin'in Trombin'e (FIIa) dönüşümü sağlanır. Bu şekilde oluşan trombin ve onun etkisiyle fibrinojenden oluşan fibrin'in çok düşük düzeyde olduğu ve totalin %4'ünü oluşturduğu hatırlanmalıdır. Trombin Fibrinojen (faktör I) molekülünden önce FPA, FPB (fibrinopeptid A ve B) fragmanlarını kopararak fibrin monomerleri daha sonra monomerlerin bir araya gelmesi ile fibrin polimerlerini oluşturur. Trombin aynı zamanda FXIII'ü (fibrin stabilize eden faktör) aktive ederek fibrin polimerlerinin çapraz bağlarının oluşması ve güçlü fibrin pıhtısının meydana gelmesini sağlar⁴

Koagülasyon sisteminde ekstrinsik yol (TF) aracılığıyla başlayan ve az miktarda fibrin oluşumu ile sonlanan ilk koagülasyon aktivasyonu endotelden salınan TFPI (doku faktör yolu inhibitörü, tissue factor pathway inhibitor) aracılığı ile bloke edilir. Bu nedenle devreye intrinsik patway girer. Intrinsik yolun Trombin aracılığıyla FXI'in aktive edilmesiyle devreye girdiği, aktive FXI (FXIa)'in FIX'u aktive ettiği (FIX a) ve neticede FIX, kofaktör olarak bulunan FVIII, FX ve trombosit PS'in TENASE kompleksini oluşturarak FX'u FXa'ya dönüştürdüğü görülür. Bundan sonraki aşamada

yine yukarıda ifade edilen Protrombinase kompleksi aracılığı ile Protrombinin Trombine dönüşümü ve Fibrinojenden çok daha fazla fibrin oluşumu ile arzulanan düzeyde koagulum'un meydana geldiği görülür. İntrinsik yolun aktivasyonu ile birlikte yeterli fibrin oluşumunun sağlandığı bu faza propogasyon (gelişme) fazı adı verilir⁴

2.2.1. Koagülasyonun sınırlandırılması ve antikoagülan yol

Koagülasyonu aktive eden her yol aynı seviyede bir inhibitör sistemle kontrol altında tutulmakta bu şekilde hemostatik mekanizmanın sadece hasar bölgesinde aktive olması ve tamir süreci tamamlanır tamamlanmaz zarar gören vasküler yapının dolaşıma açılması mümkün hale gelmektedir⁴

Inhibitör mekanizmalarından önemli biri TF ve FVIIa aracılığı ile başlayan koagülasyonun aktivasyonunun Tissue Faktör Pathway Inhibitor (TFPI) aracılığı ile inhibe edilmesidir. TFPI geni yokedilen genetik modifiye farelerde koagülasyon mekanizmasının anormal aktive olduğu ve tüketim koagülopatisi ile öldükleri gösterilmiştir⁴

TFPI primer olarak endotelde sentez edilir. Immunhistokimyasal analizler megakaryositlerde varlığını ortaya koymuştur. Akciğer ve kalbin TFPI açısından zengin olduğu monositlerin ve makrofajların az miktarda da olsa TFPI içerdiği bilinmektedir⁴

TFPI %80-85 oranında endotel hücre yüzeyinde, %10 plazmada lipoproteinlerle sirküle ettiği ve küçük miktarlarda serbest dolaştığı keza %3 oranında trombositlerde bulunduğu bilinmektedir. İntravenöz yolla verilen heparinin TFPI düzeyini 2-4 kat arttırdığı bilinmektedir⁴

TFPI yegane fizyolojik TF:FVIIa kompleksi inhibitörüdür. 3 adet Kunitz tipi inhibitör parçadan oluşur. Bir parçası ile TF:FVIIa ile diğer aktif parçası da FXa ile birleşir. TFPI TF:FVIIa kompleksinin enzimatik yapısını bloke ettiği gibi TF:FVIIa kompleksini monositler üzerinde parçalar⁴

Koagülasyonu sınırlayan ve karaciğerde sentez edilen bir diğer protein Antitrombin III (ATIII)'tür. ATIII öncelikle serbest dolaşan enzimleri inhibe eder. Bu sayede koagülasyon sürecinin vasküler hasarın olduğu yerle sınırlı kalması sağlanır. ATIII etkili serin proteaz inhibitörüdür. Heparin benzeri moleküllerle aktivitesi belirgin artar. ATIII; faktör XIa, IXa, Xa, IIa'yı öncelikle inaktive eder⁴

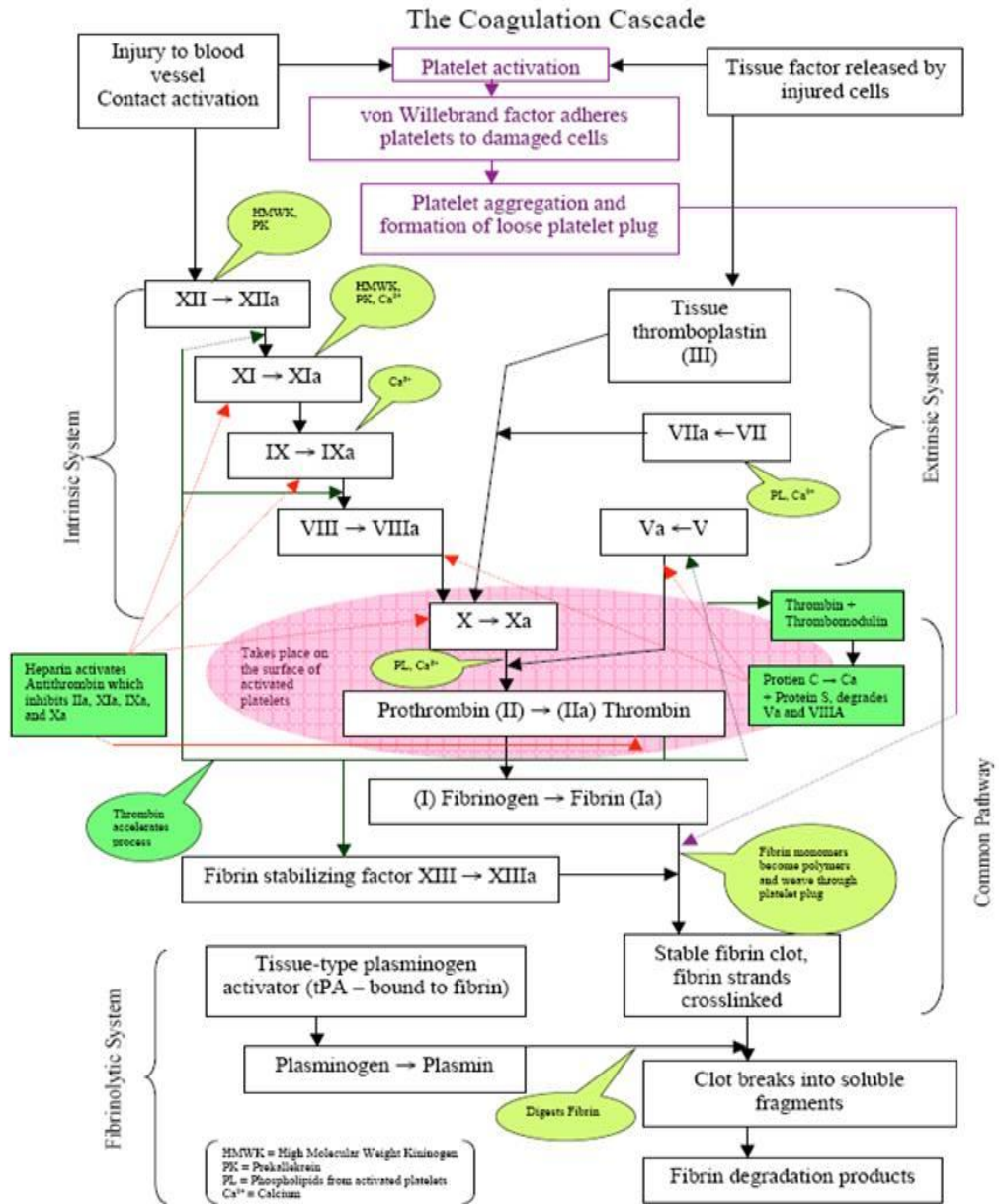
FX'ayı inhibe eden bir diğ er protein olan vit K dependan Protein Z (protein Z) ve protein Z dependan inhibitör kompleksi olup negatif yüklü fos-folipitlere FXa'yı inhibe etmek üzere baėlanır⁴

Protein C antikoag lan sistemi ise K vitamini dependan protein olup FVIIIa ve Va'yı inaktif eder. Trombin'in endotelde bulunan trombomodulin ile birleşmesi ile aktif olmakta ve aktif Protein C (aPC) FVII ve FV'i inhibe ederek koagülasyon sistemini inaktif edebilmektedir. Protein C'nin aktivasyonunda trombositlerin aktivasyonu arttırıcı rol oynadıkları g sterilmiřtir⁴

Vitamin K dependan kofaktör protein olan Protein S, aPC nin antikoag lan etkisini arttırmaktadır. İnsan plazmasında protein S'in %30'u serbest dolaşırken geri kalanı kompleman reglatuar protein olan C4b-binding proteine bağlı bulunmaktadır⁴

2.2.2. Fibrinolitik sistem

Trombus içindeki fibrin t-pA'nın aktivasyonu için en önemli stim l st r. Tp-A trombus varlığı ile aktif olunca inaktif enzim olan ve karaciğ rde sentez edilen plasminojen aktif enzim olan plasmin dönüşür. Urikinase tipi plasminojen (u-pA) ise fibrinden bağımsız bir şekilde aktif olur. T-pA ve u-pA endotel hücreleri ve aktif trombositlerden salınan plasminojen aktivator inhibitör-1 (PAI-1) tarafından inhibe edilebilmektedir PAI-2 ise u-pA'yı tp-A dan daha fazla inhibe edebilmektedir. Aktif enzim olan plasmin fibrine bağlandığında major inhibitörü olan alfa2 antiplasminin inhibe edici etkisinden kurtulabilmektedir. Fibrine bağlı plasmin çapraz bağları olan fibrini parçalayarak fibrin yıkım ürünlerinin oluşturur. Fibrinolitik sistemi (plasminojen) aktif etme potansiyeli olan daha zayıf aktivatörler ise kallikrein, faktör XI (XIa), FXII (FXIIa)'dir. Endotel duvarında tıpkı monositler ve makrofajlarda olduğu gibi u-pA ve Anneksin II reseptörü i tiva ederler. Bu şekilde plasmin jenerasyonunun etkinliğini arttıırırlar⁴



Şekil 8. Koagülasyon kaskadı⁶

2.3. Trombositopeni

2.3.1. Trombositopeni Belirtileri

Trombositopeni kendini mukokutanöz kanamalarla gösterir. Peteşi, kutanöz purpura, ekimoz, dişeti kanaması, epistaksis, menoraji, gastrointestinal kanamalar ve hematüri başlıca belirtilerdir. Derin visseral kanamalar, hemartrozlar ve derin kas içi

kanamalar trombositopenide nadir olarak görülür; bu tür kanamalar daha çok koagülasyon defektleri ile ilişkilidirler.

2.3.2. Pseudotrombositopeni:

Trombositopeni'ye yönelik araştırma veya tedaviye başlamadan önce yalancı trombositopeninin mutlaka ekarte edilmesi gerekmektedir. Pseudotrombositopeni nedenlerine trombosit kümeleşmesi, nötrofiller etrafında trombosit satellitizmi, hereditör dev trombosit sendromları ve pıhtılaşmış yada beklemiş kan örneğinde trombosit sayılması gösterilebilir. Bunların arasında en sık olanı trombosit kümeleşmesidir.

Etilendiamintetraasidikasit (EDTA) ile antikoagüle edilmiş kan örneklerinde trombosit kümeleşmesine yol açan antikorların toplumdaki sıklığı yaklaşık olarak 1/1000 dir. Trombosit kümeleri Tam Kan Sayım Cihazları tarafından okunamadığı için trombosit sayıları yanlış olarak düşük bulunur. Aynı kan örneği ile yapılan periferik yaymada dev trombosit kümeleri görülür. Kümeleşme tamamen in vitro gerçekleşen bir olaydır. Kanama riski artmamış olup klinik olarak anlamı yoktur⁵

2.3.3. Trombositopeni nedenleri

Trombositopeni dört şekilde oluşabilir: Bozulmuş trombosit yapımı, artmış trombosit kullanımı veya yıkımı, trombositlerin dalakta sekestrasyonu ve masif kan transfüzyonu sonrası dilüsyonel trombositopeni. Trombositopeni nedenleri kalıtsal trombositopenik sendromlar, konjenital sebepler, edinsel immünolojik nedenler ve edinsel immünolojik olmayan nedenler olarak dört grupta sınıflandırılabilir.

Genel olarak trombositopeni nedenleri şunlardır;

2.3.3.1. Pseudotrombositopeni

2.3.3.2. Kalıtsal nedenler

- Trombositopeni- Radyus yokluğu (TAR) sendromu
- Wiskott-Aldrich sendromu
- May Hegglin anomalisi
- Bernard-Soulier sendromu
- Gri trombosit sendromu

2.3.3.3. Konjenital nedenler

İntrauterin viral enfeksiyonlar

Annenin kullandığı ilaçlar (Tiazid diüretikleri, oral antidiyabetik ajanlar, etanol, steroidler, kinin ve kinidin)

Anne İdyopatik Trombositopenik Purpura (İTP) veya diğer immun hastalıklar

Neonatal alloimmun trombositopeni

2.3.3.4. Edinsel nedenler

2.3.3.4.(a) Trombosit yıkım artışı

İmmun nedenler

İdyopatik

İnfeksiyonlar: Virusler (en sık HIV, EBV, CMV olmak üzere), bakteriler, riketsia, mycoplasma ve diğerleri

İlaçlar: Kinin, kinidin, altın rifampin, trimetoprim sulfometaksazol ve diğerleri

Lenfoproliferatif hastalıklar

Kollajen vasküler hastalıklar

Posttransfüzyonel purpura

İmmun Olmayan Nedenler

İnfeksiyonlar

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)

Trombotik Trombositopenik Purpur (TTP)

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS)

Preeklampsi/Eklampsi ve HELLP Sendromu

Masif transfüzyo

Gestasyonel trombositopeni

2.3.3.4.(b) Trombosit yapımının bozulması

Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (Lösemi, Lenfoma, Multiple Myeloma, Solid tümör metastazları, Amiloidoz ve diğerleri)

Myelodisplastik sendrom (MDS)

Aplastik anemi

Kemoterapi

Radyoterapi

İnfeksiyonlar (HIV, CMV, Parvovirus, Tuberkülöz, Brusellöz ve diğerleri)

B12 ve folik asit eksiklikleri

Paroksizmal noktürnal hemoglobinuri (PNH)

2.3.3.4.(c) Trombositlerin anormal dağılımı

Hipersplenizm

Hipotermi

Massif kan transfüzyonu (24 saatte 20 ünite ve üzeri kan transfüzyonu sonrası dilüsyonel trombositopeni) ⁵

2.4. Yoğun bakım Ünitesinde Trombositopeni

2.4.1. Epidemiyoloji

Yoğun bakım ünitelerinde trombositopeni çok sık karşılaşılan bir problemdir. Yapılmış olan çeşitli çalışmalarda Yoğun Bakım Ünitelerinde trombositopeni, %35 ile %45 arasında saptanmıştır.⁷ Vanderschueren ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan ve Strauss R ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yayınlanan çalışmalarda bu oran %35-%44 arasında sunulmuştur.^{8,9} Chakraverty ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanmış olan başka bir çalışmada Yoğun bakım hastalarında trombositopeni oranı %20-40 arasında belirtilmiştir.^{10,11} Cerrahi Yoğun Bakım ünitelerinde bu oran %35 ile %41 arasında saptanmıştır.¹ Yine Chakraverty ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada trombosit sayısı 100.000/uL altında olan hastaların oranı %20 ile %40 arasında değişiyorken, ciddi trombositopenisi olanlar (<50.000/uL)'ın oranı %5 ile %20 arasında değişmektedir.¹⁰ Stephan F ve arkadaşları ile Hanes SD ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda trombosit düzeyi 100.000/uL'nin altında kalanların oranı %20 ile %25 arasında; trombosit düzeyi 50.000/uL nin altında kalanların oranı ise %12 ile %15 arasında bulunmuştur.^{11,12}

Bir çalışmada 24 saatte 20 ve üzeri kan transfüzyonu yapılan hastaların %75'inde trombosit sayıları 50.000/uL değerinin altına düşmüşken, 20 üniteden daha az kan transfüzyonu yapılan hiçbir hastada trombosit değeri 50.000/uL'nin altında ölçülmemiştir.¹³

Yoğun Bakım Ünitesine kabul sırasında trombositopenisi olan hastaların prevalansı %20 ile %30 arasında değişmektedir. Yoğun Bakım Ünitesi takibinde trombositopeni gelişenlerin oranı da aşağı yukarı bu kadardır.⁷

50.000/uL'nin altında trombosit değerleri olan hastaların kanama riski, bu değer üstünde trombosit sayısı olanlara göre 4 veya 5 kat daha fazla bulunmuştur. Yoğun Bakım Ünitelerinde genel olarak intraserebral kanama riski %0,3 ile %0,5 arasında iken; böyle bir kanama geçiren hastaların %88'nin trombosit değerleri 100.000/uL'nin altındadır.¹

Yoğun bakım ünitesinde trombositopeni ve mortalite ile ilgili literatür bilgileri gözden geçirildiğinde Trombositopenik olmayan yoğun bakım hastalarının mortalitesi %16 ile %20 arasında değişiyorken bu oran trombositopenisi olanlarda %31 ile %46

arasında değişmekteydi.^{8,14} Çeşitli çalışmalarda Yoğun Bakım Ünitesinde trombositopenin mortaliteyi 1.9 ile 4.2 kat arasında arttırdığı iddia edilmiştir.^{8,11} Başlangıç değerine göre trombosit sayısında %50 den fazla düşüşün olmasının yine mortaliteyi 4 ila 6 kat arasında arttırdığı iddia edilmiştir.^{8,15}

Steven Vanderschueren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 6 ay boyunca Yoğun Bakım ünitesinde 136'sı trombositopenik (<150.000/uL) 329 hasta izlenmiş olup bu hastaların genel mortalitesi %19,5 iken, Trombositopenisi olmayan hastaların mortalitesi % 9.3 ve Trombositopenisi olan hastaların mortalitesi %33 olarak saptanmış. Yoğun Bakıma kabul sırasında trombositopenik olan 89 hastanın mortalitesi %34, Yoğun Bakım takibinde trombositopeni gelişen 47 hastanın ise mortalitesi %31,9 olarak bulunmuş.

Yine aynı çalışmada Trombositopeni nedenleri şöyle sıralanmıştır:

%47,8 Sepsis

%14 Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)

%8,8 Primer hematolojik hastalıklar

%18,4 Hipersplenizm

%6,6 Sitotoksik ajanlar

%8,8 İlaç ilişkili

%7,4 Massif transfüzyon ilişkili

%6,6 Diğer nedenler

%14 Sebebi bilinmeyen

%25,7 Birden çok sebep⁸

Hematolojik malignitelerin dışlandığı başka bir çalışmada ise Yoğun Bakım hastalarında trombositopeni nedenleri şöyle sıralanmıştır:

Sepsis:%52

DİK:%25

İlaç ilişkili:%10

Masif transfüzyon:%8

Heparin ilişkili:%1

ITP:%1

TTP/HUS:%1¹

2.4.2 Yoğun Bakım Ünitesinde sık karşılaşılan Trombositopeni Nedenleri

2.4.2.1. Sepsis

Sepsis: Bakteri veya diğer patojenlerin kan dolaşımına geçmesi sonucu gelişen sistemik bir cevaptır. Sepsiste, enfeksiyonun klinik belirtisi ile birlikte enfeksiyona karşı sistemik cevabın belirtisi olan aşağıdaki semptom ve/veya bulguların en az ikisinin olması gerekir

- 1) Hipotermi veya hipertermi (vücut ısı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $<36^{\circ}\text{C}$)
- 2) Taşikardi (kalp atım hızı $>90/\text{dk}$)
- 3) Takipne (solunum hızı $>20/\text{dk}$ veya $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$)
- 4) Lökositoz veya lökopeni (beyaz küre sayısının $>12.000/\text{mm}^3$ veya $<4.000/\text{mm}^3$ veya $>10\%$ 'dan fazla çomak formunun mevcut olması)

Sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS): Sepsis veya sepsis sendromu gibi enfeksiyöz olabilen klinik durumlardan başka, ateş ve organ perfüzyon yetersizliğinin olduğu pankreatit, yanık, iskemi ve doku zedelenmesi gibi enfeksiyöz olmayan nedenleri de içine alan geniş kapsamlı bir klinik durumdur ve kan kültürü pozitifliği şart değildir.¹⁶

Ağır sepsis: Sepsis ile birlikte aşağıdakilerden birisinin olmasıdır.

- 1) Organ fonksiyon bozuklukları
- 2) Hipoperfüzyon bulguları
 - Hipoksi ($\text{PaO}_2 < 75 \text{ mmHg}$)
 - Oligüri ($<30\text{ml}/1\text{ saat}$),
 - Laktik asidoz
 - Mental konfüzyon ve diğer organ yetmezliği bulguları

3) Hipotansiyon¹⁶

Septik şok: Sepsis sendromuna sahip olan ve yeterli sıvı perfüzyonuna (en az 500 ml serum fizyolojik) rağmen, hipotansiyonun diğer nedenleri olmaksızın, sistolik kan basıncının 90 mmHg 'nın altına düşmesi ile ortaya çıkan tabloya denir¹⁶

Dirençli septik şok: Sıvı tedavisi veya vazopressör tedaviye cevap vermeyen ve bir saatten daha fazla süren septik şoktur¹⁶

Çoklu organ yetmezliği sendromu: İnflamatuvar olayın çeşitli organ sistemlerini etkilemesi olayına verilen isimdir. Bu durum inflamatuvar yanıtın yaşamı tehdit eden bir fazı olup prognozu oldukça kötüdür¹⁶

Nozokomiyal sepsis: Sepsis toplumda gelişen sepsisler ve hastane kaynaklı sepsisler olarak sınıflandırılabilir. Bir hastanın hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra alınan kan kültürlerinde klinik olarak anlamlı kan kültür pozitifliği nozokomiyal bakteriyemi olarak isimlendirilir. Hastaların hastaneye yatışından 72 saat sonra ortaya çıkan sepsis klinik tablosu nozokomiyal sepsis olarak adlandırılır¹⁶

2.4.2.1.(a) Sepsis Epidemiyolojisi

Sepsisin yıllık insidansı 100.000’de 50-95 vakadır ve bu sayı her yıl % 9 oranında artmaktadır.⁷ Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl 35 milyon hastanın hastaneye yattığı, bunların yaklaşık 250.000’inde nozokomiyal sepsis geliştiği, mortalitenin % 10-80 arasında, ortalama % 35 olduğu belirtilmektedir.¹⁹⁻²¹ Erciyes Üniversitesi Hastaneleri yoğun bakım ünitelerini kapsayan bir yıllık süreye göre nozokomiyal sepsis görülme oranı ise % 7.6 olarak bildirilmiştir.²²

2.4.2.1.(b) Sepsis ve Koagülasyon Sistemi

Pıhtılaşma sisteminin esas amacı, plazma proteinlerinin bir seri reaksiyonu sonucu fibrin oluşumu ve hemostazisin sağlanmasıdır. Doku zedelenmesi oluştuğunda bir yandan hücre sel onarım olurken diğer yandan pıhtılaşma sistemi de devreye girer. Kan damar duvarının zedelenmesiyle damar subendotelial tabakada bulunan doku faktörü dolaşıma salınır. Sepsiste pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu muhtemelen endoksinler tarafından doku faktör salınımının artırılmasıyla başlar ve ekstrinsik yol devreye girer. Doku faktörü, faktör (F) VII’yi bağlayarak aktif hale geçmesine sebep olur. Doku faktörü-F VIIa (aktif faktör VII) kompleksi F X’u, aktive formu F Xa’ya dönüştürür. İlave olarak Doku faktörü -F VIIa kompleksi de F Xa üretimini artırmak için intrinsik yolda F IX’u da aktive ederler. Kofaktör Va ile bağlanan FXa protrombinin trombine dönüştürür. Oluşan trombin ise pıhtılaşmayı intrinsik yolda FVIII ve FXI’in aktive ederek artırır. Pıhtılaşma sisteminin en son reaksiyonu trombinin aracılık ettiği fibrinojenden fibrin oluşumudur. İntrinsik yol trombin üretimini artırırken, ekstrinsik

yol pıhtılaşma sisteminin başlangıcında baskındır. Travma ve damar zedelenmesi sonrası pıhtılaşma sistemi, endojen antikoagulanlar ve fibrinolitik sistem denge içinde bulunmak zorundadır. Pıhtılaşma sistemi elamanlarının denge içinde çalışması sonucu normal kan akışkanlığı sağlanır, aşırı pıhtı oluşumu ve hemoraji önlenir. Bununla birlikte bu hemostatik denge konjenital veya kazanılmış nedenlere bağlı olarak pıhtılaşma faktör ya da inhibitörlerinin eksiklikleri durumunda bozulabilir. Sepsisle ilgili inflamasyon kazanılmış pıhtılaşma bozukluğu olan durumlardan birisidir. Pıhtılaşma reaksiyonları membran yüzeylerinde endotel hücresi, plateletler, monositler ve nötrofiller aracılığı ile meydana gelir. Sepsiste normalde endotel ve kan hücreleri arasındaki oldukça düzenli olan ilişki bozulur ve prokoagulan bir durumla sonuçlanır. Üç ana prokoagulan yol aktive olur: pıhtılaşma sistemi, platelet reaksiyonları, vazokonstrüksiyon. Bu aktif hale geçen koagulan yollar, doğal inhibitör sistemler ile denge halinde tutulmaya çalışır. Bu sistemler protein C sistemi, antitrombin, doku faktör yolu inhibitörü ve fibrinolitik yoldur¹⁶

Protein C yolu

Trombin genellikle prokoagulan aktiviteye sahip kabul edilmekle birlikte bazı önemli homeostatik antikoagulan etkilere de sahip çok fonksiyonlu bir proteindir. Ana görevlerinden biri endotelial yüzey proteini olan trombomoduline bağlanmaktadır. Trombomodulin normal damarlarda trombinin prokoagulan etkisi için en önemli fizyolojik tampondur. Çünkü trombomodulin, trombin üzerindeki fibrinojen, platelet veya faktör V'in bağlanacağı yere bağlanarak bütün bunların fonksiyonlarını önleyebilir. Ayrıca trombin-trombomodulin kompleksi endotelial protein C reseptör varlığında protein C'yi, aktive ederek aktive protein C'ye (APC) dönüştürür. Ancak trombin oluşumu durduğu zaman protein C aktivasyon kompleksi oluşumunda durur. Protein C hemostazisin düzenlenilmesinde önemli rol oynar. Karaciğer tarafından üretilen bir serin proteaz olan protein C dolaşımda inaktif formda bulunur. Aktive olduğunda antikoagulan, antiinflamatuvar ve fibrinolitik özellikler gösterir. APC'nin antikoagulan etkinliğini birçok sistem üzerinden gösterir. Bunlardan birisi enzimatik aktivasyondan sonra öncelikle endotelial protein C reseptöründen ayrılan aktive protein C, FV ve VIII'i inhibe eder Böylelikle APC, F X'un F Xa'ya ve protrombinin trombine dönüşümünü kontrol eder. Protein S ise APC'nin bir kofaktörüdür. APC'nin

antikoagulan etkinliğini artırarak önemli rol oynar. Diğer antikoagulan özellikler ise platelet aktivasyonunun baskılanması, prokoagulan faktörlerin feedback aktivasyonunun önlenmesi ve doku faktör ekspresyonunun baskılanmasıdır. APC aynı zamanda nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu ve makrofajlardan sitokin salınımının engellenmesi gibi özellikleri nedeniyle önemli antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Ayrıca APC dolaylı olarak da trombin oluşumunu ve eşlik eden proinflamatuvar süreçleri inhibe ederek inflamasyon karşıtı etki gösterebilir. APC'nin profibrinolitik aktivitesi başlıca fibrinolizisin potent bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 konsantrasyonlarını azaltması yoluyla gerçekleşir. Sepsis süresince artmış tüketimi ve azalmış aktivasyonu nedeniyle aktive protein C seviyeleri azalır. Ayrıca endotelial protein C reseptörü ve trombomodulin ekspresyonu da azalır. Trombin-trombomodulin-endotelial protein C reseptör kompleksinin protein C ile yeterli oranda bağlanamaması sonucu, sepsiste protein C'nin aktivasyonunda da bozulma izlenir¹⁶

Antitrombin III

Antitrombin başlıca karaciğerde üretilen ve pıhtılaşma sisteminde önemli rol alan plazmada bulunan bir proteindir. Plateletler ve endotel hücreleri ile etkileşir. Antitrombin, pıhtılaşmanın yayılmasında önemli rol oynayan pıhtılaşma faktörübağlayarak fizyolojik antikoagulan olarak fonksiyon görür. Antitrombinin inhibitör etkisi heparin veya endotelial yüzey üzerinde glikosaminoglikanlar ile birleştiğinde artmaktadır. Ayrıca son yıllarda bir çok çalışmada antitrombinin antikoagulan etkisinden bağımsız olarak önemli antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir. Kritik hastalıklarda antitrombin eksikliği ile ilgili çok sayıda mekanizma ileri sürülmüştür. DİK'de antitrombin III çok sayıda pıhtılaşma faktörününe bağlandığı için tüketilir ve serum düzeylerinde azalmalar meydana gelir. Ayrıca kapiller kaçak yoluyla da kayıp olabilir. Bir başka mekanizma ise aktive nötrofilden salınan elastazların neden olduğu olan, trombinin inhibe ederek ve FXa, IXa, XIa, XIIa ve kallikreini bire birbağlayarak fizyolojik antikoagulan olarak fonksiyon görür. Antitrombinin inhibitör etkisi heparin veya endotelial yüzey üzerinde glikosaminoglikanlar ile birleştiğinde artmaktadır. Ayrıca son yıllarda bir çok çalışmada antitrombinin antikoagulan etkisinden bağımsız olarak önemli antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir. Kritik hastalıklarda antitrombin eksikliği ile ilgili çok

sayıda mekanizma ileri sürülmüştür. DİK’de antitrombin III çok sayıda pıhtılaşma faktörününe bağlandığı için tüketilir ve serum düzeylerinde azalmalar meydana gelir. Ayrıca kapiller kaçak yoluyla da kayıp olabilir. Bir başka mekanizma ise aktive nötrofilden salınan elastazların neden olduğu proteolitik inaktivasyon sonucu antitrombin eksikliği gelişmesidir¹⁶

Doku Faktör Yolu İnhibitörü

Doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) direkt olarak F Xa’yı bağlayarak ve aynı zamanda F Xa mevcudiyetinde Doku faktörü- F VIIa kompleksini inhibe ederek etki gösterir. TFPI plazmada lipoproteinlerle birlikte endotel hücrelerinde ve plateletlerde bulunabilir. TFPI’nın endotelyal depolarının bu proteinin antikoagulan ve muhtemel antiinflamatuvar etkisinde önemli bir rol oynamaktadır. Doku faktörü- F VIIa kompleksinin TFPI tarafından inhibe edilmesi sadece FXa’nın yeterli miktarda mevcudiyetinde olmaktadır¹⁶

Fibrinolitik Sistem

Fibrin birikimi ve trombus oluşumu aynı zamanda trombin ve fibrin tarafından aktive edilen fibrinolitik sistem tarafından regüle edilir. Endotel hücrelerinden salınan doku plazminojen aktivatörü trombinle etkileşir ve fibrini eritmek için plazminojeni plazmine dönüştürür. Sonuç olarak plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ise endotelden salınarak plazminin aracılık ettiği lizisi inhibe eder. APC pıhtı yıkılmasını artıran net etkisini ile plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve diğer fibrinolizis inhibitörlerinin aktivitesini azaltarak gerçekleştirir¹⁶

2.4.2.2. Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)

Sağlıklı bir dolaşım sisteminde kanın sıvı halde kalmasını ve damar bütünlüğünün bozulduğu hallerde kanamanın durmasını sağlayan kan elemanları; doğal antikoagulan sistem, fibrinolitik sistem, trombositler ve pıhtılaşma sistemidir. Bu sistemlerin dengeli işleyişi, pıhtılaşmanın sadece ihtiyaç halinde devreye girmesini ve sadece damar hasarı olan bölgeye sınırlı kalmasını sağlar.

Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemostatik dengenin bozularak pıhtılaşma sisteminin damar ağı içerisinde fibrin oluşumuna yol açacak şekilde yaygın

olarak uyarılması halidir. İnvasküler fibrin pıhtılarına bağı olarak küçük ve orta çapta damarlar tıkanabilir; organ perfüzyonu bozulabilir ve bu durum multiorgan yetmezliği tablosuna neden olabilir. Yaygın pıhtılaşma sonucunda, pıhtılaşma proteinlerinin ve trombositlerin tüketimine bağı olarak şiddetli kanama komplikasyonları da ortaya çıkabilir. DİK her zaman başka hastalıkların bir sonucudur.

Birçok klinik rahatsızlığın seyrinde gelişebilmektedir. Bu komplikasyonun ortaya çıkmasında üç temel patogenetik sürecin rol oynadığı bilinmektedir:

1. Pıhtılaşmanın fizyolojik ya da fizyolojik olmayan uyarılarla tetiklenmesi
2. Doğal antikoagulan sistemin baskılanması
3. Fibrinolitik sistemin baskılanması.¹⁶

Değişik etyolojik hallerde yaygın damar içi pıhtılaşma uyarımının ortaya çıkmasında, bu faktörlerin göreceli katkısı farklılıklar gösterir.

Günümüzde yaralanmayı takiben sağlıklı pıhtı oluşumunun, damarların iç tabakalarında ya da çevre dokuda bulunan bir hücrese reseptör olan doku faktörünün açığa çıkması ile başladığı bilinmektedir. DİK'in nedenleri arasında bulunan ağır travma, obstetrik komplikasyonlar ve neoplastik hastalıklarda sırasıyla hasarlanmış organlardan, obstetrik dokulardan ya da malign hücrelerden köken alan doku faktörünün dolaşımında pıhtılaşma reaksiyonlarını tetiklemesi söz konusudur. Öte yandan, bakteriyel endotoksinler, sepsis ve ağır travma örneklerinde plazma düzeyleri bariz olarak yükselen sitokinler, kanser hücrelerinden üretilen anormal prokoagulan moleküller ve yılan zehiri, fizyolojik olmayan pıhtılaşma tetikçileridir. Doğal antikoagulan ve fibrinolitik sistemlerin işleyişini düzenleyen en önemli organ endoteldir. Endotel, normal şartlar altında antikoagulan aktivite gösteren, hasarlandığı ya da işlevleri bozulduğunda ise pıhtılaşmayı kolaylaştıran bir organdır. Birçok doğal antikoagulan ve fibrinoliz uyarıcı molekülün üretimi ve işlev gormeleri endotel tarafından sağlanır. Bazı araştırmacılar DİK'i, mikrodolaşım sisteminin (= microvasculature) inflamatuvar ya da inflamatuvar olmayan bir hastalığı olarak değerlendirir ve mikrodolaşım sistemini kan ve onunla temas halinde olan mikrovasküler endotel hücrelerinden oluşan bir transport organı olarak tanımlar. Bunlara göre DİK, değişik nedenlerle ortaya çıkabilen bir edinsel invasküler pıhtılaşma uyarımı sendromudur.¹⁶

Mikrodolaşım sisteminin bir bozukluğundan kaynaklanabilir ya da sonucunda mikrodolaşım hasarı ile sonuçlanır ki bu hasar yeterince şiddetli olduğu zaman organ

yetmezliği gelişebilir. DİK gelişmesinde yaygın pıhtılaşma uyarımına fibrinolitik sistem ve/veya doğal antikoagulan sistem bozuklukları da sıklıkla eşlik eder. Bu bozukluklar, doğal antikoagulan ve fibrinolitik molekullerin tüketimi, sitokinler, proteazlar veya hormonların etkisiyle hasarlanan ya da işlevi bozulan mikrovasküler endotel tarafından yeterince uretilememeleri ya da hastadaki bir komorbid durumdan dolayı bu mekanizmaların iyi çalışmaması nedeniyle ortaya çıkabilir. Gebelerde, muhtemelen hormonal nedenlerden dolayı protein C-S antikoagulan sisteminde sıklıkla bozukluk olması, gebelik komplikasyonlarının DİK ile sonuclanmasına eğilim sağlayabilir. Aşağıda DİK'e neden olabilen başlıca hallerde patogeneze kısaca gozden geçirilmiştir: ¹⁶

1. Bakteriyel etkenlere bağlı olanlar başta olmak üzere şiddetli infeksiyonların seyrinde ortaya çıkan DİK'in patogenezinde, ağır inflamatuvar yanıt ve sitokinemi rol oynar. ¹⁶

Pıhtılaşma sisteminin sitokinlerin etkisi ve bakteriyel lipopolisakkaridlerin tetiklemesi ile uyarıldığı kabul edilmektedir. Sepsise bağlı DİK'te de coğu durumda olduğu gibi temel surecin doku faktoru yolu aktivasyonu olduğu hayvan endotoksinemi deneylerinde kanıtlanmıştır. Bu şekilde DİK geliştirilen hayvanlarda kontakt yol, yani intrinsek yol aktivasyonu olmadığı ve faktor VIIa'ya karşı geliştirilen antikorlar yardımıyla DİK'in engellenebildiği gosterilmişti. Normal şartlar altında pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu fibrinolitik sistem ve doğal antikoagulan proteinler tarafından dengelenir. ¹⁶

DİK surecinde erken donemlerde yuksek plazminojen aktivator inhibitörü (PAI-1) duzeylerine bağlı olarak hipofibrinolizin de olabildiği ve bunun DİK tablosunun gelişmesine katkıda bulunduğu gosterilmiştir. Takiben, yaygın pıhtılaşma aktivasyonuna bir yanıt olarak sıklıkla fibrinolitik sistem de uyarılır ki bu duruma sekonder fibrinoliz denilir. Doğal antikoagulan sistemin önemli komponentleri olan antitrombin III, protein C, S ve trombomodulin duzeyleri DİK surecinde sıklıkla duşuk bulunmakta ve bu durum pıhtılaşmanın dengelenmesini zorlaştırmaktadır. Bu duşuklukların nedeni yalnızca tüketim değildir; özellikle antitrombin III'un bir negatif akut faz proteini olarak davrandığı ve sitokinemi durumunda duzeyinin duştuğu gosterilmiştir. ¹⁶

2. şiddetli travmalar DİK'e sıklıkla neden olan olaylardır. Buradaki mekanizma, yoğun miktarda fosfolipid ve yağ yapısında doku materyalinin ve dolayısıyla doku

faktörünün dolaşıma karışmasıdır. Travma seyrinde belirgin bir akut faz cevabı da ortaya çıkmaktadır. Sitokinlerin, pıhtılaşma sistemini uyarmaları dışında antitrombin III, doku faktörü yolu inhibitörü ve protein C doğal antikoagulan sistemlerinin işleyişlerini ve fibrinolitik cevabı da bozabildikleri bilinmektedir.¹⁶

3. Malign hastalıkların seyrinde izlenen DİK'in patogeneğinde, kanser hücrelerinin eksprese ettiği doku faktörü ve ona benzer moleküller rol oynamaktadır.¹⁶

4. Obstetrik DİK'te de temel mekanizma, doku faktörünün yani tromboplastinin sistemik dolaşıma yoğun miktarlarda karışmasıdır.¹⁶

Klinik tablonun ağırlığını, pıhtılaşmanın uyarılma derecesine bağlı olarak, pıhtılaşma ürünlerinin tüketilme hızı, fibrinolizin oluşan fibrin moleküllerini parçalamadaki etkinliği ile tüketilen trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin kemik iliği ve karaciğer tarafından yerine konulma hızı belirler. Akut (veya ağır) DİK durumunda yaygın pıhtı oluşumu ve/veya pıhtılaşma maddesi tüketiminin, fibrinolitik sistem ve/veya karaciğer-kemik iliği tarafından dengelenememesi söz konusudur. Bu durumda kanamalar, trombozlar ve organ yetmezliklerinin çeşitli kombinasyonları gözlenir. Kronik DİK tanımı yerine düşük dereceli ya da dengelenmiş DİK deyimlerini kullanmak daha doğru olacaktır. Bu hastalarda pıhtılaşma, fibrinoliz ve pıhtılaşma maddesi üretimi arasındaki denge hayatı tehdit eden ağır bir klinik veya laboratuvar tablosu ortaya çıkmasına yol açacak kadar bozuk değildir. Bu hastalarda, semptomsuz bir klinik seyir ya da trombozlar ile birlikte hafif pıhtılaşma testi bozuklukları ve/veya trombositopeni saptanır. Bazı araştırmacılar aşıkaraşıkara olmayan, kontrollu-kontROLSUZ DİK deyimlerini de kullanmaktadır. Aşıkara olmayan DİK, hemostatik sistemin zorlandığını, ancak henüz dekompanse olmadığını ifade etmektedir. Kontrollu sıfatı ise mikrovasküler endotelde bir hasar söz konusu olmadığını, koagülasyon sisteminin endotelin antikoagulan işlevlerini aşacak şekilde yoğun olarak uyarılmasından dolayı DİK geliştiğini ifade etmektedir. Mikrovasküler endotelde bir hasar söz konusu olmadığından (transfüzyon reaksiyonları, ablasyo plasenta örneklerinde olduğu gibi) bu DİK epizodları gecicidir.¹⁶

ĐİK tanısı

ĐİK tanısını tek başına koyduran laboratuvar testi yoktur. Tedavide gelişmeler sağlanamamasından, tanı koyma konusundaki zorluklar da sorumlu olabilir. ĐİK için risk faktörleri olan bir hastada tromboz ve/veya kanama bulguları ve/veya multiorgan yetmezliği gelişmesi durumunda, bu komplikasyonun geliştiğinden şüphe edilmelidir. Boyle bir hastada tanı için pıhtılaşma elemanlarının eksik olduğu gösteren laboratuvar bulgularından, yani aktive parsiyel tromboplastin zamanı yüksekliği, protrombin zamanı yüksekliği ve trombositopeniden en az birisi olmalı; ayrıca bu eksikliğin (yalnızca) sentez bozukluğundan değil, tüketimden kaynaklandığına işaret eden bir laboratuvar delili olmalıdır. Bu delil, dolaşan (soluble) fibrin düzeyi ya da bir fibrin yıkım ürünü olan D-Dimer düzeyinin artmış bulunması olabilir. Bu kriterlerden ve geliştirilen ĐİK skorlama sistemlerinden de anlaşılacağı üzere, günümüzde tanı uygun klinik zeminde patolojik pıhtılaşmanın olculmesine değil, bu sağlıklı sürecin neticeleri olan pıhtılaşma faktörü ve trombosit tüketiminin ya da sentez azalmasının saptanmasına dayanmaktadır. Bu kriterler tanı için yetersiz kalabilir.¹⁶

ĐİK'in pıhtılaşma faktörü ve trombosit eksikliğine yol açmadan evvel multiorgan yetmezliğine neden olup, olumle sonuçlanması mümkün olabilir. Öte yandan bu komplikasyonun pıhtılaşma maddelerinin tüketildiği ve klinik düzeyde hemostatik komplikasyonların geliştiği dönemde saptanabilmesi geç kalınmış bir tanıdır ve bu aşamada tedavi zordur.¹⁶

Fibrinojen bir pozitif akut faz proteini olduğu için sistemik inflamatuvar yanıtın eşlik ettiği ĐİK epizodlarında artmış tüketime rağmen normal, hatta artmış saptanabilir. Periferik yaymada eritrosit fragmentasyonu saptanması, mikrovasküler pıhtıların varlığına işaret eden bir laboratuvar bulgusudur. Ancak bu bulgunun duyarlılığı muhtemelen düşüktür. ĐİK'in varlığını laboratuvar testleri ile değerlendirirken, ardışık testler istenmesi tanıyı kolaylaştırabilir. Uygun klinik zeminde pıhtılaşma maddelerinin, özellikle trombosit sayısının -normal olsa bile- azalma eğiliminde olması, duyarlılığı yüksek olan bir bulgudur. Ancak bu ağır hastalarda trombositopeni gelişmesi için birçok risk faktörünün zaten mevcut olması bu bulgunun özgüllüğünü kısıtlamaktadır.

Skorlama

- a. Trombosit sayısı ($> 100 \mu\text{L} = 0$; $< 100 \mu\text{L} = 1$; $< 50 \mu\text{L} = 2$)
- b. Fibrin ile ilişkili belirteçler (fibrin yıkım ürünleri veya dolaşan fibrin düzeyleri)*

(artış yok = 0; orta düzeyde artış = 2; şiddetli artış = 3) (Her laboratuvar orta ya da şiddetli artış değerlerini kendisi belirlemelidir)

- c. Protrombin zamanında artış (< 3 saniye = 0; 3-6 saniye = 1; > 6 saniye = 2)
- d. Fibrinojen ($> 1 \text{ g/L} = 0$; $< 1 \text{ g/L} = 1$)

Hesaplama = a + b + c + d

Skor ≥ 5 ise aşikar DİK; skorlama günlük olarak tekrarlanır. Skorun < 5 olması aşikar olmayan DİK'i düşündürebilir; ama doğrulayıcı değildir. Bir-iki gün içinde test tekrar edilmelidir¹⁶

DIK tedavisi

DİK'in tedavisi de tartışmalı bir konudur. Her DİK hastasında mutlak olarak endike olduğu kabul edilen tek tedavi yöntemi, altta yatan hastalığın kısa sürede ortadan kaldırılmasıdır. Bu bazı hastalarda, özellikle obstetrik vakalarda mümkün olabilir. Ancak diğer hastalarda çoğu kez kısa sürede mümkün olamaz. DİK tedavisinde genel bir görüş birliği olmamasının belki de en önemli nedeni çok heterojen bir rahatsızlık olmasıdır. Günümüzde heparin tedavisinin, plazma ve trombosit transfüzyonlarının yararını destekleyen kontrollü tek bir klinik çalışma yoktur. Genel yaklaşım tedaviyi hastaya göre bireyselleştirmektir. Ciddi kanamaları olan bir hastada heparin kullanılmaması ya da yalnızca profilaksi dozunda verilmesi daha uygundur. Kanama olmadıkça ya da ciddi kanama beklenmediği hallerde trombosit veya plazma replasmanı önerilmemektedir. DİK ve sepsise bağlı multiorgan yetmezliğinin patogenezi arasında ortak yollar vardır. Sepsis seyrinde gelişen multiorgan yetmezliğinde DİK'tekine benzer şekilde mikrovasküler pıhtılaşma rol oynamaktadır. Laboratuvar testleri desteklemeyebilse de sepsisteki bu bozukluklar DİK tanımı ile uyumludur. Pıhtılaşma sisteminin en önemli düzenleyici enzimi olan trombinin prokoagulan etkisi dışında, antikoagulan, antifibrinolitik ve proinflatuvar görevleri de vardır. Son yıllarda sepsis ve DİK tedavisinde pıhtılaşmayı inhibe etmeleri, muhtemelen trombin oluşumunu azaltmalarına bağlı olarak ve belki de direkt olarak antiinflatuvar etki

gostermeleri sebebiyle, doğal antikoagulan ajanların kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Doğal antikoagulan ajanlardan aktive protein C ve antitrombin ile faz III klinik çalışmalar mevcuttur¹⁶

Doku faktoru yolu inhibitörü (TFPI) ile halen erken faz çalışmalar yapılmaktadır. Sepsis ve DİK'te aktive protein C ve antitrombin Antitrombin III ağır sepsis hastalarında 28 günlük mortaliteyi azaltmamaktadır. Yalnızca, antitrombin III tedavisine heparin eklenmeyen hastalarda 90 günlük sağkalımın plasebodan daha yüksek olduğu belirlenmiştir.²⁴

Aktive protein C (drotrecogin alfa) ise organ disfonksiyonu olan sepsis hastalarının bir kısmında mortaliteyi azaltabilmektedir.^{24,25} Ayrıca, kardiyovasküler ve solunum işlev bozukluklarında plaseboya göre daha hızlı düzelme ve hematolojik organ işlev bozukluğunun gelişmesini yavaşlatma etkisi olduğu da bildirilmiştir.²⁶

Aktive protein C en çok 50 yaşın üstündeki hastalarda, birden fazla organ bozukluğu olanlarda, "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) " II skoru > 24 olanlarda ve şok tablosunda olanlarda faydalı olmaktadır. APACHE II skoru düşük olanlarda kanama riski nedeniyle yarardan çok zarara neden olma ihtimali vardır.²⁴ Nitekim, "Food and Drug Administration (FDA)" aktive protein C'nin APACHE II skoru > 24 olan ağır sepsis hastalarında kullanılmasını onaylamıştır.

İlacın faydasının belirtilen hasta grubuna mahsus olması, PROWESS çalışması yayınlandıktan sonra FDA onayı aşamasında yapılan retrospektif değerlendirmelerle ortaya konmuştur.²⁵ Bu hipotez prospektif bir çalışmayla doğrulanıncaya kadar aktive protein C'nin standart bir tedavi ajanı olarak kabul edilmemesi gerektiği ileri sürülmüştür.²⁴

Antitrombin III'un DİK'in kontrolünde yararı olabilir, ama sağkalım üstünde olumlu etkisi saptanamamıştır.²⁷ Buna karşılık, aktive protein C'nin DİK'te heparine kıyasla sağkalım avantajı sağladığı ileri sürülmüştür.²⁸

2.4.2.3. İlaç İlişkili Trombositopeni

İlaçlar periferde immun ya da non-immun olarak trombosit yıkımını uyatabilecekleri gibi kemik iliğini baskılamak yoluyla da trombositopeniye neden olabilirler. Ancak ağırlıklı olarak immun mekanizmalarla trombosit yıkımını artırarak trombositopeniye neden olurlar. Bütün ilaçların potansiyel olarak trombositopeniye

neden olabileceği kabul edilmekle beraber daha çok Kinin, Kinidin, Altın tuzları, sulfonamidler, Klorokin, Klortiazid ve Rifampisin suçlanmıştır. Son yıllarda akut koroner sendrom sonrası sık kullanılmaya başlanan trombosit GIIb-IIIa antagonistlerinin de trombosit yıkımını arttırarak trombositopeniye neden oldukları görülmüştür (Absiksimab, Eptifibatid ve Tirofiban).

Molekül ağırlıkları nedeniyle ilaçlar, taşıyıcı bir proteine bağlanmış bir hapten gibi çalışır ve taşıyıcı proteindeki yapısal değişiklikler sonucu neoantijen gelişimi ile ya da ilacın kendisi ile taşıyıcı proteinin bir kısmında oluşan antijene karşı antikor gelişimi uyarılır. Antikorlar sıklıkla ilaca özgündür ve benzer yapıları diğer ilaçlarla çapraz reaksiyon göstermez.

Tanı: Tam bir ilaç öyküsü alınmalı, klinik öykü ilacın alınmasından sonra trombositopeninin geliştiğini gösterebilmelidir. trombositopeni gelişebilmesi için ortalama süre 14 gün iken bazı ilaçlar ile birkaç saatte dahi trombositopeni gelişebilir. İlacın kesilmesi ile genelde 7-10 günde trombositopeni düzelir ama bu süre bazen 3-4 haftaya kadar uzayabilir. İlaça bağlı antikorlar tespit edilebilir ancak bu testler hızla kullanılabilir değildir. Tanı ve tedavi klinik karara bağlıdır.

Tedavi: Tedavinin temelinde suçlanan ilacın kesilmesi yatar. Ağır trombositopeni veya belirgin mukozal kanaması olanlarda 1gr. /gün Metilprednizolon, 3 gün; veya İntravenöz immunglobulin (İVİG) 1gr/kg/gün, 2 gün kullanılabilir.

2.4.2.4. Trombotik Trombositopenik Purpura

2.4.2.4.(a). Giriş ve Tanım

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyreden birden çok organ sistemini etkileyen, kısmen birbirine benzeyen akut sendromlardır.

* Klasik TTP: Nörolojik semptomlar ön plandadır, akut böbrek yetersizliği yoktur ya da minimaldir.

* HÜS: Akut böbrek yetersizliği ön plandadır.

Bazı hastalarda nöbet, koma gibi ciddi nörolojik bozukluklar ve akut böbrek yetersizliği bulguları bir arada bulunabilir, bu durum TTP-HÜS olarak adlandırılır.³⁵

II. TANI

TTP Pentadı

1. Mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA): Başlıca tanısal özellikler arasında en önemlisi mikroanjiopatik hemolitik anemidir.

MAHA, immun olmayan hemoliz (direkt Coombs testi negatif) ve çevresel kanda eritrosit fragmentasyonu ile karakterizedir. Tipik hemoliz bulguları olarak; serum indirekt bilirubin ve LDH düzeylerinde artma (doku hasarı ve hemolize bağlı) görülür. TTP-HÜS sendromlu hastaların çevresel kan yayması tetkikinde eritrositlerin ortalama % 8'inde (%1-18 arası) eritrosit fragmentasyonuna rastlanır; %1'in üzeri tanıyı düşündürmelidir.

2. Trombositopeni: Tanı sırasında trombosit sayısı ortalama 25 uL (5-120.000/uL) civarındadır.

3. Böbrek yetersizliği görülebilir.

4. Nörolojik bozukluk, konfüzyon veya ciddi başağrısı şeklinde olabileceği gibi geçici iskemik atak, nöbet ve koma şeklinde de karşımıza çıkabilir.

5. Ateş; yeni olgu serilerinde daha az bildirilmekte olup varlığında sepsis ve DİK de akla gelmelidir.

MAHA ve trombositopeni olan her olgu aksi kanıtlanana kadar TTP olarak kabul edilmeli, tedaviye derhal başlanmalıdır. Diğer tanıları dışlanana kadar tedavi için beklenmemelidir.³⁵

Tablo 1. TTP ve HÜS'de klinik bulgular³⁵

Klinik Özellikler	Klinik tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Hemolitik anemi	100	100
Trombositopeni	94	60
Nörolojik bozukluk	90	15
Ateş	50	21
Akut anürik böbrek yetersizliği	2	98

TTP ve HÜS'de tanıya yardımcı laboratuvar testleri ve bulguları Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. TTP ve HÜS’de laboratuvar bulguları (I) ³⁵

Tetkik	Bulgular
Tam kan sayımı	Anemi (genellikle normokrom normositer) Retikülositoz Lökosit sayısı normal veya artmış Trombositopeni (TTP’de şiddetli)
Çevresel kan yayması	Polikromatofilik eritrositler Fragmente eritrositler Çekirdekli eritrositler bulunabilir Lökositlerde farklılaşma normaldir (immatür granülositler görülmez)
Koagülasyon ve immunohematolojik testler	PZ : Normal aPTZ: Normal Fibrinojen : Normal Direkt Coombs testi: Negatif
Diğer laboratuvar testleri	LDH : Artmış İndirekt bilirubin: Artmış Haptogloblin: Belirgin olarak azalmış Kreatinin: artmış

ADAMTS13 aktivitesi

ADAMTS13 aktivitesi, hastalığın konjenital ve edinsel nedene bağlı patogenezinin anlamada önemlidir. Normalin % 20’sinden az olması aktivitenin azaldığını, % 10’undan az olması ise ciddi eksikliği gösterir. Tedavi öncesi tanı koymada yeri yoktur. Prognostik önemi vardır. Düşük enzim aktivitesi, trombosit sayısında gecikmiş düzelme, daha yoğun tedavi gereksinimi, daha yüksek nüks riski ve ölüm olasılığı gibi kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Refrakter olgularda konjenital TMA’ya neden olabilecek ADAMTS13 mutasyonları ve kompleman H mutasyonları taraması gündeme gelmelidir. ³⁵

Tablo 3. TTP ve HÜS’de klinik bulgular (II) ³⁵

Klinik Özellikler	Klinik tanı	
	TTP (n=66)	HÜS (n=45)
Ortalama trombosit sayısı	35x10 ⁹ /l	95x10 ⁹ /l
Ortalama kreatinin	1.8	4.1
Azalmış proteaz aktivitesi	89	13
Proteaz inhibitör varlığı	51	0

TTP’de tanı, klinik ve laboratuvar bulgulara göre tanı konur. ADAMTS13 aktivitesinin belirlenmesi tedavi kararını vermek için gerekli değildir. Ciddi

ADAMTS13 eksikliği saptanan 65 olguda; nörolojik anormallikler % 66, akut böbrek yetersizliği % 6 ve serum kreatinin artışı % 45 oranında saptanmıştır. TMA/MAHA'ya neden olan diğer hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Tablo 4).³⁵

Tablo 4. TTP ayırıcı tanısı³⁵

1. Preeklampsi/HELLP sendromu
2. Otoimmün hastalıklar
3. Sistemik infeksiyonlar
4. Sistemik maliniteler
5. Habis hipertansiyon olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir

III. TEDAVİ

Tedavi yaklaşımı, komplikasyonları ve takip parametreleri sırasıyla Tablo 5-7'de özetlenmiştir.

Tablo 5: TTP'de tedavi³⁵

Plazma değişimi 1-1.5xplazma volümü/gün
Kortikosteridler (prednizolon 1 mg/kg/gün) eklenebilir
Plazma değişimine başlanması > 12 saat gecikecekse plazma infüzyonu başlanmalıdır (20-40 mL/kg/gün)
Aspirin 80 mg/gün (Trombosit sayısı >50x10 ⁹ /l olan hastalarda)
Plazma değişimi süresi (Trombosit sayısı üst üste iki gün >150x10 ⁹ /l olana dek her gün sonra azaltılarak kesilir

Tablo 6. TTP'de tedavi ile ilişkili komplikasyonlar³⁵

Kardiyak aritmi, infarkt
Kateter ilişkili kanama / tromboz / enfeksiyon
Sitrat toksisitesi
Plazma ürünlerine bağlı alerjik reaksiyonlar

Tablo 7. TTP’de takip parametreleri³⁵

Nörolojik durum
Hemoglobin ve trombosit sayısı
Çevresel kan yaymasında fragmente eritrositler
LDH
Elektrolitler, kalsiyum
Üre, kreatinin
EKG, kalp enzimleri

A. Akut atak tedavisi

TTP’de prognoz üzerine belirgin etkisi gösterilmiş seçkin tedavi yöntemi plazma değişimidir (PD); tanı kriterlerini karşılayan tüm erişkin hastalarda PD uygulanmalıdır. Her PD için önerilen replasman dozu 1-1.5 x plazma hacmidir (40 ile 60 ml/kg). Tüm plazma ürünleri (taze donmuş plazma, plazma kriyosüpernatant, patojen inaktive plazma ürünleri) eşit etkinliktedir. PD’nin hemen yapılamadığı durumlarda plazma infüzyonu (20-40 ml/kg/gün) geçici yarar sağlayabilir.³⁵

Plazmafereze bağlı komplikasyonlar Tablo 8’de özetlenmiştir. Ürtiker ve kaşıntı hastaların 1/3-2/3’ünde görülür ve antihistaminiklerle tedavi edilebilir. Yüksek hacimli plazma değişimi metabolik alkaloz ve hipokalsemiye neden olur.³⁵

Tablo 8. Plazma değişiminin komplikasyonları⁴

Komplikasyon	Hasta, n (%)	Açıklama
Ölüm	7 (3)	Bakteriyel sepsis (n:4), kateter giriş yeri kanaması (n:3)
Kalp durması (ölümcül olmayan)	2 (1)	
Kateter giriş yeri komplikasyonları	5 (2)	
Sistemik infeksiyon	29 (12)	
Kateter tıkanıklığı	17 (7)	
Hipotansiyon	7 (3)	
Venöz tromboz	5 (2)	

Plazma değişimine yanıt

Trombosit sayısının 150.000/uL'nin üzerine çıkana, LDH normale dönene ve fokal olmayan nörolojik bulgular düzelene dek PD tedavisine devam edilmelidir. PD ile birlikte, genellikle ilk 2-3 gün içinde trombosit sayısında artış başlar ve değerler bir hafta içinde normale döner. Nörolojik düzelme klinik yanıtın ilk bulgusudur; koma ve hemiparezi gibi kritik nörolojik bulgularda düzelme görülür. LDH düzeyinde azalma daha az belirleyicidir. Anemi trombositopeniden daha sonra düzelir. En geç düzelen unsur böbrek yetersizliğidir. İlaça bağlı ya da Shiga toksin ilişkili TTP genellikle PD ile hemen düzelir ve alevlenmeler nadirdir. Etyolojisi saptanamayan hastalar PD'ye yanıt değişkendir. Trombosit sayısının iki gün st üste normal değerlerde kaldığının görülmesinden sonra PD hastanın durumuna göre kademeli olarak azaltılarak kesilir. Pek çok olguda yanıt kalıcıdır. PD ile birlikte kortikosteroid tedavisi (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise devam ettirilir ve hasta haftada iki kez 2 hafta boyunca izlenir. Bazı hastalarda plazma değişimine ara verilmesi TTP'nin yeniden alevlenmesine yol açar ve trombositopeni tekrarlar. TTP alevlenmeleri PD'nin kesilmesini takip eden ilk gün içinde olabilse de, genellikle ilk hafta, hemen daima ilk 2 hafta içinde olur.³⁵

Hastanın kötüleşmesi ve trombositopenin derinleşmesi durumunda plazma değişim kateterine bağlı sepsis mutlaka dışlanmalıdır. Kateteri çekmeden önce trombosit sayısının 1-2 hafta normal değerlerde kaldığının görülmesi önerilir. Kateter çekildikten sonra eğer PD ile birlikte steroid de başlanmışsa hızla azaltılarak kesilmesi nerilir³⁵

Kortikosteroid tedavisi

PD başlandıktan sonra, hastanın klinik durumuna ve/veya tedaviye yanıtına göre hastaya kortikosteroid tedavisi uygulanıp uygulanmayacağına karar verilmelidir. Ciddi böbrek yetersizliği olan, ilaç ya da E. coli ilişkili TTP olgularında steroid önerilmez. Kortikosteroid tedavisinin gerekliliğine karar verirken hastalığın şiddeti dikkate alınmalıdır. Bilinci açık, kliniği rahat hastada steroid (prednizolon 1 mg/kg/gün veya eşdeğeri) başlandı ise plazma değişimi boyunca uygulanmalı ve tam yanıt alına

hastalarda azaltılarak kesilmelidir. Klinik tablosu ciddi olanlarda başlangıçta yüksek dozda steroid (prednizolon 1 gram intravenöz -3 gün) uygulanabilir³⁵

Antiagregan ilaçlar

Yararları tartışmalıdır. TTP seyrini değiştirmezler. Trombosit sayısı 50.000/uLl ve üzerinde olan hastalarda tromboproflaksi için düşük doz aspirin (80-100 mg/gün) kullanılması önerilir³⁵

Trombosit transfüzyonu

Genellikle kontrendikedir. Sadece hayatı tehdit eden kanama varlığında uygulanabilir. Kateter takılması gibi girişimsel işlemler çok düşük trombosit sayılarında dahi güvenle uygulanabilir³⁵

B. Refrakter ve nüks hastalıkta tedavi

Bazı hastalarda 4-7 günlük plazma değişimine rağmen trombosit sayısı artmayabilir ya da sürekli plazma değişimine rağmen başlangıçta artan trombosit sayısı tekrar düşebilir. Bazen tabloya yeni nörolojik bozukluklar, yaşamsal organlara ait iskemi gibi yeni klinik bulgular eklenebilir. Bu durumlarda hastalığın şiddetine göre tedavi yoğunluğunu artırmak gerekebilir. Ek olarak yüksek doz prednizolon 1g/gün-3 gün süreyle verilebilir. Rituksimab 375mg/ m2/hafta- 4 hafta diğer bir seçenektir. Refrakter ya da kritik hastalığı olanlarda günde iki kez plazma değişimi (her defasında bir plazma volümü olacak şekilde) yararlı olabilir. Bu uygulama ile klinik bulgular düzelir ve trombosit sayısı artmaya başlarsa PD sıklığı yeniden günde bire düşürülebilir³⁵

Plazma değişimine dirençli olgular immunosupresif tedaviye yanıt verebilir. İmmunosupresif tedavi siklofosfamid veya vinkristin (2 mg İV/hafta 2-14 hafta) şeklinde uygulanabilir. Siklosporin tedavisi diğer tedavilere yanıt alınamayan olgularda uygulanabilecek bir diğer seçenektir. ³⁵

Splenektomi

Plazma değişimi ve immunosupresif tedaviye dirençli olgularda kalıcı remisyon sağlamak ya da nüks sıklığını azaltmak amacıyla splenektomi yapılabilir. Laparoskopik splenektomi trombosit sayısına bakılmaksızın güvenle uygulanabilen bir yöntemdir. ³⁵

İyileşme sonrası izlem

İlk ay haftalık, sonrasında ayda bir kez hemogram ve LDH kontrolü 1 yıl süre ile yapılmalıdır. Herhangi bir yakınma/belirti gelişirse kontrol zamanı beklenmeden trombosit sayısına bakılmalıdır. TTP öyküsü olan kişilerde enfeksiyon, cerrahi, aşılama ve ilaç kullanımı gibi durumlar yakın izlem gerekir. Gebelik ilişkili TTP’de sonraki gebelikler alevlenme olasılığı açısından yakından izlenmelidir³⁵.

2.4.2.5. Hemolitik Üremik Sendrom

Gasser, Coombs negatif hemolitik anemi, trombositopeni ve renal yetmezlikten oluşan tabloyu hemolitik üremik sendrom (HÜS) olarak tanımladı. Genellikle altta yatan neden ve klinik seyir olarak farklı iki şekilde görülür. Sporadik HÜS sistemik TMA’nın bir formu olup, tetikleyen bir faktör olmadan renal yetmezlikle karakterizedir. Çocuklukta % 10 oranında görülen bu forma kanlı diyare eşlik etmediğinden D (-) HÜS de denebilir. Diğer HÜS formu ise, epidemik, tipik veya çocukluk HÜS’ü olarak adlandırılmakta olup, verotoksin üreten E. Coli enfeksiyonu ile birlikte seyretmektedir. Bazı D (+) HÜS olguları sporadik ve erişkinlerde görülebilir.³⁵

Sporadik olgular birden fazla aile üyesinde görülebilen otozomal dominant veya resesif geçiş gösterebilen faktör H mutasyonu ile birlikte görülebilir. Sporadik HÜS olgularında üst solunum yolu enfeksiyonu veya halsizlik gibi özgül olmayan semptomlar olabilir. Ancak, tipik HÜS’te görülen ciddi karın ağrısı ve kanlı diyare yoktur. Nörolojik semptomlar daha nadir olup, TTP’den daha ağır seyreder. Retikülosit, LDH artışı ve MAHA vardır. Ciddi trombositopeni TTP’den daha az sıklıkta görülür. Renal tutulum TTP’den daha ağır seyirli olup % 60 olguda diyaliz tedavisi gerektirir. Belirgin sporadik HÜS, yaşlı ve ciddi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kötü prognozludur. Mortalite % 25-50 olup sağ kalan hastalarda kronik renal yetmezlik gelişir. Plazma değişimi tedavisine yanıt TTP’ye göre oldukça azdır. D (+) HÜS, 5 yaş altındaki çocuklarda en sık olmakla birlikte her yaşta görülebilir. Verotoksin üreten özellikle E. Coli O157:H7 ile gelişen bu patolojide kaynak, koyun, keçi, at, köpek ve kuşlar olup bu kaynaklardan yeterince pişmemiş et, peynir veya bulaşın olduğu sebzelerin tüketilmesi ile insanlara bulaşmaktadır. Daha sıklıkla gastroenterit, daha az oranda idrar yolu veya cilt enfeksiyonlarından sonra gelişir. Toksine maruz kaldıktan 1-9 gün sonra karın ağrısı, sulu diyare ile başlayıp, ikinci gün kanlı diyareye dönüşür.

³⁵Ateş yoktur veya hafiftir. Kolonoskopi, ödemli kolon mukozası, yer yer ülserasyon ve psödomembran görüntüsü gösterir. Kanlı diyareden 5-6 gün sonra oligüri ve böbrek yetmezliği gelişir. Eşlik eden MAHA % 75 olguda eritrosit transfüzyonu gerektirir. ³⁵

Trombositopeni sık olup trombosit sayısı ortalama 30.000/uL dir. % 25 olguda huzursuzluk, uykuya meyil, daha az sıklıkla konfüzyon, konvülziyon ve parezi şeklinde nörolojik bulgular eşlik edebilir. ³⁵

Tedavide, başlangıçta çocukların % 60'ı diyaliz ihtiyacı duyarken hastalık çoğunlukla kendi kendini sınırlar özelliktedir. Uygun destek tedavisi ile mortalite % 5'e inmiştir. Renal yetmezlik genellikle 2-3 haftada düzelirken bazen bir kaç ayı bulabilir. Olguların % 50-60'ında tam düzelme izlenir. Çocukluk D (+) HÜS'ünde plazma değişiminin bir faydası yoktur. Erişkinlerde ise plazma değişimi klinik seyri düzeltmektedir. Heparin, ürokinaz, aspirin, dipiridamol kullanımının bir yararı gösterilememiştir. ³⁵

2.4.2.6. HELLP sendromu

HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) sendromu, yüksek anne ve bebek morbidite ve mortalitesi olan, ağır preeklampsi ve eklampsinin, önlenmesi güç bir komplikasyonudur. Hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış ve trombosit sayısında azalma ile karakterize olup, klinikte ciddi bakım ve takip gerektiren bir durumdur. İlk kez 1982 yılında Weinstein tarafından gebelikte veya sonrasında görülen komplikasyonlarla ilgili olarak tanımlanmıştır. Tüm gebelikler içinde görülme sıklığı % 0,2-0,8 iken, ciddi preeklampsi olan gebeliklerde % 10 (% 2-20) oranında görülmektedir. Bu sendrom genellikle gebeliğin 3. trimestrinde, daha düşük oranda da doğumu takip eden ilk 48-72 saat içinde görülür. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık, anormal plasentasyon, immünolojik patolojiler ve annenin vasküler endotel disfonksiyonu rol oynayabilmektedir. HELLP sendromunun sebebi segmental vasospazm, endotel lezyonu ve fibrin birikimi ile oluşan mikrosirkülasyon bozukluğudur. HELLP sendromu perinatal ve maternal çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlar böbrek yetmezliği, asit, plevral efüzyon, pulmoner ödem, yaygın damar içi pıhtılaşması, uzamış yara iyileşmesi, endometrit, karaciğer hematomu, körlük ve çoklu organ yetersizliğidir. HELLP sendromu, gebelikle ilişkili akut böbrek yetmezliklerinin (ABY) en önemli nedeni olarak bildirilmektedir.

HELLP sendromu gelişen hastaların % 7,7-19,6'sında ABY geliştiği bildirilmektedir. Aynı zamanda fetal ve maternal mortalite de yüksek oranlarda seyretmektedir.³⁴

2.4.2.7. Heparin ilişkili trombositopeni (HİT)

Heparine bağlı trombositopeni (HBT) özellikle terapötik dozda ve domuz kaynakli heparin kullananlarda (% 5-15) profilaktik dozda ve sığır kaynakli heparin kullanımından daha sık görülür. Genellikle ağır trombositopeniye eşlik eden tromboz vakaların % 0,4'ünde görülür. HBT tedaviye başladıktan sonra genellikle 3-15 gün (ortanca 10 gün) arasında görülür. Ancak özellikle son 3 ay içerisinde heparin kullananlarda bu süre birkaç saat kadar kısa olabilir. Heparin tedavisi kesildikten sonra trombositopeninin düzelmesi 4-5 gün sürmektedir. Trombositopeni immünolojik kaynakli bir hastalıktır. Heparin molekülleri (4000 MW'den daha büyük) olan PF-4'e bağlanır ve HBT'ye yol açan antikorların bağlandığı kompleks oluşur.

Trombositlerin aktivasyonu sonucu oluşan trombin sonuçta trombozise yol açar. Tanı genellikle klinik olmakla birlikte ya trombosit aktivasyonunun gösterilmesi veya PF-4'e karşı oluşan antikorların saptanması ile tanının doğrulanması gerekir.

Hastalığın önlenmesinde heparin tedavisinin süresinin kısaltılması önemlidir. Uzun süreli antikoagülasyon gereken hastalarda heparin tedavisine erken oral antikoagülan eklenmesi ile heparin süresinin azaltılması önerilmektedir. Trombosit sayısının günlük izlenmesi hastaların trombozdan önce saptanmasında önemlidir. Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (veya heparinoidlerin) HBT'ye daha az yol açtığı da görülmüştür. Warfarin tedavisi trombotik atağı uyurabileceğinden dolayı trombosit sayısı 100.000/uL L üzerine çıkana kadar beklenmelidir. Halen HBT onaylanmış üç antikoagülan (lepirudin, argatroban ve danaparoid) tromboza yol açmaksızın kullanılmaktadır. Trombosit sayısı normale dönünceye kadar alternatif antikoagülan ajanlarla tedaviye devam edilmelidir³⁵

Tablo 5: Heparine Bağlı Trombositopenin Tedavisi³⁵

1. Heparin tedavisi sırasında günlük trombosit takibi yapılmalıdır
2. Akut trombositopeninin diğer sebepleri dışlanmalıdır (diğer ilaçlar, sepsis, DİK, yalancı trombositopeni)
3. Trombotik komplikasyonlar değerlendirilmelidir
4. Trombosit transfüzyonları yapılmamalıdır (tromboz riskini artırmaktadır).
5. Trombosit sayısı 100.000/uL altında ise heparin kesilmelidir
6. Trombosit sayısı normale dönünceye kadar alternatif antikoagülanlar verilebilir (eğer uzun süreli antikoagülasyon gerekiyor ise oral antikoagülan kullanılmalıdır)

Antikogölan: Doz ve takip

Lepirudin: 0,4mg /kg IV. bolus takiben 15 mg /kg/saat. aPTT normalin 1,5-2,5 kati olacak şekilde doz ayarlanır

Danaparoid (heparinoid): 2250 ünite IV. Bolus takiben 400 ünite /saat, ilk 4 saatte; 300 ünite/saat, sonraki 4 saatte uygulanır. 150-250 ünite/saat devam edilir. Antifaktör Xa aktivitesi ile takip edilir (eğer imkan varsa), antifaktör Xa aktivitesi 0,5-0,8 olacak şekilde devam edilir.

Argatroban: 2 ug /kg/dakika, aPTT normalin 1,5-3 kati olacak şekilde doz ayarlanır (100 saniyeden küçük olmayacak)

Bivalirudin: 0,2mg /kg /saat, aPTT normalin 2 kati olacak şekilde doz ayarlanır

**HBT ve DVT'li hastalarda trombosit sayısı >100.000/uL olana dek warfarin verilmez. HBT şüpheli öyküsü olan hastalarda antikoagölan tedavi gerekirse heparine bağlı antikorları (platelet aktivasyon assay veya antijen assay) negatif ise kısa dönemli heparin tedavisi (yakın ve dikkatli takip ile) uygulanabilir.³⁵*

Tablo 9. İmmün ve immün olmayan HİT Ayrımı³⁵

Değişkenler	İmmün HİT (Tip II)	İmmün olmayan HİT (Tip I)
Sıklık	%2-3	%10-30
Trombosit sayısındaki düşüş	Orta veya ağır	Hafif
Heparin başlanmasından sonra geçen süre	>5 gün (son 100 gün içinde heparin kullanmışsa daha kısa olabilir)	<5 gün
HİT antikorları	Yüksek	Yok
Tromboz riski	Var	Düşük
Tedavi	Heparin tedavisinin kesilmesi, alternatif antikoagulan verilmesi	Gözlem

2.4.2.8 İmmün Trombositopeniler

İmmün Trombositopeni;trombositlerin antikor veya immün kompleksler ile opsonize olup makrofajlar tarafından fagosit olduktan sonra dalak başta olmak üzere retiküloendotelial organlarda parçalanması sonucu meydana gelir. Primer veya sekonder olarak meydana gelebilir.

2.4.2.8. a Primer İmmün Trombositopeni (Otoimmün İdyopatik Trombositopenik Purpura-İTP)

Sebebi tam olarak bilinemeyen immün bir trombositopenidir. Akut veya kronik seyirli olabilir.

Akut İTP: Genellikle 2-6 yaş arası çocuklarda görülür. Peteşiler sıklıkla bir viral enfeksiyonu takip eden 2-3 hafta içinde aniden belirir. Trombositopeni ciddi olsa da kanama bulguları genellikle hafiftir ve hastaların % 90'ında spontan iyileşme olur. Hastalığın süresi ortalama 4-6 hafta kadar olsa da birkaç günden altı aya kadar değişiklik gösterebilir.⁵

Kronik İTP: Başlangıç yavaş seyirli olup erişkin hastalığıdır. Aylar içinde gelişen burun ve dişeti kanamaları ile kadınlarda menoraji sık karşılaşılan bulgulardır.

⁵Genelde öncesinde viral enfeksiyon öyküsü yoktur. Kadınlarda erkeklere göre üç kat kadar sık görülür. Hastalar genelde genç erişkinlerdir. Hastaların yaklaşık olarak % 70'i 40 yaşın altındaki erişkinlerdir. Haftalar ve aylar süren trombositopeni dönemlerini arada düzelmeler izler. Spontan uzun süreli remisyonlar nadir iken relapslar sıktır. ⁵

İTP tanısı, diğer trombositopeni nedenlerinin dışlanmasıyla konur. Tanı koyarken öykü, fizik muayene, tam kan sayımı ve periferik yaymadan yararlanılır. Fizik muayenede nadiren kot altında ele gelebilecek dalak dışında patolojik bulgu olmamalıdır. Lenfadenopati veya belirgin dalak büyüklüğü altta yatan başka bir hastalığı düşündürmelidir. Periferik yayma ile trombositopeni doğrulanmalıdır, başka bir patolojiyi düşündürecek bulgular olmamalıdır. Periferik yaymada trombositler normalden hafif büyük olabilir. ⁵

Trombosit glikoproteinlerine (Gp IIb-IIIa, Gp Ib-IX/V) özgü antikorları saptamaya yönelik testler yüksek özgüllük değerlerine karşı düşük duyarlılıklarından dolayı rutin kullanıma geçememiştir (testlerin negatif olması İTP'yi dışlamaz). Kemik iliği incelenmesi yaşlı veya splenektomi planlanan hastalarda düşünülmelidir. Başka hematolojik hastalık bulgusu olmayan genç hastalarda kemik iliği incelemesine genellikle gerek yoktur. ⁵

İTP'de tedavi kararı trombosit sayısından ziyade kanama bulgularına dayandırılmalıdır. Genel uygulamada trombosit sayısından ilişkisiz olarak kanama bulgusu olanlar ile kanama olsun ya da olmasın trombosit sayısı 30.000/uL nin altında olanlar tedaviye alınmaktadırlar. Tedavi seçenekleri şunlardır:

Kortikosteroidler: İTP'de standart başlangıç tedavisidir. 3 gün boyunca 1 gram ve ardından 1-2 mg/kg/gün olarak başlanır. 3-4 hafta sonra doz azaltılarak yavaşça kesilmelidir. Trombosit sayısı genelde ilk hafta yükselmeye başlar ve 2-4 hafta sonra maksimum düzeye ulaşır. Hastaların yaklaşık %65-85'inde steroid tedavisine yanıt alınır. ⁵

İntravenöz İmmunglobülin (İVİG): Etki mekanizması muhtemelen trombositlerin retiküloendotelial sistemde yıkılması yoluyla. 2-3 gün boyunca günde 0,5-1 gram/kg olarak başlanır. İhtiyaca göre 10-21 günde bir tekrarlanır. Trombosit sayısını genelde 2-4 gün içerisinde arttırdığından tedaviye hızlı yanıt alınması gereken hastalarda tercih edilmelidir. ⁵

Splenektomi: Hastaların yaklaşık %65'inde tam %15'inde kısmi yanıt alınır ancak; hastaların %15'inde ilk birkaç ay içinde -nadiren yıllar sonra- nüks gelişir.⁵

Anti-RH0 (D) antikoru, Vinkristin, Siklofosfamid, Danazol ve diğer sitotoksik ajanlar refrakter hastalarda veya splenektomi sonrası nüks gelişenlerde denenebilir.⁵

Kural olarak hayatı tehdit eden ciddi kanamalar dışında trombosit transfüzyonundan kaçınılmalıdır.⁵

2.4.2.8.(b) Sekonder immün trombositopeni

Belii başlı sekonder immün trombositopeni nedenleri şunlardır;

Enfeksiyonlar: Bir çok enfeksiyon hastalığı sekonder immün trombositopeniye neden olabilir. Bunların arasında en sık; Epstein Barr virusu (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Humon immunodeficiency virus (HIV), bakteriler, mikoplasma, riketsia, mikobakter ve protozoalar sayılabilir.⁵

İlaçlar: Pek çok ilaç immün trombositopeni ile ilişkili bulunmuştur. En sık bildirilenler; heparin, kinin, kinidin, altın türevleri, trimetoprim-sulfometaksazol ve rifampindir. Penisilin ve Sefalasporin gibi antibiyotikler, H2 reseptör blokerleri, frosimid, valproik asit, karbamazepin, tiyazid grubu diüretikler, abciximab da trombositopeniye neden olabilir.⁵

Lenfoproliferatif hastalıklar: Kronik Lenfoproliferatif Lösemi (KLL) ve nadiren diğer Lenfoproliferatif hastalıklar immün trombositopeniye neden olabilir.⁵

Otoimmün hastalıklar: Başta Sistemik Lupus Eritematosus olmak üzere otoimmün hastalıkların zemininde immün trombositopeni gözlenebilir. Hatta Lupusda tanıdan yıllar önce başlangıç bulgusu olarak gözlenebilir.⁵

Post-transfüzyonel Purpura: Transfüzyondan 3-14 gün sonra gelişen ciddi trombositopeni ile karakterize bir immün trombositopeni çeşididir. En sık multipar kadınlarda olmak üzere daha önce transfüzyon yapılmış her bireyde görülebilir. Bu durum PLA-1 (HPA 1) trombosit antijeni olmayan kişiye PLA-1 içeren kan ürünlerinin transfüzyonu sonrasında anti PLA-1 antikorunun gelişmesiyle ortaya çıkar. Hastanın PLA-1 antijeni içermeyen trombositlerinin neden yıkıldığı anlaşılamamıştır. Trombositopeni genelde 2 hafta ile 2 ay arasında sürer. Sıklıkla başvuru tedavi yöntemi İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)'dir. Plazma değişimi gerekebilir. PLA-1 negatif trombositler kullanılsa bile trombosit transfüzyonu yararsızdır.⁵

2.4.2.9 Hipersplenizm

Splenomegaliye neden olan durumlarda trombositopeni, trombositlerin büyümüş dalakta destruksiyonu ve sekestrasyonu sonucunda meydana gelir. Trombositopeniye genellikle lökopeni ve anemi de eşlik eder. Kemik iliğinde çok sayıda megakaryosit görülür. Hipersplenizm nedeni ne olursa olsun splenomegali bulunan hastalarda oluşur. Trombositopeni, hipersplenizm veya azalmış trombopoietin üretimine bağlı olarak evresine bağlı olmak üzere sirotik hastaların %15-70'inde tanımlanmıştır.³⁶

Hipersplenizm tanısı koymak için gerekli kriterler:

- Anemi, trombositopeni, lökopeni veya kombinasyonları
- Kompensatuar kemik iliği hiperplazisi
- Splenomegali
- Splenektomi ile bulguların düzelmesi
- Trombosit sayısı nadiren 50.000/uL'nin altında olup hafif veya orta derecededir. Majör cerrahi girişimler dışında artmış kanama riskiyle ilişkisi yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Temmuz 2011 ve Temmuz 2012 tarihleri arasında (13 ay boyunca) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ç.Ü.T.F.) Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatmakta olan trombositopenili hastalar alınmıştır. Trombositopeni için trombosit sayısının alt sınırı 150.000/uL olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda ya yoğun bakım ünitesine kabul sırasında trombositopeni mevcuttu ya da yoğun bakım takipleri sırasında trombositopeni gelişmişti. Trombositopenisi saptanan her hastanın periferik kan yayması incelendi. Periferik Yayma boyası olarak Wright-Giemsa boyası kullanıldı.

Her hastanın geliş ve son bakılan trombosit, beyaz küre, hemoglobin, İNR, aPTT değerleri, trombosit sayısının düştüğü en düşük seviye, tüketim koagülapatisi şüphesi uyandıran hastaların D-Dimer ve Fibrinojen değerleri ile hastaların yatış sırasında hesaplanan APACHE II (Akut Physiology and Chronic Health Evaluation) skoru kaydedildi.

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) ” skorlaması yoğun bakım üniteleri (YBÜ)’nde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. YBÜ’lerde 1985 yılından beri APACHE sisteminin bir versiyonu olan APACHE II kullanılmaktadır. APACHE II için aşağıdaki fizyolojik değişkenlerin yoğun bakımdaki ilk 24 saate ait en kötü değerleri kullanılır. APACHE II skoru hesaplanırken kullanılan parametreler şunlardır: Yaş, ateş, solunum sayısı, kalp hızı, ortalama arteriyel kan basıncı, glaskow koma skalası, serum kreatinin değeri, hemotokrit, beyaz küre sayısı, arteriyel kan pH’si, sodyum, potasyum ve alveolo-arteriyel basınç gradiyenti. Hesaplama yapılırken kronik organ yetmezliğinin varlığı, immunsupresyon durumu, acil veya elektif cerrahi operasyon durumu ve akut böbrek yetmezliğinin olup olmasına göre bir skor belirlenir ve bu değere göre hastanın beklenen mortalitesi tahmin edilmeye çalışılır. Teorik olarak en yüksek skor 71 olmakla beraber nadiren 50 puanı geçer.

Hastaların yaş ve cinsiyeti, yoğun bakıma yatış nedenleri, varsa altta yatan kronik hastalıkları, yoğun bakıma kabul esnasında trombositopenik olup olmadıkları, trombositopeninin nedeni ve taburcu veya servislere devir olanların yoğun bakımda yatış

süreleri kaydedildi. Trombositopeni nedeni araştırılırken; ayrıntılı anamnez alınarak, detaylı fizik muayene yapıldı. Tam kan sayımı, periferik kan yayması, koagülasyon parametreleri, fibrinojen, D-Dimer, üre ve kreatinin, kan elektrolitleri, karaciğer enzimleri ve bilirubinler, hepatit markerları, şüpheli hastalardan otoimmün markerlar ve kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi incelendi. Bu bağlamda 95 hastanın kemik iliği biyopsisi, 119 hastanın ise kemik iliği aspirasyonu incelendi (Çalışma esnasında ya da yoğun bakıma kabulünden önce yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri). Mevcut klinik durumu işleme elverişli olmayanlara, işlem planlanırken exitus olanlara, ilaç veya heparin ilişkili trombositopeni düşünülüp şüpheli ajan kesildikten sonra trombositopenisi düzelenlere ve pseudotrombositopeni düşünülenlere kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi yapılmadı.

Alınan hastalar trombosit sayılarına göre beş gruba ayrıldı.

1-Trombosit sayısı 100-149.000/uL arasında olanlar

2-Trombosit sayısı milimetreküpte 50-99.000/uL arasında olanlar

3-Trombosit sayısı milimetreküpte 20-49.000/uL arasında olanlar

4-Trombosit sayısı milimetreküpte 10-19.000/uL arasında olanlar

5-Trombosit sayısı milimetreküpte 10.000/uL'nin altında olanlar

Yine hastalar APACHE II skorlarına göre dört gruba ayrıldı;

Trombosit sayısı milimetreküpte 50.000/uL'in altında olanlar Ciddi Trombositopeni olarak tanımlandı.

APACHE II skoru:

10'un altında olanlar

10 ile 24 arasında olanlar

25-34 arasında olanlar

35 ve üstü olanlar

İstatistiksel Method

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, değişken sayısına göre

normal dağılım gösteren parametrelerde Student T test ya da Tek yönlü Varyans Analizi kullanıldı, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi yada Kruscal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyon için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Mortalite için risk faktörleri Logistik Regresyon analizi ile belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışma döneminde Dahiliye Yoğun bakım Ünitesinde toplam 548 hasta takip edilmiş olup bu hastaların 325'i erkek (%59), 223'ü kadın (%41) idi. 165 hastada trombositopeni gözlemlendi (%30,1). Trombositopeni gözlenen hastaların 61'i (%37'si) kadın, 104'ü (%63'ü) erkekti. Ortalama yaş $57,2 \pm 16,4$ (min:18, max:91) idi.

Takip edilen hastaların 134'ünün (%81,2) yoğun bakıma kabulü sırasında trombositopenisi varken; 31'inde (%18,8) yoğun bakım takipleri sırasında trombositopeni gelişti.

Takip edilen 66 hastanın (%40) önceden bilinen altta yatan malignitesi mevcuttu. 99 hastanın (%60) bilinen malignitesi yoktu.

Yoğun Bakıma kabulün ilk günü hesaplanan ortalama APACHE II skoru 22 idi (min:10, max:42).

20 hastanın (%12,1) APACHE II skoru skoru 10-14,

49 hastanın (%29,7) APACHE II skoru 15-19,

58 hastanın (%35,2) APACHE II skoru skoru 20-24,

26 hastanın (%15,8) APACHE II skoru 25-34 ve

12 hastanın (%7,3) APACHE II skoru 35 ve üstündeydi.

Hastaların takipleri sırasında gözlenen en düşük trombosit sayısına göre gruplandırılma yapıldığında;

14 hastanın (%8,5) trombosit sayısı 10.000/uL'nin altında

30 hastanın (%18,2) trombosit sayısı 10-19.000/uL arasında

62 hastanın (%37,6) trombosit sayısı 20-49.000/uL arasında

46 hastanın (%27,9) trombosit sayısı 50-99.000/uL arasında

13 hastanın (%7,9) trombosit sayısı 100-149.000/uL arasındaydı

Tablo 10. Hasta özellikleri

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	61	37,0
Erkek	104	63,0
Sonuç		
Exitus olanlar	115	69,7
Yaşayanlar	50	30,3
Yatış Öncesi trombosit düşüklüğü		
Yok	31	18,8
Var	134	81,2
Malignite		
Yok	99	60,0
Var	66	40,0
Ölçülen en düşük trombosit sayısı		
<10.000/uL	14	8,5
10-19.000/uL	30	18,2
20-49.000/uL	62	37,6
50-99.000/uL	46	27,9
100-149.000/uL	13	7,9
APACHE II skoru		
10-14	20	12,1
15-19	49	29,7
20-24	58	35,2
25-34	26	15,8
>34	12	7,3

Çalışmaya alınan hastaların trombositopeni nedenleri incelendiğinde;

25 hastanın (%15) öncesinden bilinen hematolojik malignensisine bağlı trombositopenisi mevcuttu (Akut lösemiler, kronik lösemiler, Myelodisplastik Sendrom, Myelofibröz, Hodgking Lenfoma, Non-Hodgking Lenfoma, Multiple Myeloma)

13 hastanın (%7,9) Sitotoksik Kemoterapiye bağlı trombositopenisi mevcuttu.

4 hastanın (%2,4) Pseudotrombositopenisi

30 hastanın (%18) Sepsis'e bağlı trombositopenisi

18 hastanın (%10,9) DİK'e bağlı trombositopenisi

16 hastanın (%9,7) İlaç İlgili Trombositopenisi mevcuttu. Bu hastalarda trombositopeni nedeni olarak değerlendirilen ilaçlar şunlardı:

5 hastada Linezolid

1 hastada Siklofosfamid

1 hastada Daptomisin

1hastada Levofloksasin

1 hastada Çatapat (fosfor)

1 hastada Meropenem

1 hastada Gansiklovir

1 hastada Piperasin Tazobaktam

1 hastada Lenalidomid

1 hastada Netilmisin suçlandı.

1 hasta Gansiklovir, Amfoterisin-B, Levofloksasin tedavisi alıyordu; ancak mevcut klinik durumundan dolayı ilaçlar kesilemedi ve etyolojik ajan ortaya konulamadı.

1 hasta Linezolid, Tygesiclin, Meropenem ve Amfoterisin-B tedavisi alıyordu; ancak mevcut klinik durumundan dolayı ilaçlar kesilemedi ve etyolojik ajan ortaya konulamadı.

15 hastanın (%9,1) Hipersplenizm'e bağlı trombositopenisi 7 hastanın (%4,2) İmmuntrombositopenisi mevcuttu (Primer veya sekonder immuntrombositopeni. Bu hastalarda immuntrombositopeni nedeni olarak; 2 hastada İTP, 2 hastada KLL, 1 hastada SLE, 1 hastada Hodgkin lenfoma 1 hastada Non-Hodgkin lenfoma düşünüldü.)

6 hastanın (%3,6) Kemik iliğine solid tümör metastazına bağlı olarak trombositopenisi mevcuttu.

5 hasta (%3,0) ise Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) olarak değerlendirildi.

4 hastanın (%2,4) Heparin ilişkili Trombositopeni (HİT)'si mevcuttu.

9 hastanın (%5,5) trombositopeni nedeni belirlenemedi.

Tablo 11. Yoğun bakımda trombositopeni nedenleri

	n	%
TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ		
Sepsis	30	18
Hematolojik malignansiler	25	15
DİK	18	10,9
İlaç ilişkili	16	9,7
Hipersplenizm	15	9,1
Kemoterapi toksisitesi	13	7,9
İmmuntrombositopeniler	7	4,2
Solid tümör metastazı	6	3,6
TTP	5	3,0
HİT	4	2,4
Hipersplenizm+sepsis	2	1,2
Amiloidoz kemik iliği tutulumu	2	1,2
Megaloblastik anemi	1	0,6
HÜS	1	0,6
HELLP	1	0,6
Kemik iliği nekrozu	1	0,6
Leptospiroz	1	0,6
GVHD	1	0,6
Myelom infiltrasyonu+DİK	1	0,6
Aplastik anemi	1	0,6
PNH	1	0,6
Pseudotrombositopeni	4	2,4
Etyolojisi bilinmeyen	9	5,5

Çalışmaya alınan hastaların yatış sırasındaki ortalama trombosit sayısı 67.000/ uL (min:5.000, max:846.000/ uL), en son ölçülen trombosit sayısının ortalaması 46.000/ uL (min:4.000, max:560.000/ uL) ve ulaşılan en düşük trombosit sayısının ortalaması 37.000/ uL (min:4.000, max:163.000/ uL) idi. İncelenen hastalarda takip sırasında trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi (p=0,0001).

Hastaların yatış sırasındaki beyaz küre sayısının ortalaması 8.000/ uL (min: <1.000, max: 510.000/uL) iken son ölçülen beyaz küre sayısının ortalaması 7.000/ uL (min: <1.000 max:43.000/ uL) olup trombositopenik olan yoğun bakım hastalarında zaman içinde beyaz küre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı (p=0,030).

Çalışmada hastaların yoğun bakıma kabulü sırasındaki aPTT değerlerinin ortalaması 33 sn (min:14 sn, max:141 sn) iken son bakılan aPTT değerlerinin ortalaması 37 sn (min:17, sn max:148 sn) idi. Çalışmaya alınan hastaların aPTT değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (p=0.0001).

İncelenen hastaların İNR ve Hemoglobin değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi

Tablo 12. Trombosit, Beyaz Küre, Hemoglobin, İNR ve aPTT'nin yatış sırasındaki ve son ölçülen değerlerinin karşılaştırılması

	Ort±SS	Med (Min-Max)	
Yaş	57,2±16,4	59 (18-91)	
APACHE II	22,0±6,1	22 (10-42)	
Plt geliş	99,6±120,8	67 (5-846)	0,0001
Plt son	61,1±68,7	46 (4-560)	
Plt en düşük	45,4±33,3	37 (4-163)	
Wbc geliş	15,1±41,4	8 (0-510)	0,030
Wbc son	10,0±9,3	7 (0-41)	
Hgb geliş	9,4±2,1	9 (5-17)	0,360
Hgb Son	9,3±1,8	9 (5-14)	
Inr geliş	1,6±0,7	1,4 (0,9-7)	0,332
Inr son	1,8±1,6	1,4 (0,9-17)	
Aptt geliş	38,1±19,4	33 (14-141)	0,0001
Aptt son	47,4±29,2	37 (12-148)	

Çalışma süresince Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde 548 hasta takip edilmiş olup; bu hastaların 288'i (%52,5) exitus olmuştur. 260 hasta (%47,5) ise servislere devredilmiş ya da taburcu olmuştur. Çalışmamızda 165 trombositopenik hastanın 115'i (%69,7), trombositopenik olmayan 383 hastanın 173'ü (%45,1) exitus olmuştur. Buna göre trombositopenisi olan hastalarda mortalite anlamlı olarak daha fazladır (p=0,020). Yine çalışma süresince servislere devredilen ya da taburcu edilen bütün hastaların ortalama yatış süresi 5,9±1,3 gün iken, trombositopenisi olanların ortalama yatış süresi 6,1±3,7 olarak ölçülmüş olup; trombositopenik yoğun bakım hastalarında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,064)

Tablo 13. Yoğun bakım mortalitesinin ve trombositopenik hastaların mortalitesinin karşılaştırılması

	Trombositopenik Olanların Mortalitesi	Yoğun Bakımın Genel Mortalitesi	P
n (%) /N	115 (%69,7) /165	288 (%52,5) /548	0,020

Tablo 14. Trombositopenik ve non trombositopenik hastaların mortalitesinin karşılaştırılması

	Trombositopenik Olanların Mortalitesi	Trombositopenisi olmayanların mortalitesi	P
n (%) /N	115 (%69,7) /165	173 (%45,1) /383	0,048

Tablo 15. Devir edilen ya da taburcu edilen hastaların ortalama yatış günlerinin karşılaştırılması

	n	Ortalama Yatış Günü	N	Yoğun Bakımın Genel Ortalama Yatış Günü	P
Ort±SS	50	6,1±3,7	548	5.9±1,3	0,064

Altta yatan malign hastalığı olan 66 hasta (%40) ile malignitesi olmayan 99 hasta (%60) karşılaştırıldığı zaman kabul esnasındaki trombosit değerleri, koagülasyon parametreleri, hemoglobin ve beyaz küre değerleri arasında anlamlı fark yokken, malignitesi olanların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 26.000/ uL (min:5.000, max:123.000/uL) iken malignitesi olmayanların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 41.000/ uL (min:4.000, max:163.000/ uL) idi. Buna göre malignitesi olan hastaların saptanan en düşük trombosit değerleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. (p=0,005) Malignitesi olmayan hastaların son ölçülen trombosit sayılarının ortalaması 55.000/ uL (min:4.000, max:560.000/ uL) iken malignitesi olan hastaların son ölçülen trombosit sayılarının ortalaması 34.000/ uL (min:5.000, max:129.000/ uL) olup altta yatan malign hastalığı olanlarda son ölçülen trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür (p=0,002)

Malign hastalığı bulunmayanların ortalama APACHE II skoru 20 iken (min:12,max:40) malign hastalığı olanların ortalama APACHE II skoru 22 idi

(min:10,max:42). Malignitesi olan hastaların ortalama APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,026)

Tablo 16. Malignitesi olan ve olmayanların karşılaştırılması

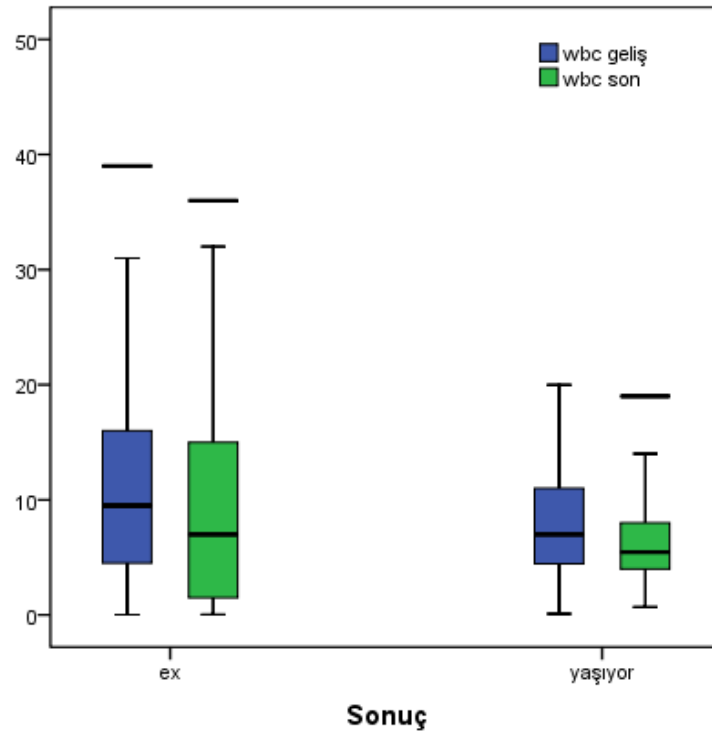
	Malignite				
	Yok (n=99)		Var (n=66)		
		Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	p
Yaş	58,5±17,2	60 (20-91)	55,2±15,0	57,5 (18-84)	0,136
Plt Giriş	109,8±132,6	76 (6-846)	84,2±99,6	52,5 (5-601)	0,114
Plt Çıkış	73,1±83,2	55 (4-560)	43,1±29,9	34,5 (5-129)	0,002
Plt en düşük	51,1±34,9	41 (4-163)	36,8±29,0	26 (5-123)	0,005
Wbc Geliş	10,9±7,8	9 (0-37)	21,3±64,5	8 (0-510)	0,469
Wbc Son	9,9±8,2	8 (0-41)	10,2±10,7	6 (0-37)	0,286
Hgb Geliş	9,5±2,1	10 (5-17)	9,3±2,1	9 (5-14)	0,409
Hgb Son	9,4±1,6	9 (5-14)	9,1±1,9	9 (5-14)	0,155
Inr Geliş	1,6±0,7	1,4 (0,9-7)	1,5±0,5	1,4 (0,9-3,4)	0,967
Inr Son	1,7±1,0	1,3 (0,9-8,2)	1,9±2,1	1,4 (0,9-17)	0,518
Aptt geliş	37,3±17,1	34 (17-104)	39,3±22,7	32 (14-141)	0,993
Aptt son	49,9±32,1	38 (17-148)	43,7±23,8	36 (12-135)	0,446
APACHE II	21,3±6,4	20 (12-40)	22,9±5,5	22,5 (10-42)	0,026

Çalışmamızda yatış esnasındaki trombosit, beyaz küre, hemoglobin, İNR ve aPTT değerlerinin mortalite üzerinde etkili olmadığı saptandı. Bunun yanında exitus olan hastaların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 30.000/uL (min:5, max:563) iken exitus olmayanların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 57.500/uL (min:4.000, max:138.000/ uL) idi. Buna göre exitus olanların saptanan en düşük trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,001). Ayrıca exitus olanların bakılan son trombosit değerlerinin ortalaması 37.000/ uL (min:4, max: 533) iken, exitus olmayanların bakılan son trombosit değerlerinin ortalaması 70.000/uL (min: 4, max: 563.000/uL) olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. (p=0,0001). Yine exitus olanların bakılan son İNR düzeyinin ortalaması 1,4 (min:0,9, max:8,8) iken exitus olmayanların son bakılan ortalama İNR düzeyleri 1,3 (min:0,9, max:17) idi. Yani exitus olanların son bakılan İNR değerleri anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.040). Exitus olanların son bakılan aPTT düzeylerinin ortalaması 42 sn. (min: 12, max: 148) iken exitus olmayanların son bakılan aPTT düzeylerinin ortalaması 32 sn. (min:19, max:81) olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Exitus

olanların ortalama APACHE II skoru 24 (min:13, max:42), exitus olmayanların ortalama APACHE II skoru 18 (min:10, max:30) idi. Exitus olanlarda APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. (p=0,0001)

Tablo 17. Trombosit, beyaz küre, hemoglobin, APACHE II skoru, koagülasyon parametreleri ve yaşın mortalite ile olan ilişkisi

	Sonuç				
	Exitus olanlar (n=115)		Exitus olmayanlar (n=50)		
	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	P
Yaş	58,1±15,8	59 (19-91)	55,1±17,7	59 (18-90)	0,418
Plt geliş	112,6±139,9	67 (5-846)	69,5±44,1	63,5 (6-203)	0,301
Plt son	50,3±57,6	37 (4-533)	85,9±84,5	70 (4-560)	0,0001
Plt en düşük	40,1±31,6	30 (5-163)	57,5±34,5	57,5 (4-138)	0,001
Wbc geliş	17,1±49,1	10 (0-510)	10,6±9,5	7,75 (0-43)	0,436
Wbc son	10,7±10,2	8 (0-41)	8,5±6,6	7 (0,7-30)	0,636
Hgb geliş	9,4±2,0	9 (5-14)	9,5±2,3	10 (5-17)	0,752
Hgb son	9,2±1,9	9 (5-14)	9,4±1,4	9 (7-14)	0,399
İNR geliş	1,6±0,8	1,4 (0,9-7)	1,5±0,4	1,3 (0,9-3)	0,576
İNR son	1,8±1,2	1,4 (0,9-8,8)	1,7±2,2	1,3 (0,9-17)	0,040
aPTT geliş	39,3±20,6	32 (14-141)	35,5±16,3	33 (19-104)	0,377
aPTT son	52,5±32,8	42 (12-148)	35,6±12,3	32 (19-81)	0,001
APACHE II	23,6±6,0	24 (13-42)	18,2±4,3	18 (10-30)	0,0001



Şekil 9. Başlangıç ve son WBC değerleri ile mortalite ilişkisi

Başlangıçta trombositopenisi olmayan 31 hastanın 27'i exitus olmuş olup başlangıçta trombositopenisi olmayıp yoğun bakım takiplerinde trombositopeni gelişen hastaların mortalitesi %87,09 idi. Aynı süre içinde Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinin genel mortalitesi %52,5 iken, non-trombositopenik hastaların mortalitesi %45,1 (173/383 hasta) çalışmamıza alınan trombositopenik hastaların mortalitesi %69,7 idi. Buna göre başlangıçta trombositopenisi olmayıp sonradan trombositopeni gelişen hastaların mortalitesi diğer hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,001$)

Çalışmamızda başlangıçta trombositopenisi olmayan hastalar ile yoğun bakım ünitesine trombositopenik olarak yatanlar karşılaştırıldığında aralarında yaş, İNR, aPTT, APACHE II skoru ve son bakılan hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Başlangıçta trombositopenisi olmayanların geliş beyaz kürelerinin ortalaması 13.000/uL (min:5.000, max: 35.000/ uL) iken başlangıçta trombositopenisi olanların geliş beyaz kürelerinin ortalaması 7.000/ uL (min:<1.000, max:510.000/uL) olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,0001$) Başlangıçta trombositopenisi olmayanların son bakılan beyaz küre lerin ortalaması 12.000/ uL (min:<1.000, max:27.000/ uL) iken, başlangıçta trombositopenik olanların son bakılan beyaz kürelerinin ortalaması

6,100/uL (min:<1.000, max:41.000/ uL) olup anlamlı derecede daha düşüktü. (p=0,002). Başlangıçta trombositopenisi olmayanların geliş hemoglobin değerlerinin ortalaması 11 gr/dl (min:6, max:14) iken, başlangıçta trombositopenisi olanların geliş hemoglobin değerlerinin ortlaması 9 gr /dl (min:5,max:17) olup anlamlı derecede daha daha düşüktü (p=0,0001)

Tablo 18. Yoğun Bakım Ünitesine kabul sırasında trombositopeni olup olmamasına göre İNR, aPTT, hemoglobin, beyaz küre, APACHE II ve yaşın karşılaştırılması

	Yatış Öncesi Plt Düşüklüğü				
	Yok (n. =31)		Var (n=134)		
	Ort±SS	Med (Min-Max)	Ort±SS	Med (Min-Max)	P
Yaş	60,9±13,0	62 (23-81)	56,3±17,0	59 (18-91)	0,198
Wbc geliş	16,0±7,4	13 (5-35)	14,9±45,8	7 (0-510)	0,0001
Wbc son	12,8±7,0	12 (0,1-27)	9,4±9,6	6,1 (0-41)	0,002
Hgb geliş	10,6±1,9	11 (6-14)	9,2±2,1	9 (5-17)	0,0001
Hgb son	9,5±1,9	10 (6-14)	9,2±1,8	9 (5-14)	0,284
İNR geliş	1,5±0,4	1,4 (0,9-2,3)	1,6±0,7	1,35 (0,97) -	0,878
İNR son	1,8±1,4	1,5 (0,9-8,8)	1,7±1,6	1,3 (0,9-17)	0,479
aPTT geliş	37,7±17,1	31 (20-98)	38,2±20,0	33 (14-141)	0,942
aPTT son	54,3±33,7	39 (22-135)	45,8±27,9	36 (12-148)	0,199
APACHE II	23,3±6,0	24 (13-38)	21,7±6,1	21,5 (10-42)	0,176

Çalışmamızda takip ettiğimiz hastalarda cinsiyetin; hastaların mortalitesi, yatış öncesi trombositopenik olup olmamaları ve altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ile ilişkili olmadığı saptandı.

Tablo 19. Cinsiyetin; hastaların mortalitesi, yatış öncesi trombositopenik olup olmamaları ve altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ile ilişkisi

	Cinsiyet		P
	Kadın	Erkek	
Sonuç			
Exitus	44 (38,3)	71 (61,7)	0,726
Yaşıyor	17 (34,0)	33 (66,0)	
Yatış Öncesi Plt Düşüklüğü			
Yok	12 (38,7)	19 (61,3)	0,489
Var	49 (36,6)	85 (63,4)	
Malignite			
Yok	41 (41,4)	58 (58,6)	0,099
Var	20 (30,3)	46 (69,7)	

Tablo 20. (Spearman korelasyon tablosu): yaş, cinsiyet, saptanan en düşük trombosit düzeyi, APACHE II skoru, yatış süresi, son beyaz küre sayısı, son hemoglobin değeri, son İNR ve aPTT değerlerinin korelasyonu

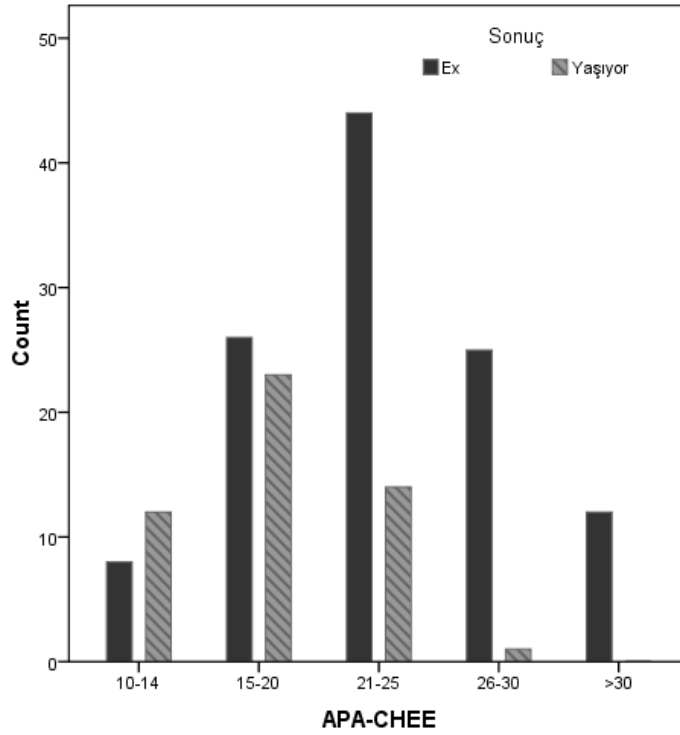
		Cinsiyet	En düşük plt düzeyi	APACHE II	Yatış Süresi	Wbc Son	Hgb Son	İNR Son	Aptt Son
Yaş	r	-,01	,09	,21**	,12	,01	,16*	-,06	,03
	p	,991	,221	,008	,403	,992	,036	,427	,728
Cinsiyet	r		-,03	-,04	-,19	,031	,02	,05	,01
	p		,654	,600	,177	,692	,784	,518	,921
En düşük plt düzeyi	r			-,09	,18	,27**	,27**	-,01	,02
	p			,240	,208	,001	,000	,956	,804
APACHE II	r				,03	-,04	-,05	,09	,15*
	p				,812	,622	,483	,230	,048
Yatış Süresi	r					,01	,16	-,07	,05
	p					,941	,272	,611	,720
Wbc Son	r						,13	,09	,11
	p						,101	,255	,152
Hgb Son	r							-,05	,01
	p							,486	,970
İNR Son	r								,55**
	p								,000

Tabloya göre hasta yaşı arttıkça APACHE II skoru ve son bakılan hemoglobin değeri artmakta, trombositopeni derinleştikçe son bakılan beyaz küre ve hemoglobin düzeyi artmakta, APACHE II skoru yüksek olan hastaların son bakılan aPTT değerleri daha yüksek ve son bakılan İNR düzeyi yüksek hastaların yine son bakılan aPTT değerleri de yüksek olmakta.

Hastaların ilk 24 saatte hesaplanan APACHE II skoru ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; APACHE II skoru 10-24 arasında olan 127 hastanın 78'inin (%61,4), APACHE II skoru 25-34 arasında olan 26 hastanın 25'inin (%96,2) ve APACHE II skoru 35 ve üstü olan 12 hastanın tümünün (%100) exitus olduğu gözlemlendi. Buna göre çalışmamızda incelenen hastaların APACHE II skoru arttıkça mortalitelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı saptandı. (p=0,0001)

Tablo 21. APACHE II skoru mortalite ilişkisi

	APACHE II skoru					p
	10-14	15-20	21-25	26-35	>35	
Sonuç						
Ex	8 (40,0)	26 (53,1)	44 (75,9)	25 (96,2)	12 (100,0)	0,0001
Yaşıyor	12 (60,0)	23 (46,9)	14 (24,1)	1 (3,8)	0 (0,0)	

**Şekil 10. APACHE II skoru mortalite ilişkisi**

Hastalar ulaştıkları en düşük trombosit değerlerine göre sınıflandırıldığında; ulaşılan en düşük trombosit düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

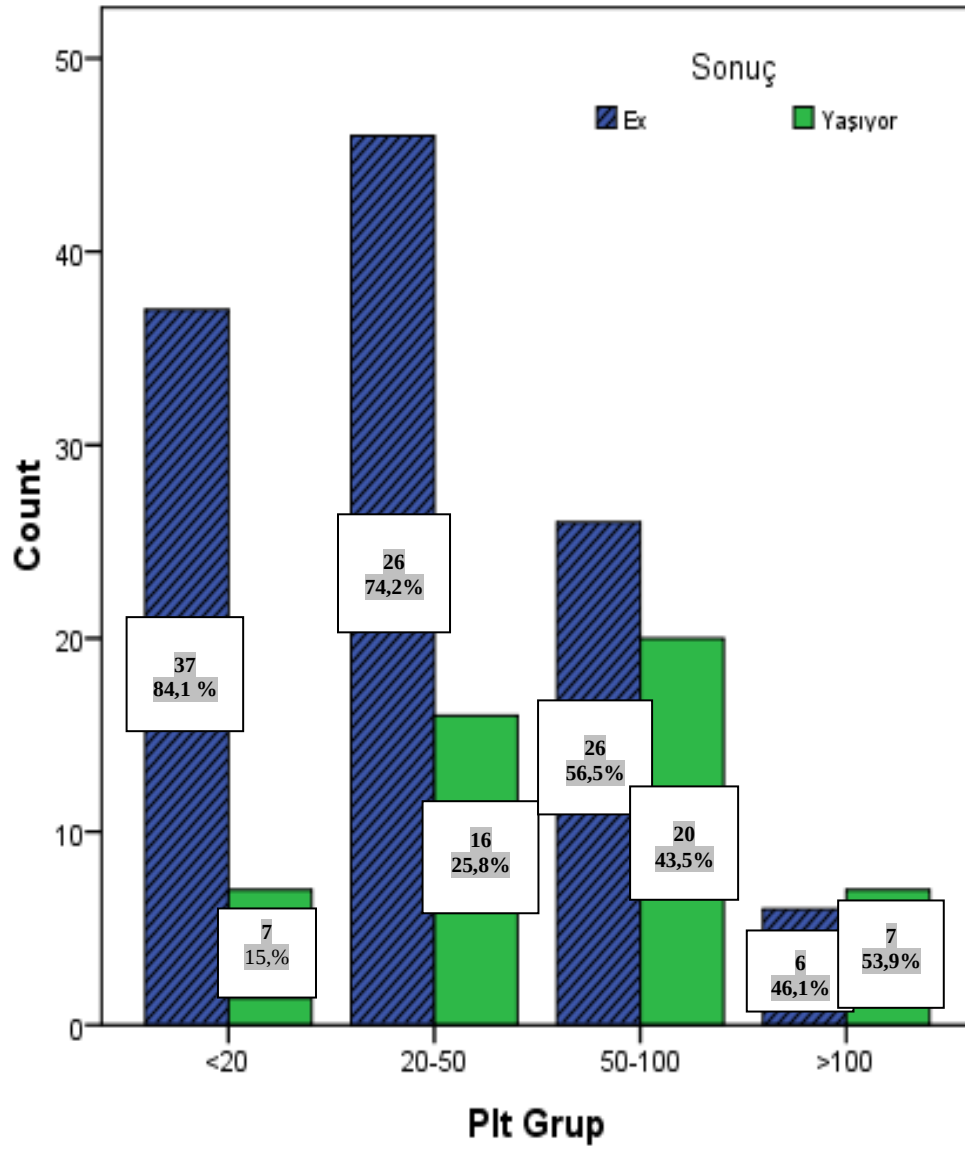
Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20.000/uL'nin altında olan 44 hastanın 37'si (%84,1), Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20 ile 50.000/uL arasında olan 62 hastanın 46'sı (%74,2) ve Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 50.000/uL'nin üstünde olan 59 hastanın 32'si (%54,2) exitus olmuş olup; ulaşılan en düşük trombosit düzeyi düştükçe (trombositopeni derinleştikçe) mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi (p=0,003).

Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20.000/uL'nin altında olan 44 hastanın 25'inde (%56,8), Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20 ile 50.000/uL'nin arasında olan 62 hastanın 25'inde (%40,3) ve Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 50.000/uL'nin üstünde olan 59 hastanın 16'sında (%27,1) altta yatan malign hastalığı mevcuttu. Buna göre malignitesi olan hastaların ulaşılan en düşük trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlık derecede daha düşük olduğu saptandı. (p=0,010)

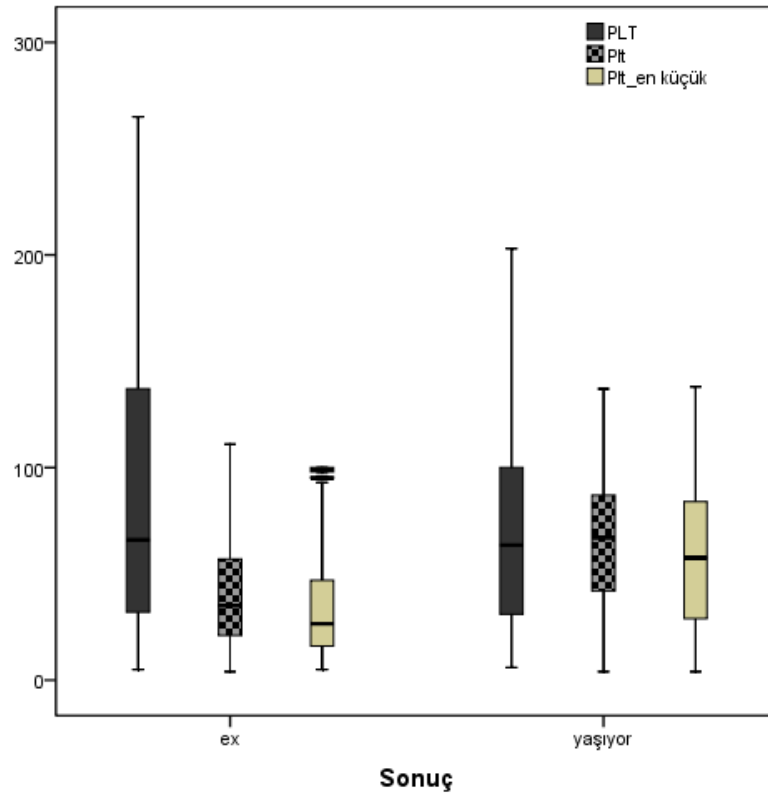
Çalışmamızda hesaplanan APACHE II skoru ile ulaşılan en düşük trombosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 22. Ulaşılan en düşük trombosit sayısı ile; cinsiyet, mortalite, altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ve APACHE II skorunun karşılaştırılması

	En düşük trombosit sayısına göre gruplandırma			
	<20	20-49	>50	
Cinsiyet				
Kadın	14 (31,8)	24 (38,7)	23 (39,0)	0,710
Erkek	30 (68,2)	38 (61,3)	36 (61,0)	
Sonuç				
Ex	37 (84,1)	46 (74,2)	32 (54,2)	0,003
Yaşıyor	7 (15,9)	16 (25,8)	27 (45,8)	
Malignite				
Yok	19 (43,2)	37 (59,7)	43 (72,9)	0,010
Var	25 (56,8)	25 (40,3)	16 (27,1)	



Şekil 11. Trombositopeni derinliği ile mortalite ilişkisi



Şekil 12. Trombositopeni derinliği ile mortalite ilişkisi

Tablo 23. Ulaşılan en düşük trombosit sayısı ile; cinsiyet, mortalite, altta malign bir hastalığın bulunup bulunmaması ve APACHEE II skorunun karşılaştırılması

	En düşük trombosit değerlerine göre gruplandırma					P
	<10	10-19	20-49	50-99	>99	
Cinsiyet						
Kadın	6 (42,9)	8 (26,7)	24 (38,7)	18 (39,1)	5 (38,5)	0,780
Erkek	8 (57,1)	22 (73,3)	38 (61,3)	28 (60,9)	8 (61,5)	
Sonuç						
Exitus	11 (78,6)	26 (86,7)	46 (74,2)	26 (56,5)	6 (46,2)	0,015
Exitus olmayanlar	3 (21,4)	4 (13,3)	16 (25,8)	20 (43,5)	7 (53,8)	
Malignite						
Yok	5 (35,7)	14 (46,7)	37 (59,7)	32 (69,6)	11 (84,6)	0,030
Var	9 (64,3)	16 (53,3)	25 (40,3)	14 (30,4)	2 (15,4)	
APACHE II						
10-14	0 (0,0)	1 (3,3)	5 (8,1)	12 (26,1)	2 (15,4)	0,052
15-19	6 (42,9)	7 (23,3)	21 (33,9)	12 (26,1)	3 (23,1)	
20-24	6 (42,9)	13 (43,3)	24 (38,7)	12 (26,1)	3 (23,1)	
25-34	2 (14,3)	7 (23,3)	10 (16,1)	5 (10,9)	2 (15,4)	
>34	0 (0,0)	2 (6,7)	2 (3,2)	5 (10,9)	3 (23,1)	

Çalışmamızda APACHEE II skoru 25'in altında olan 127 hastanın:

33'ünün saptanan en düşük trombosit değeri 20.000/uL'nin altında olup bu 33 hastanın 26'sı exitus oldu (%78,7)

50'sinin saptanan en düşük trombosit sayısı 20.000/uL ile 49.000/uL arasında olup bu hastaların 34'ü (%68) exitus oldu.

36'sının saptanan en düşük trombosit değeri 50.000/uL ile 99.000/uL arasında olup bu hastaların 16'sı (%44) exitus oldu.

8'inin saptanan en düşük trombosit değeri 100.000/uL ile 149.000/uL arasında olup bu hastaların 2'si (%25) exitus oldu.

Çalışmamızda APACHE II skoru 25-34 arası olan 26 hastanın:

9'unun saptanana en düşük trombosit sayısı 20.000/uL'nin altında olup bu hastaların tümü (%100) exitus oldu.

10'unun saptanan en düşük trombosit sayısı 20 ile 49.000/uL arasında olup bu hastaların tümü (%100) exitus oldu.

5'inin saptanan en düşük trombosit sayısı 50.000/uL ile 99.000/uL arasında olup bu hastaların tümü (%100) exitus oldu.

2'sinin saptanan en düşük trombosit sayısı 100.000/uL ile 149.000/uL arasında olup bu hastaların 1'i (%50) exitus oldu.

Çalışmamızda APACHE II skoru 35 ve üstü olan 12 hasta trombosit sayısı fark etmeksizin exitus oldu.

Buna göre aynı APACHE II skoruna sahip hasta gruplarında trombosit sayısı düştükçe mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır (p=0,002)

Tablo 24. APACHE II skoru ve trombosit sayısının mortalite ile ilişkisi

		Plt düzeyi				Toplam
		<20	20-49	50-99	>99	
APACHE II						
<25	Sonuç					
	Ex	26 (78,7)	34 (68,0)	16 (44,4)	2 (25)	78 (61,4)
	Yaşıyor	7 (21,3)	16 (32)	20 (55,6)	6 (75)	49 (38,6)
25-35	Sonuç					
	Ex	9 (100,0)	10 (100)	5 (100,0)	1 (50)	25 (96,1)
	Yaşıyor	0 (0,0)	0 (0)	0 (0,0)	1 (50)	1 (3,9)
≥35	Sonuç					
	Ex	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	12 (100,0)
	Yaşıyor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Dissemine İntavasküler koagülasyon tanısı konan hastaların (18 hasta) başlangıç ve son Fibrinojen değerleri, D-Dimer değerleri ile yatışında trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni gelişme günleri ve en düşük trombosit sayısına ulaşma günleri incelendi. Ortalama başlangıç fibrinojen değeri 376 mg/dl (min:104, max:1039), ortalama son fibrinojen değeri 259mg/dl (min:88, max:1039) idi. Buna göre DİK tanısı konan hastaların fibrinojen düzeyi zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktaydı (p=0,001). Aynı hastaların D-Dimer seviyeleri incelendiği zaman ortalama değer 2164 mg/l idi. (min:2.0,max:40945) çalışılan laboratuvar D-Dimer düzeyinin üst sınırını 0,5 mg/l olarak belirlemişti. Buna göre bütün DİK hastalarının D-Dimer seviyesi normalden daha yüksekti.

Yatışında trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni gelişme günlerinin ortalaması 5,9 gün (min:1, max:20) ve en düşük trombosit sayısına ulaşma günlerinin ortalaması 12,9 gün (min:3, max:27) idi.

Tablo 25. DIC hastalarında başlangıç ve son fibrinojen değerleri, D- Dimer, değerleri ve yatışında trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni gelişme günü ve en düşük trombosit değerine ulaşma günleri

	N	Ort±SS	Minimum	Maximum
Fibrinojen başlangıç	18	376,8±248,1	104,00	1039,00
Fibrinojen son	18	259,4±245±2	88,00	1039,00
D-DİMER	18	2164,5±9391±1	2,00	40945,00
Plt Düşme Günü	31	5,9±4,6	1,00	20,00
En düşük Plt sayısına ulaşma günü	31	12,9±5,7	3,00	27,00

Tablo 26. DİK hastalarında Fibrinojen başlangıç ve çıkış değerleri arasındaki farklılığı gösteren tablo. Bu tabloya göre fibrinojen değerleri başlangıç değerlerine göre zaman içinde düşmüş ve bu düşüş te istatistik olarak anlamlı

	Fibrinojen başlangıç	Fibrinojen son
N	18	18
Ort±SS	376,8±248,1	259,4±245±2
Minimum	104	88
Maximum	1039	1039
P	0,001	

DİK olarak değerlendirilen 18 hastanın: 16'sı (%88,8) exitus olmuş olup bu hastaların ortalama başlangıç fibrinojen değeri 249,5mg/dl (min:104 max:1039mg/dl) dur, exitus olmayan 2 hastanın ortalama başlangıç fibrinojen değeri 688,5mg/dl (min:607,max:770) idi. Buna göre exitus olan hastaların ortalama başlangıç fibrinojen değeri anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,049). Exitus olan 16 hastanın ortalama son fibrinojen düzeyleri 148,5mg/dl (min:88,max:1039mg/dl), exitus olmayan 2 hastanın ortalama son fibrinojen düzeyi 549 mg/dl (min:498, max:600mg/dl) olup exitus olanlarda son fibrinojen düzeyleri anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,049)

Başlangıçta trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni oluşma günleri ve en düşük trombosit sayısına ulaşma günleri incelendiğinde exitus olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 27. DİK hastalarında başlangıç ve çıkış fibrinojen değerleri, D-Dimer, başlangıçta trombositopenik olmayan hastalarda trombositopeninin gelişmeye başladığı ve en düşük seviyeye ulaştığı günler ile mortalite ilişkisi

	Exitus			Exitus olmayanlar			P
	N	Medyan	Min-Max	N	Medyan	Min-Max	
Fibrinojen başlangıç	16	249,5	104-1039	2	688,5	607-770	0,049
Fibrinojen son	16	148,5	88-1039	2	549	498-600	0,049
Plt düşme günü	27	4,5	1-20	4	1	1-6	0,112
En düşük Plt sayısına ulaşma günü	27	13	4-27	4	10	3-11	0,080

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım hastalarında trombositopeni çok sık görülen bir problemdir. Daha önce de belirtildiği gibi bir yoğun bakım viziti esnasında görülen ortalama her üç hastanın birinde trombositopeni mevcuttur, bu nedenle yoğun bakım hastalarında trombositopeni, gerek altta yatan nedenlerin saptanması gerekse klinik sonuçlarının önceden kestirilebilmesi ve tedavi rejimlerinin belirlenmesi açısından üstünde dikkatlice durulması gereken bir konudur. Trombositopeni genel bir bakış açısıyla; kemik iliğinde trombosit üretiminin azalmasına bağlı olarak, periferde immun ya da non immun mekanizmalarla yıkımının veya tüketiminin artması sonucu, dalakta trombosit göllenmesi ile ve masif kan transfüzyonları sonrası dilüsyonel olarak gelişir.

Yapılmış olan çeşitli çalışmalarda Yoğun Bakım Ünitelerinde trombositopeni, %35 ile %45 arasında saptanmıştır.⁷ Vanderschueren ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yayınlanan ve Strauss R ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yayınlanan çalışmalarda bu oran %35-%44 arasında sunulmuştur.^{8,9} Chakraverty ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanmış olan başka bir çalışmada Yoğun Bakım hastalarında trombositopeni oranı %20-40 arasında belirtilmiştir.^{10,11} Cerrahi Yoğun Bakım ünitelerinde bu oran %35 ile %41 arasında saptanmıştır.¹

Çalışmamız süresince Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine 548 hasta kabul edilmişti. Bu hastaların 165 (%30,1)'inde ya yoğun bakıma kabul sırasında trombositopeni vardı ya da yoğun bakım takipleri sırasında trombositopeni gelişti. Bu sonuç bahsi geçen daha önce yapılmış çalışmalarla benzer nicelikteydi.

Andreas Greinacher ve Kathleen Sallange tarafından 2010 yılında yayımlanan bir çalışmaya göre; Yoğun Bakım Ünitesine kabul sırasında trombositopenisi olan hastaların prevelansı %20 ile %30 arasında değişmektedir. Yoğun Bakım Ünitesi takibinde trombositopeni gelişenlerin oranı da aşağı yukarı bu kadardır.⁷ Çalışmamız süresince yoğun bakım ünitesine kabul edilen 548 hastanın 134 (%24,4)'ü kabul sırasında trombositopenikti. Bu oran daha önceki bilgiler ile de örtüşüyordu.

Yine Chakraverty ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada trombosit sayısı 100.000/uL'nin altında olan hastaların oranı %20 ile %40 arasında değişiyorken, ciddi trombositopenisi olanlar (<50.000/uL)'ın oranı %5 ile % 20 arasında değişmekteydi.¹⁰

Stephan F ve arkadaşları ile Hanes SD ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda trombosit düzeyi 100.000/uL'nin altında kalanların oranı %20 ile %25 arasında; trombosit düzeyi 50.000/uL'nin altında kalanların oranı ise %12 ile %15 arasında bulunmuştur.^{11,12} Çalışmamızda yoğun bakımda takip edilen 548 hastanın 165 (%30,1)'inde trombosit sayısı 150.000/uL'nin, 152 (%27,7)'sinde trombosit sayısı 100.000/uL'nin ve 106 (%19,3)'sında trombosit sayısı 50.000/uL'nin altındaydı.

Steven Vanderschueren ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 6 ay boyunca Yoğun Bakım ünitesinde 136'sı trombositopenik (<150.000/uL) 329 hasta izlenmiş olup bu hastaların genel mortalitesi %19,5 iken, Trombositopenisi olmayan hastaların mortalitesi % 9.3 ve Trombositopenisi olan hastaların mortalitesi %33 olarak saptanmış. Yoğun Bakıma kabul sırasında trombositopenik olan 89 hastanın mortalitesi %34, Yoğun Bakım takibinde trombositopeni gelişen 47 hastanın ise mortalitesi %31,9 olarak bulunmuş.⁸

Stephen J. Shalansky ve arkadaşları tarafından yapılan 362 hastalık bir çalışmada trombositopenik hastaların yoğun bakım mortalitesi %17,6 iken non-trombositopenik hastaların yoğun bakım mortalitesi %4,4 saptanmıştır. Aynı çalışmada; trombositopenik hastaların hastane mortalitesi %22,1, non trombositopenik hastaların hastane mortalitesi %7,8 olarak bulunmuştur.³⁷

Andreas Greinecher ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir derlemede trombositopenik hastaların mortalitesi %31-46 arasında sunulmuşken, non trombositopenik hastaların mortalitesi %16-20 arasında sunulmuştur.^{8,9,11,14,15,38,39}

Strauss R ve arkadaşları tarafından yapılan 145 hastalık bir çalışmada trombositopenik hastaların mortalitesi %44, non trombositopenik hastaların mortalitesi %16 ve yoğun bakımın genel mortalitesi %31 olarak saptanmıştır.⁹

Çalışmamızda trombositopeni gözlenen 165 hastanın 115 (%69,7)'i exitus olmuştur. Çalışma süresince yoğun bakımda 548 hasta takip edilmiş olup 288 (%52,5)'i exitus olmuştur. Trombositopenisi olmayan 383 hastanın 173 (%45,1)'ü exitus olmuştur. Çalışmamızda çıkan sonuçlara göre Ç.Ü.T.F. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinin genel mortalitesi, trombositopenik hastaların mortalitesi ve non trombositopenik hastaların mortalitesi bahsi geçen çalışmalara göre daha yüksek çıkmıştır. Bahsi geçen çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da trombositopenisi olan hastaların mortalitesi genel mortaliteden ve non trombositopenik

hastaların mortalitesinden anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. (p=0,020) Yine çalışma süresince servislere devredilen ya da taburcu edilen bütün hastaların ortalama yatış süresi 5,9±1,3 gün iken, trombositopenisi olanların ortalama yatış süresi 6,1±3,7 olarak ölçülmüş olup; trombositopenik yoğun bakım hastalarında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (p=0,064)

Tablo 13. Yoğun bakım mortalitesinin ve trombositopenik hastaların mortalitesinin karşılaştırılması

	Trombositopenik Olanların Mortalitesi	Yoğun Bakımın Genel Mortalitesi	P
n (%) /N	115 (%69,7) /165	288 (%52,5) /548	0,020

Tablo 14. Trombositopenik ve non trombositopenik hastaların mortalitesinin karşılaştırılması

	Trombositopenik Olanların Mortalitesi	Trombositopenisi olmayanların mortalitesi	P
n (%) /N	115 (%69,7) /165	173 (%45,1) /383	0,048

Vanderschueren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yoğun bakım ünitesinde trombositopeni nedenleri şöyle sıralanmıştır:

- %47,8 Sepsis
- %14 Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK)
- %8,8 Primer hematolojik hastalıklar
- %18,4 Hipersplenizm
- %6,6 Sitotoksik ajanlar
- %8,8 İlaç ilişkili
- %7,4 Massif transfüzyon ilişkili
- %6,6 Diğer nedenler
- %14 Sebebi bilinemeyen
- %25,7 Birden çok sebep⁸

Levi ve arkadaşlarının yaptığı hematolojik malignitelerin dışlandığı başka bir çalışmada ise Yoğun Bakım hastalarında trombositopeni nedenleri şöyle sıralanmıştır:

Sepsis:%52

DİK:%25

İlaç ilişkili:%10

Masif transfüzyon:%8

Heparin ilişkili:%1

ITP:%1

TTP/HUS: %1⁴⁰

Çalışmamızda en sık trombositopeni nedeni olarak sepsis saptanmıştır. Trombositopenik 30 (%18) hastada trombositopeni nedeni sepsis idi.. Hematolojik malignensiler 25 hasta (%15), Kanser kemoterapisine sekonder trombositopeni 13 hasta (%7,9), sebebi bilinemeyen 9 hasta (%5,5) ve pseudotrombositopeni 4 hasta (%2,4) olarak saptanmıştır. Hematolojik malignensiler, kanser kemoterapisi, sebebi bilinmeyen trombositopeni ve pseudotrombositopeni dışlandığı zaman geriye kalan nedenler içinde sepsis %26,3 lük bir orana ulaşmaktadır. İki hastada hipersplenizmle beraber sepsis mevcuttu, bu iki hasta da eklendiği zaman sepsis oranı %28,0'a ulaşmaktaydı. Bu oran benzer çalışmalardaki oranlardan daha düşüktür. Bunun nedeni sepsis ilişkili trombositopeniden şüphelinelen hastalara da kemik iliği aspirasyonu ve/veya biyopsisi yapılması ve bazı şaşırtıcı tanıların alınmasına bağlı olabilir (örnek olarak: Solid tümör metastazı, GVHD, kemik iliği nekrozu, Amiloidozun kemik iliği tutulumu)

Sepsis ve hematolojik malignitelerden sonra en sık karşılaşılan sebep Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DİK) olmuştur. Trombositopenisi olan 165 hastanın 18 (%10,9)' inde sebep DİK idi. Yukarda bahsi geçen etyolojik nedenlerin dışlanması durumunda DİK'e bağlı trombositopeni %15,7 lik bir orana ulaşmaktadır. Bir hastada DİK ile beraber Multiple Myelom infiltrasyonu mevcuttu. Bu hasta ile beraber DİK oranı %16,6'ya ulaşmaktaydı.

16 (%9,7) hastada ilaç ilişkili trombositopeni saptandı. Trombositopeni nedeni olarak; 5 hastada Linezolid, 1 hastada Siklofosfamid, 1 hastada Daptomisin, 1 hastada Levofloksasin, 1hastada Çatapat (fosfor), 1 hastada Meropenem, 1hastada Gansiklovir, 1 hastada Piperasin Tazobaktam, 1 hastada Lenalidomid, 1 hastada Netilmisin suçlandı. 1 hasta Gansiklovir, Amfoterisin-B, Levofloksasin tedavisi alıyordu;ancak mevcut klinik durumundan dolayı ilaçlar kesilemedi ve etyolojik ajan ortaya konulamadı. 1 hasta Linezolid, Tygesiclin, Meropenem ve Amfoterisin-B tedavisi alıyordu;ancak

mevcut klinik durumundan dolayı ilaçlar kesilemedi ve etyolojik ajan ortaya konulamadı.

15 (%9,1) hastada trombositopeni Hipersplenizm'e bağlandı. 7 (%4,2) hastada İmmun Trombositopeni saptandı. Bu hastalarda immuntrombositopeni nedeni olarak; 2 hastada İTP, 2 hastada KLL, 1 hastada SLE, 1 hastada Hodgkin lenfoma ve 1 hastada Non-Hodgkin lenfoma düşünüldü. 6 (%3,6) hastada kemik iliğine solid tümör metastazına bağlı trombositopeni, 5 (%3,0) hastada TTP, 4 (%2,4) hastada HİT düşünüldü. HİT düşünülen hastaların 3'ü klasik heparin (Hemodiyaliz, Hemodiyafiltrasyon sırasında kullanım dahil), 1'i düşük molekül ağırlıklı heparin almıştı.

Tablo 11. Yoğun bakımda trombositopeni nedenleri

	N	%
TROMBOSİTOPENİ NEDENLERİ		
Sepsis	30	18
Hematolojik malignansiler	25	15
DİK	18	10,9
İlaç ilişkili	16	9,7
Hipersplenizm	15	9,1
Kemoterapi toksisitesi	13	7,9
İmmuntrombositopeniler	7	4,2
Solid tümör metastazı	6	3,6
TTP	5	3,0
HİT	4	2,4
Hipersplenizm+sepsis	2	1,2
Amiloidoz kemik iliği tutulumu	2	1,2
Megaloblastik anemi	1	0,6
HÜS	1	0,6
HELLP	1	0,6
Kemik iliği nekrozu	1	0,6
Leptospiroz	1	0,6
GVHD	1	0,6
Myelom infiltrasyonu+DİK	1	0,6
Aplastik anemi	1	0,6
PNH	1	0,6
Pseudotrombositopeni	4	2,4
Etyolojisi bilinmeyen	9	5,5

Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) skorlaması yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde mortalite hızının belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistemlerden biridir. YBÜ'lerde 1985 yılından beri

APACHE sisteminin bir versiyonu olan APACHE II kullanılmaktadır. APACHE II için aşağıdaki fizyolojik değişkenlerin yoğun bakımdaki ilk 24 saate ait en kötü değerleri kullanılır. APACHE II skoru hesaplanırken kullanılan parametreler şunlardır: Yaş, ateş, solunum sayısı, kalp hızı, ortalama arteriyel kan basıncı, glaskow koma skalası, serum kreatinin değeri, hemotokrit, beyaz küre sayısı, arteriyel kan pH'si, sodyum, potasyum ve alveolo-arteriyel basınç gradiyenti. Hesaplama yapılırken kronik organ yetmezliğinin varlığı, immunsupresyon durumu, acil veya elektif cerrahi operasyon durumu ve akut böbrek yetmezliğinin olup olmamasına göre bir skor belirlenir ve bu değere göre hastanın beklenen mortalitesi tahmin edilmeye çalışılır. Teorik olarak en yüksek skor 71 olmakla beraber nadiren 50 puanı geçer.

Apache II skoru 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu oran %80'in üzerine çıkar.⁴²

Warren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada APACHE II skorunu ölen hastalarda 26.9 ± 6.9 , yaşayan hastalarda 23.5 ± 5.4 olarak saptamışlar ve skor yükseldikçe mortalitenin de arttığını saptamışlardı.⁴¹

Fırat Tıp Dergisinde 2011 yılında yayımlanan bir çalışmada Apache II skoru 15 ve üzerinde olan hastaların %50'si, 20'nin üzerindeki hastaların ise %72.2'sinin öldüğü gözlemlendi. Özellikle APACHE II skoru 21-25 arasında olan hastalarda mortalitenin önemli ölçüde arttığı dikkati çekmektedir.⁴³ Finfer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ortalama APACHE II skorunu ölen hastalarda 21 olarak bildirmişlerdir.⁴⁴

Knaus ve arkadaşlarının 5815 yoğun bakım hastasındaki araştırmasında tüm non operatif hastalar için APACHE II skoru 20-35 iken mortalite %40-75 bulunmuştu.⁴⁵

Çalışmamızda Yoğun Bakıma kabulün ilk günü hesaplanan ortalama APACHE II skoru 22 idi (min:10,max:42). 20 hastanın (%12,1) APACHE II skoru 10-14, 49 hastanın (%29,7) APACHE II skoru 15-19,58 hastanın (%35,2) APACHE II skoru 20-24,26 hastanın (%15,8) APACHE II skoru 25-34 ve 12 hastanın (%7,3) APACHE II skoru 35 ve üstündeydi.

Exitus olanların ortalama APACHE II skoru 24 (min:13,max:42), exitus olmayanların ortalama APACHE II skoru 18 (min:10,max:30) idi. Exitus olanlarda APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. ($p=0,0001$)

Malign hastalığı bulunmayan 99 hastanın ortalama APACHE II skoru 20 iken (min:12, max:40) malign hastalığı olan 66 hastanın ortalama APACHE II skoru 22 idi

(min:10,max:42). Malignitesi olan hastaların ortalama APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,026$)

Çalışmamızda trombositopenik yoğun bakım hastalarının APACHE II skoru 15'in altında olanların mortalitesi %40, APACHE II skoru 10-24 arasında olanların mortalitesi %61,4, APACHE II skoru 25-34 arasında olanların mortalitesi %96 ve APACHE II skoru 35 ve üstünde olan hastaların mortalitesi %100 olarak saptanmıştır. Beklenildiği gibi APACHE II skoru arttıkça mortalite de anlamlı derecede artmıştır ($P=0,0001$)

Çalışmaya alınan hastaların yatış sırasındaki ortalama trombosit sayısı 67.000/ uL (min:5.000, max:846.000/ uL), en son ölçülen trombosit sayısının ortalaması 46.000/ uL (min:4.000, max:560.000/ uL) ve ulaşılan en düşük trombosit sayısının ortalaması 37.000/ uL (min:4.000, max:163.000/ uL) idi. İncelenen hastalarda takip sırasında trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p=0,0001$). Bundan, başlangıçta trombositopenisi olsun ya da olmasın trombositopenik yoğun bakım hastalarında trombosit sayısının zaman içinde düştüğü sonucu çıkarılabilir.

Hastaların yatış sırasındaki beyaz küre sayısının ortalaması 8.000/ uL (min: <1.000, max: 510.000/uL) iken son ölçülen beyaz küre sayısının ortalaması 7.000/uL (min: <1,max:43.000/uL) olup trombositopenik olan yoğun bakım hastalarında zaman içinde beyaz küre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptandı ($p=0,030$). Bu sonuç trombositopeniye neden olan durumların benzer mekanizmalar ile beyaz küre düşüşünde etkili olmasıyla açıklanabilir. Çalışmada hastaların yoğun bakıma kabulü sırasındaki aPTT değerlerinin ortalaması 33 sn (min:14 sn, max:141 sn) iken son bakılan aPTT değerlerinin ortalaması 37 sn (min:17,sn max:148 sn) idi. Çalışmaya alınan hastaların aPTT değerlerinde zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0.0001$)

Çalışmamızda exitus olarak kabul edilen hastaların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 30.000/uL (min:5., max:563.) iken exitus olmayanların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 57.500/uL (min:4.000, max:138.000/uL) idi. Buna göre exitus olanların saptanan en düşük trombosit değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,001$). Ayrıca exitus olarak kabul edilenlerin bakılan son trombosit değerlerinin ortalaması 37.000/uL (min:4.000, max: 533.000/ uL) iken, exitus olmayanların bakılan son trombosit değerlerinin ortalaması 70.000/uL (min:

4.000, max: 563.000/ uL) olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. (p=0,0001). Buna göre trombosit sayısındaki düşüklüğün mortalite ile anlamlı bir ilişkisi olduğu düşünülebilir. Yine exitus olanların bakılan son İNR düzeyinin ortalaması 1,4 (min:0,9, max:8,8) iken exitus olmayanların son bakılan ortalama İNR düzeyleri 1,3 (min:0,9, max:17) idi. Yani exitus olanların son bakılan İNR değerleri anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.040). Exitus olanların son bakılan aPTT düzeylerinin ortalaması 42 sn. (min: 12, max: 148) iken exitus olmayanların son bakılan aPTT düzeylerinin ortalaması 32 sn. (min:19, max:81) olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Mortal seyreden hastalarda aPTT ve İNR değerlerindeki bu yükseklik DİK hastalarındaki yüksek mortalite ile açıklanabilir (Tüm trombositopenik hastaların mortalitesi %69,7 iken DİK’i olan hastaların mortalitesi %88,8 idi)

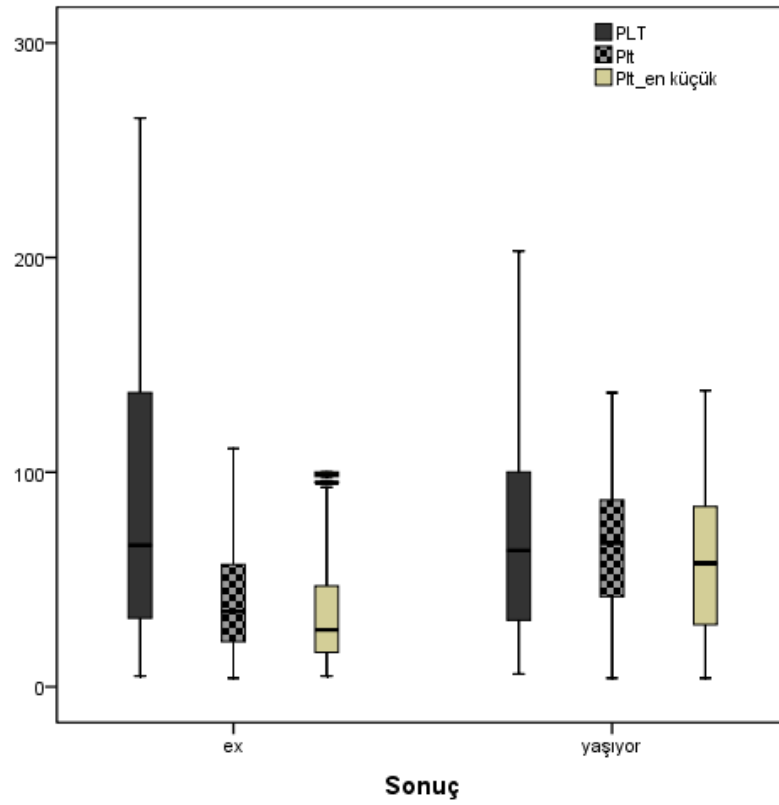
Başlangıçta trombositopenisi olmayan 31 hastanın 27’si exitus olmuş olup başlangıçta trombositopenisi olmayıp yoğun bakım takiplerinde trombositopeni gelişen hastaların mortalitesi %87,09 idi. Aynı süre içinde Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinin genel mortalitesi %52,5 iken, non-trombositopenik hastaların mortalitesi %45,1 (173/383 hasta) çalışmamıza alınan trombositopenik hastaların mortalitesi %69,7 idi. Buna göre başlangıçta trombositopenisi olmayıp sonradan trombositopeni gelişen hastaların mortalitesi diğer hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,001) Çalışmamızda başlangıçta trombositopenisi olmayan hastalar ile yoğun bakım ünitesine trombositopenik olarak yatanlar karşılaştırıldığında aralarında yaş, İNR, aPTT, APACHE II skoru ve son bakılan hemoglobin değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Başlangıçta trombositopenisi olmayanların geliş beyaz kürelerinin ortalaması 13.000/uL (min:5, max: 35) iken başlangıçta trombositopenisi olanların geliş beyaz kürelerinin ortalaması 7.000/uL (min:<1, max:510.000/uL) olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,0001) Başlangıçta trombositopenisi olmayanların son bakılan beyaz küre lerin ortalaması 12.000/uL (min:<1, max:27) iken, başlangıçta trombositopenik olanların son bakılan beyaz kürelerinin ortalaması 6.100/uL (min:<1, max:41.000/uL) olup anlamlı derecede daha düşüktü. (p=0,002). Başlangıçta trombositopenisi olmayanların geliş hemoglobin değerlerinin ortalaması 11 gr/dl (min:6, max:14) iken, başlangıçta trombositopenisi olanların geliş hemoglobin değerlerinin ortlaması 9 gr/dl (min:5, max:17) olup anlamlı derecede daha daha düşüktü

($p=0,0001$) Bu bulgulardan trombositopeniye neden olan faktörlerin hemogloblin ve beyaz küre değerlerini de anlamlı derecede düşürdüğü sonucuna varılabilir.

Hastalar ulaştıkları en düşük trombosit değerlerine göre sınıflandırıldığında; ulaşılan en düşük trombosit düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20.000/uL'nin altında olan 44 hastanın 37'si (%84,1), ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20 ile 49.000/uL arasında olan 62 hastanın 46'sı (%74,2), ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 50- 99.000/uL arasında olan 46 hastanın 26'sı (%56,5) ve ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 99.000/uL nin üstünde olan 13 hastanın 6'sı (46,2) exitus olmuş olup; ulaşılan en düşük trombosit düzeyi düştükçe (trombositopeni derinleştikçe) mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı gözlemlendi ($p=0,003$) Yani trombositopeni derinleştikçe mortalite anlamlı derecede yükselmişti.

Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20.000/uL nin altında olan 44 hastanın 25'inde (%56,8), Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 20 ile 50.000/uL nin altında olan 62 hastanın 25'inde (%40,3) ve Ulaşılan en düşük trombosit düzeyi 50.000/uL nin üstünde olan 59 hastanın 16'sında (%27,1) altta yatan malign hastalığı mevcuttu. Buna göre malignitesi olan hastaların ulaşılan en düşük trombosit değerlerinin istatistiksel olarak anlamlılık derecede daha düşük olduğu saptandı. ($p=0,010$)

Çalışmamızda hesaplanan APACHE II skoru ile ulaşılan en düşük trombosit değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.



Şekil 12. Trombositopeni derinliği ile mortalite ilişkisi

Çalışmamızda APACHE II skoru 25'in altında olan 127 hastanın:

33'ünün saptanan en düşük trombosit değeri 20.000/uL'nin altında olup bu 33 hastanın 26'sı exitus olarak sonuçlanmıştır (%78,7)

50'sinin saptanan en düşük trombosit sayısı 20.000/uL ile 49.000/uL arasında olup bu hastaların 34'ü (%68) exitus olarak sonuçlanmıştır,

36'sının saptanan en düşük trombosit değeri 50.000/uL ile 99.000/uL arasında olup bu hastaların 16'sı (%44) exitus olarak sonuçlanmıştır.

8'inin saptanan en düşük trombosit değeri 100.000/uL ile 149.000/uL arasında olup bu hastaların 2'si (%25) exitus olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda APACHE II skoru 25-34 arası olan 26 hastanın:

9'unun saptanana en düşük trombosit sayısı 20.000/uL nin altında olup bu hastaların tümü (%100) exitus olarak sonuçlanmıştır.

10'unun saptanan en düşük trombosit sayısı 20 ile 49.000/uL arasında olup bu hastaların tümü (%100) exitus olarak sonuçlanmıştır

5'inin saptanan en düşük trombosit sayısı 50.000/uL ile 99.000/uL arasında olup bu hastaların tümü (%100) exitus olarak sonuçlanmıştır

2'sinin saptanan en düşük trombosit sayısı 100.000/uL ile 149.000/uL arasında olup bu hastaların 1'i (%50) exitus olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamızda APACHE II skoru 35 ve üstü olan 12 hasta trombosit sayısı fark etmeksizin exitus olarak sonuçlanmıştır.

Buna göre Aynı APACHE II skoruna sahip hasta gruplarında trombosit sayısı düştükçe mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede artmaktadır (p=0,002). Bu bulgu trombositopeninin mortalite üzerinde bağımsız bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Tablo24. APACHE II skoru ve trombosit sayısının mortalite ile ilişkisi

		Plt düzeyi				Toplam
		<20	20-49	50-99	>99	
Apachee II						
<25	Sonuç					
	Ex	26 (78,7)	34 (68,0)	16 (44,4)	2 (25)	78 (61,4)
	Yaşıyor	7 (21,3)	16 (32)	20 (55,6)	6 (75)	49 (38,6)
25-35	Sonuç					
	Ex	9 (100,0)	10 (100)	5 (100,0)	1 (50)	25 (96,1)
	Yaşıyor	0 (0,0)	0 (0)	0 (0,0)	1 (50)	1 (3,9)
≥35	Sonuç					
	Ex	2 (100,0)	2 (100,0)	5 (100,0)	3 (100,0)	12 (100,0)
	Yaşıyor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Altta yatan malign hastalığı olan 66 hasta (%40) ile malignitesi olmayan 99 hasta (%60) karşılaştırıldığı zaman kabul esnasındaki trombosit değerleri, koagülasyon parametreleri, hemoglobin ve beyaz küre değerleri arasında anlamlı fark yokken, malignitesi olanların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 26.000/uL (min:5, max:123) iken malignitesi olmayanların saptanan en düşük trombosit değerlerinin ortalaması 41.000/ uL (min:4, max:163) idi. Buna göre malignitesi olan hastaların saptanan en düşük trombosit değerleri olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. (p=0,005) Malignitesi olmayan hastaların son ölçülen trombosit sayılarının ortalaması 55.000/ uL (min:4, max:560) iken malignitesi olan hastaların son ölçülen trombosit sayılarının ortalaması 34.000/ uL (min:5, max:129) olup altta yatan malign hastalığı olanlarda son ölçülen trombosit değerleri istatistiksel

olarak anlamlı derecede düşüktür ($p=0,002$) Buna göre başlangıçta trombositopeni olsun ya da olmasın malignitesi olan hastalarda trombositopeni daha derin seyretmekteydi.

Altta malign bir hasalığı bulunan hastaların ortalama APACHE II skoru 22,5 (min:10,max:42) iken, malign bir hastalığı olmayan hastaların ortalama APACHE II skoru 20 (min:12, max:40) idi. Malignitesi olan hastaların ortalama APACHE II skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,026$)

Dissemine İntavasküler Koagülasyon tanısı konan hastaların (18 hasta) başlangıç ve son Fibrinojen değerleri, D-Dimer değerleri ile yatışında trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni gelişme günleri ve en düşük trombosit sayısına ulaşma günleri incelendi. Dissemine İntavasküler Koagülasyon tanısı konan hastaların ortalama başlangıç Fibrinojen değeri 376 mg/dl (min:104, max:1039), ortalama son Fibrinojen değeri 259 (min:88,max:1039) idi. Buna göre DİK tanısı konan hastaların Fibrinojen düzeyi beklendiği gibi zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmaktaydı ($p=0,001$). Aynı hastaların D-Dimer seviyeleri incelendiği zaman ortalama değer 2164 mg/l idi. (min:2.0, max:40945) çalışılan laboratuvar D-Dimer düzeyinin üst sınırını 0,5 mg/l olarak belirlemişti. Buna göre bütün DİK hastalarının D-Dimer seviyesi beklendiği gibi normalden daha yüksekti. Bu bulgular klasik bilgileri destekler nitelikteydi. DİK olarak değerlendirilen 18 hastanın 16'sı (%88,8) exitus olmuş olup bu hastaların ortalama başlangıç Fibrinojen değeri 249,5mg/dl (min:104 max:1039mg/dl) idi, exitus olmayan 2 hastanın ortalama başlangıç Fibrinojen değeri 688,5mg/dl (min:607, max:770) idi. Buna göre exitus olan hastaların ortalama başlangıç Fibrinojen değeri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,049$). Exitus olan 16 hastanın ortalama son Fibrinojen düzeyleri 148,5mg/dl (min:88,max:1039mg/dl), exitus olmayan 2 hastanın ortalama son Fibrinojen düzeyi 549 mg/dl (min:498, max:600mg/dl) olup exitus olanlarda son Fibrinojen düzeyleri anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,049$) DİK mortalitesi oldukça yüksek klinik bir durum olmakla beraber mortal seyreden DİK hastalarının Fibrinojen seviyeleri yaşayan DİK hastalarından daha düşük saptanmıştır. Yatışında trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni gelişme günlerinin ortalaması 5,9 gün (min:1, max:20) ve en düşük trombosit sayısına ulaşma günlerinin ortalaması 12,9 gün (min:3,max:27) idi. Başlangıçta trombositopenisi olmayan hastaların trombositopeni oluşma günleri ve en düşük trombosit sayısına ulaşma günleri incelendiğinde exitus olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

SONUÇLAR

1-Ç.Ü.T.F. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde trombositopeni çok sık karşılaşılan bir problemdir (%30,1)

2-Trombositopeni nedenleri arasında ilk sırada Sepsis (%18) ikinci sırada DİK (%10,9) gelmektedir.

3-Ç.Ü.T.F. Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi Hastalarında trombositopenisi olan hastaların mortalitesinin genel mortaliteden ve non trombositopenik hastaların mortalitesinden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. (p=0,020)

4-Trombositopeni derinleştikçe mortalitenin arttığı belirlendi (p=0,003)

5-APACHE II skoru arttıkça mortalitenin arttığı belirlendi (p=0,0001)

6-Malignitesi olan hastaların ortalama APACHE II skoru anlamlı düzeyde daha yüksekti (p=0,026)

7-Başlangıçta trombositopenisi olmayıp yoğun bakım takipleri sırasında trombositopeni gelişen hastaların mortalitesi yoğun bakıma yatışında trombositopenisi olanlara göre daha yüksekti (p=0,001)

9- Aynı APACHE II skoruna sahip hasta gruplarında trombosit sayısı düştükçe mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı belirlendi. (p=0,002)

10-DİK tanısı konulan hastalarda mortal seyredenlerin başlangıç ve son fibrinojen düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,049)

KAYNAKLAR

1. **Marcel Levi, M. D., Ph. D., F. R. C. P., and Ester C. Lowenberg, M. D.** Thrombocytopenia in Critically Ill Patients, Seminars in trombosis and Hemostasis, volum34, number 5, **2008**
2. **T. Atamer.** İç Hastalıkları, s:593-596 **2007**
3. **E. Kansu, B. Çamurdanoğlu,** İç hastalıkları **2012**, s: 1583-1590
4. **B. Ferhanoğlu, İ. Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,** *Kanama ve Tromboza Eğilim Sempozyum Dizisi No: 36 • Kasım 2 (0) 3*; s. 9-16
- 5: **W. F. Kern,** PDQ Hematoloji;s. 195-219
6. Squ. edu. com, The Coagulation cascade Erişim Tarihi: 12.12.2012
7. **A. Greinacher and K. Sallange,** Thrombocytopeniae in İntensive Care Ünit patient, American Society of Hematology
8. **Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M,** et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* **2000..**
9. **Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D;Koebnick C, Hahn EG.** Thrombocytopeniae in patients in medical intensive care unit;bleeding prevelance, transfussiomn requirements and outcome. *Crit. Care Med* **2002**
10. **Chakraverty, R., S. Davidson, K. Peggs, P. Stross, C. Garrard, and T. J. Littlewood.** The incidence and cause of coagulopathies in an intensive care population. *Br. J. Haematol.* 93:460–463. **1996**
11. **Stéphan, F., J. Hollande, O. Richard, A. Cheffi, M. Maier-Redelsperger, and A. Flahault.** Thrombocytopenia in a surgical ICU. *Chest* 115:1363–1370. **1999.**
12. **Hanes SD, Quarles DA, Boucher BA.** Incidence and risk factors of thrombocytopenia in critically ill trauma patients. *Ann Pharmacother* **1997**;31:285–289
13. **Reed E. Drews and Steven E. Weinberger** Department of Medicine, Thrombocytopenic Disorders in Critically Ill Patients Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

14. **Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, et al.** Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care*. **2009**
15. **Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, et al.** Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med*. **2002**;30: 753–756.
16. **L. Kaynar,** Sepsiste Plazmaferaz tedavisinin pıhtılaşma parametreleri üzerine etkisi, Tıpta uzmanlık tezi, **2005**
17. **Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M.** The epidemiology of sepsis United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* **2003**; 348:1546-54
19. **Koscove EM. Sepsis and septic shock. Brillman JC, Quenzer RW (eds).** Infectious Disease in Emergency Medicine. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, **1998**: 129-146,
20. **Martin MA.** Epidemiology and clinical impact of gram-negative sepsis. *Infect Dis Clin North Am* **1991**;5:739-752.
21. **Bone RC.** Gram-positive organisms and sepsis. *Arch Intern Med* **1994**;154:26-34
22. **Kayabas Ü.** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Üniteleri nozokomiyal infeksiyonları surveyansı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Kayseri, **1998**
23. **Y. Büyükaşık,** Yoğun Bakım Dergisi **2004**;4 (1): 5-12
24. **Warren BL, Eid A, Singer P, et al;** KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* **2001**;286:1869-79
25. **Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al;** Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **2001**;344:699-709
26. **Vincent JL, Angus DC, Artigas A, et al;** Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* **2003**;31:834-40
27. **Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J.** Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* **1993**;104:882-8

28. **Aoki N, Matsuda T, Saito H**, et al; CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* **2002**;75:540-7.
29. **Goldman, ausiello, Ünal**, Cecile Textbook of Medicine 30. George J. N. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2010**; 116: 4060.
31. **Kaplan A. A.**, George James. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura hemolytic uremic syndrome in adults. Uptodate review version Sept **2010**.
32. **Hoving J. A. Vesely S. K, Terrell DR.** Et al. Survival and relapse in patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **2010**; 115:1500
33. **George JN, Woodson RD, Kiss JE** et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* **2006**; 21:49.
34. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 28 (3): 138-141, **2012**
35. *Türk Hematoloji Derneği, Ulusal tedavi rehberi* **2011**, *Trombotik Trombositopenik purpura tanı ve tedavi rehberi*
36. **Yanaga K, Tzakis AG, Shimada M**, et al. Reversal of hypersplenism following orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* **1989**; 210: 180-3
37. **Stephenj. Shalansky. Pharm. D., FCSHP, Arun K. Verma, M. Sc., Marc Levine, Ph. D., John]. Spinelli, Ph. D., and Peter M. Dodek, M. D., M. H. Sc**
38. **Baughman RP, Lower EE, Flessa HC, Tollerud DJ.** Thrombocytopenia in the intensive care unit. *Chest.* **1993**;104:1243– 1247.
39. **Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ**, et al. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung.* **2010**;39:21–26
40. **Levi M** et al. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Critical Care* **2006**
41. **Warren KD, Zack EJ, Elward MA**, et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a Nonteaching Community Medical Center: A 21-Month Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* **2001**; 33: 1329-1335)
42. **L. Karabıyık**, Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri, *Yoğun Bakım Dergisi* **2010**
43. **E. Sevim, İ. Çelik, G. E. Karlıdağ**, Fırat Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen Nozokomiyal Sepsiste Mortalite İçin Risk Faktörleri, *Fırat tıp dergisi*, **2011**, cilt 16 sayı 2, 71-77)

44. **Finfer S, Bellomo R, Lipman J**, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 589-596.
45. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP**, et al. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. *Ann Intern Med* **1986**;104:410-8

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Veysel HAKSÖYLER

Doğum Tarih ve Yeri : 01. 08. 1984. BİNGÖL

Medeni Durum : Evli

Adres : Yurt mh. 71517 sk. Münire hanım apt. 10/19
Çukurova / ADANA

Telefon : 0 532 396 67 31

E-posta : dr.haksoyler@gmail. com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : İstanbul Tıp Fakültesi (2007)

Görev Yerleri : Muş 112 A. S. H. Muş Devlet Hastanesi Acil
Servis

Yabancı Dil : İngilizce