

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA
KIRMIZI KAN HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN
MORTALİTE İLE OLAN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FETHİYE ESENKAYA

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YOĞUN BAKIM BİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA
KIRMIZI KAN HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN
MORTALİTE İLE OLAN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FETHİYE ESENKAYA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. FATİH DEMİRKAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	III
KISALTMALAR.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET	vi
SUMMARY.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 RDW (Ortalama kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği) nedir?.....	3
2.2 Yoğun Bakım Üniteleri	6
2.3 Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Tahmini	7
2.4 Biyobelirteçler	8
2.5 Yoğun Bakım Takibinde Kullanılan Skorlama Sistemleri	8
2.5.1 APACHE	10
2.5.2 SOFA	13
2.5.3 Charlson Komorbidite İndeks.....	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 Etik Kurul Onayı	17
3.2 Hasta Seçimi	17
3.3 Hasta Dışlama Kriterleri.	17
3.4 Çalışma Tasarımı	18
3.5 Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri.....	19
3.6 İstatiksel Analiz.....	19
3.7. Sonlanım Noktası.	19

4. BULGULAR	20
5.TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	41
6.KAYNAKLAR	42



TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Sık kullanılan Skorlama Sistemleri

Tablo 2. APACHE II

Tablo 3. SOFA

Tablo 4. Charlson Komorbidite İndeks Skor Sistemi

Tablo 5. Hastaların yaş, cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık, transfüzyon ihtiyacı dağılımı

Tablo 6. Transfüzyon almayan hastaların yaş, cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık,transfüzyon ihtiyacı dağılımı

Tablo 7. RDW değişimlerinin sağkalımla ilişkisi

Tablo 8. Replasman almayan hastalarda RDW değişimlerinin sağkalımla ilişkisi

Tablo 9. Yoğun bakım yatış sebepleri

Tablo 10. APACHE -2 ve RDW 8.gün korelasyon analizi

Tablo 11. Replasman almayanlarda APACHE-II ve RDW 4. Ve 8gün korelasyon analizi

Tablo 12. *Model 1:* Replasman alanlarda mortalite için çok değişkenli analiz modeli

Tablo 13. *Model 2:* Hastaların tümünde mortalite için çok değişkenli analiz modeli

Tablo 14. *Model 3:* Hastaların tümünde mortalite için çok değişkenli analiz modeli

Tablo 15. Tüm hastalar için ROC eğrileri

Tablo 16. Replasman almayan hastalar için ROC eğrileri

Tablo 17. Saptanan RDW cut-off değeri için sağkalım oranları

Tablo 18. RDW ile ilişkili bazı geniş hasta spektrumlu çalışmalar

SEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. Hasta dahil edilme kriterleri

KISALTMALAR:

AIDS: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II

APACHE II DP: Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II -Death Probability

AUC: Eğri Altında Kalan Alan

CBC: Tam Kan Sayımı

CCI: Charlson Komorbidite İndeksi

CRP: C-Reaktif Protein

FiO₂: Fraksiyonel İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu

FOUR: Full Outline of Unresponsiveness Score

GKS: Glasgow Koma Skoru

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LODS: Lojistik Organ Disfonksiyonu Skoru

LOS: Yoğun Bakım Yatış Süresi

MCV: Ortalama Eritrosit Hacimi

MDA: Serum Malondialdehid Seviyesi

MODS: Çoklu Organ Disfonksiyonu Skoru

MPM: Mortalite Prediksiyon Modeli

PA: Pernisyöz Anemi

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

RDW: Kırmızı Kan Hücresi Dağılım Aralığı (Red Cell Distribution Width)

SAPS II: Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru

SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru

TNF- α : Tümör Nekroz Alfa Faktör

YBU: Yoğun Bakım Ünitesi

WBC: Beyaz Kan Hücresi

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince eğitimimde katkıları olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatih DEMİRKAN başta olmak üzere uzmanlık eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında tecrübeleri ve katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Bilgin CÖMERT ve Doç. Dr. Yusuf SAVRAN'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında gerek bilgi ve önerileriyle gerek yardımseverliği ve hoşgörüsüyle katkılarını esirgememiş olan Uzm.Dr. Ferhan AYDEMİR'e

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter ve personelimize

Sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan aileme teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Fethiye ESENKAYA

ÖZET:

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA KIRMIZI KAN HÜCRE DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN MORTALİTE İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Fethiye ESENKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Bilim Dalı 35340 İnciraltı /İZMİR

Giriş ve Amaç: Yoğun bakıma yatan hastalarda mortaliteyi öngörmek için çeşitli belirteçler ve farklı skorlama sistemlerinden faydalanılmaktadır. Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği (RDW), dolaşımdaki eritrositlerin hacim değişkenliğinin bir ölçütü olup rutin olarak tam kan sayımı incelemesinde bakılmaktadır. Son çalışmalar RDW'nin birçok farklı klinik ortamda prognostik değerini göstermiştir. Bu çalışma, kritik hastalarda RDW'nin mortalite ile ilişkisini araştırmayı ve skorlama sistemleri ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan ve ilk yatışında en az 8 gün kalan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri yoğun bakım ünitesine kabul sırasında prospektif olarak kaydedildi. Demografik verileri, ilk 24 saat içindeki, dördüncü ve sekizinci gündeki RDW değerleri, APACHE II skorları, komorbiditeleri, yoğun bakıma yatış ana nedenleri, kan transfüzyonu öyküleri, mekanik ventilasyon ihtiyaçları, Charlson komorbidite indeksleri, hesaplanan birinci, dördüncü ve sekizinci gün SOFA skorları kaydedildi. Çalışmanın sonlanım noktası 28 günlük sağkalım idi

Bulgular: Çalışmaya 77'si erkek, 51'i kadın olmak üzere toplam 128 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 67,2(±1,49) (SS), 28 günlük mortalite ise %39,8 idi. Hayatta kalmayan grupta daha yüksek APACHE II, RDW 8. günde, SOFA 1., 4., 8. günde ve Charlson komorbidite indeks değerleri saptandı. (Sırasıyla p=0.000, p=0.011, p=0.014, p= 0,011, p=0,000, p=0,033) Kan transfüzyonu almayan hastalar arasında ise hayatta kalmayan hastalarda APACHE II, 4.gün ve 8.gün RDW ve 4.gün,8.gün SOFA ve Charlson komorbidite index daha yüksek saptandı. (Sırasıyla p=0.000, p=0.049, p=0.014, p=0.036, p=0.000, p=0.034) Komorbiditeler arasında sadece diyabetes mellitus kan transfüzyonu almayanlar arasında hastalarda anlamlı yüksek bulundu. (p=0,011) Tüm hastalarda APACHE II ile 8. gün RDW arasında,

transfüzyon öyküsü olmayanlarda APACHE II ile 4., 8. gün RDW arasında anlamlı korelasyon saptandı

Sonuç: Kritik hastalarda mortaliteyi öngörmeye SOFA ve APACHE II pratikte kullanılan skorlama sistemleridir. Skorlama sistemleri ve RDW değerleri tek başlarına yeterli olmasa da hepsi bir bütün olarak kritik hastaların tanısında, prognozunda ve mortalitesinin tahmininde yarar sağlamaktadır. Kan transfüzyonu gibi RDW kullanımını kısıtlayan faktörler bulunmaktadır. Tüm bu sonuçlarla birlikte daha geniş ve kapsamlı çalışmaların yapılması faydalı görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım ünitesi, eritrosit dağılım aralığı, sağkalım, Mortalite



SUMMARY:

THE RELATIONSHIP OF RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH WITH MORTALITY IN PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Dr. Fethiye ESENKAYA

**Dokuz Eylul University School of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine,
The Intensive Care Unit, 35340 Inciralti/IZMIR**

Introduction and aim: Various markers and scoring systems are used to predict mortality in patients hospitalized in the intensive care unit. Red blood cell distribution width (RDW) is a measure of the volume variability of circulating erythrocytes and is routinely checked in a complete blood count. Recent studies have demonstrated the prognostic value of RDW in many different clinical settings. This study aims to investigate the relationship of RDW with mortality and compare it with scoring systems in critically ill patients

Material and Method: Patients who were hospitalized in the Intensive Care Unit of Dokuz Eylül University Hospital between November 2019 and December 2020 and stayed at least 8 days in their first hospitalization were included in the study. Data of the patients were recorded prospectively during admission to the intensive care unit. Demographics, RDW values within the first 24 hours and on the fourth and eighth days, APACHE II scores, comorbid diseases, main reasons for ICU admission, blood transfusion histories, need for mechanical ventilation, Charlson comorbidity index, SOFA scores calculated first, fourth and eighth days were recorded. The end-point was 28-day mortality.

Results: A total of 128 patients, 77 men, and 51 women were included in the study. The mean age of the patients was 67.2 (± 1.49) (SD), and the 28-day mortality was 39.8%. We detect higher APACHE-2, RDW on day 8, SOFA on day 1, 4, 8, and Charlson comorbidity index values in the non-surviving group. ($p=0.000$, $p=0.011$, $p=0.014$, $p=0.011$, $p=0.000$, $p=0.033$ respectively). Among the patients who did not receive blood transfusions, APACHE-II, RDW on day 4 and 8, SOFA on day 4 and day 8, and Charlson comorbidity index were found higher in patients who did not survive. ($p=0.000$, $p=0.049$, $p=0.014$, $p=0.036$, $p=0.000$, $p=0.034$ respectively) Among the comorbidities, only diabetes mellitus was detected significantly higher among those who did not receive blood transfusions. ($p=0.011$) There was a significant correlation between APACHE II and RDW on the 8th day in all patients, and between APACHE II and RDW on the 4th and 8th in those without a history of transfusion.

Conclusion: SOFA and APACHE-II are scoring systems used in practice to predict mortality in critically ill patients. Although scoring systems and RDW values are not sufficient on their own, they all provide benefits in the diagnosis, prognosis and estimation of mortality of critically ill patients as a whole. There are some factors limit the use of RDW, such as blood

transfusion. With all these results, it is considered beneficial to carry out larger and more comprehensive studies.

Keywords: Intensive care unit, red blood cell distribution, survival, Mortality



1. GİRİŞ VE AMAC

Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) geniş bir hastalık yelpazesine sahip çok heterojen bir hasta popülasyonuna sahiptir. Yoğun bakımda izlemi gereken hastaların genelde yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden hastalıkları mevcuttur ve hastaların mortalitesi hakkında kısa zamanda, basit yöntemlerle bilgi sahibi olunup, hastalık şiddetlerine uygun ortamlarda takiplerinin yapılması gereklidir. Başvuru sırasında hastaların prognoza dayalı olarak risk gruplarına sınıflandırılması yoğun bakımda sınırlı olan kaynakların uygun bir şekilde kullanılması açısından önemlidir. Mortaliteyi öngörmeye bazı testlerin ulaşılabilirliğinin ve uygulanabilirliğinin kısıtlı, maliyetlerinin yüksek olması gibi nedenlerle daha basit göstergelerle ilgili araştırmalar da devam etmektedir. Bu nedenle kritik hastalarda yeni prognostik belirteçlerin keşfedilmesine olan ilgi artmaktadır. Erken ve etkili prognoz tahminin; tedavi kararları ile ilgili önemli kararların iyileştirilmesine, yönetime ve zamanında hasta taburculuğuna yardımcı olması beklenilmektedir. Bu da potansiyel olarak ucuz serolojik bir belirteç olarak kırmızı kan hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümünü ön plana çıkartmaktadır.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), genellikle standart tam kan hücresi sayımının bir parçası olan eritrosit histogramlarından direkt olarak hesaplanan alyuvarların hacimlerindeki değişkenliği yani anizositozisi gösteren bir indekstir ve normal değerleri yüzde 11,5 ila 14,5 arasındadır. Yapılan çalışmalar birçok farklı klinik ortamda RDW'nin prognostik değerini göstermiştir. RDW düzeyinin düşüklüğü mümkün olmayıp, birçok anemi türünde, hemoglobinopatilerde ve kan transfüzyonu gibi bazı durumlarda arttığı bilinmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda RDW'nin koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner hastalıklarda da yükseldiği ve prognozla güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. (Chetan V. Hampole, Mehrotra, Thenappan, Gomberg-Maitland, & Shah, 2009; Karnad & Poskitt, 1985) **Safdar ve ark** çalışmalarında kritik yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında, RDW'nin 30 günlük mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğunu saptamıştır. RDW'nin tam kan sayımında rutin olarak ek maliyet olmadan ölçüldüğü göz önüne alındığında, bu kritik hastalarda “ucuz prognostik belirteç” olarak işlev görebilir. (Safdar et al., 2017) Kritik hastalarda yürütülen ilk çalışma Çin'de 602 hastanın dahil olduğu bir kohort çalışmasıydı ve çalışmanın sonucunda RDW yoğun bakım ünitesi mortalitesi ile ilişkili bulundu. (F Wang et al., n.d.) Sonrasında, iki ABD merkezli 10 yıllık büyük bir retrospektif çalışma bu bulguları doğruladı ve RDW'nin kritik hastalarda tüm nedenlere bağlı hasta ölümü ve septisemi riskinin güçlü bir öngörücüsü olduğunu buldu. (H.

Bazick, Chang, ..., & 2011, n.d.) Çeşitli çalışmalar pnömoni, septik şok, akut böbrek hasarı, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, periferik arter hastalığı ve klinik olarak anlamlı kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda RDW'yi prognostik bir belirteç olarak tanımlamıştır. (Braun et al., 2011a; Hunziker, Celi, Lee, & Howell, 2012; Otero et al., 2016a; Zhongheng Zhang, Xu, Ni, & Deng, 2013).RDW, 45 yaş ve üstü yetişkinlerin genel popülasyonunda da ve yine ayrı bir çalışmada da sepsisli yaşlı hastalarda mortalitenin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. (Kushang V. Patel, Ferrucci, Ershler, Longo, & Gurainik, 2009; A. Y. Wang, Ma, Kao, Tsai, & Chang, 2018) 1988-1994 yılları arasında yürütülen 15852 hastanın ayaktan izlendiği geniş bir çalışmada anemi ve ilgili beslenme eksiklikleri karıştırılmadığında RDW'nin kardiyovasküler hastalık, kanser ve kronik alt solunum yolu hastalığı ile ilişkili ölüm riskine ek olarak tüm nedenlere bağlı ölüm riskiyle güçlü bir biçimde ilişkili olduğu saptandı(Perlstein, Weuve, Pfeffer, & Beckman, 2009a). Bununla birlikte, kanıtlar RDW'nin karaciğer hastalıkları ile ilişkisi incelenmiş ve karaciğer sirozlu hastalar arasında RDW'de, Child Pugh derecesinin kötüleşmesi ile artış olduğu primer bilier sirozlu hastalarda mayo risk skoru ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. (Z. Hu et al., 2013) Bazı çalışmalar RDW'nin, akciğer, mide, kolon ve endometriyum kanserlerinin de dahil olduğu pek çok kanseri incelemiş ve genel kanser mortalitesini öngördüğünü bildirmiştir. (Li, Yang, Ma, Gong, & Chen, 2018)

RDW'nin neden mortalitenin etkili bir göstergesi olabileceğinin kesin patofizyolojik açıklaması tam olarak anlaşılamamıştır. Artmış oksidatif durumda enflamatuvar sitokinlerin salınmasının, demir immobilizasyonunda ve RDW artışında önemli bir rol oynayabileceği varsayımı ileri sürülmüştür. (Allen et al., 2010; Hunziker et al., 2012; Otero et al., 2016a; Z Zhang, Xu, Ni, disease, & 2013, n.d.) RDW'nin böylece klinik ortamda artması durumunda altta yatan karmaşık hiperinflamatuvar patolojik süreci düşündüren “ucuz prognostik belirteç” olarak kullanımı gündeme gelmiştir. (Allen et al., 2010; Lippi et al., 2009; Otero et al., 2016a) RDW'nin otomatik tam kan sayımı (CBC) analizlerine rutin olarak dahil edildiği ve ek bir maliyeti olmadığı düşünüldüğünde, etkili bir prognostik belirteç olarak kabul edilebilir. Bu araştırma çalışmasının amacı YBÜ hastalarında 28 günlük mortalite değerlendirilmesinde RDW'nin prognostik değerini bireysel bir faktör olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. RDW (Ortalama kırmızı kan hücrelerinin dağılım genişliği) nedir?

Eritrositlerin büyüklüklerinin dağılım genişliğini gösterir. Normalde eritrositler arasında çok az büyüklük farkı vardır. Farkın belirgin olmasına anisositoz denir. Bu durumda RDW değeri yüksek çıkacaktır. Yani RDW, eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değer olup eritrosit boyutları arası heterojenite arttıkça yükselir. (Bergin, 1985)

1922'de Price-Jones, bugün periferik yayma olarak kullandığımız kurutulmuş kan filmlerinde eritrosit çaplarının doğrudan ölçümlerini gözlemlediğinde ve bu çaplar için varyasyon katsayılarını hesapladığında pernisiyöz anemili hastalarda eritrositlerin ortalama çapının sağlıklı insanlardan daha büyük olduğu ve kanama sonrası anemili hastalarda eritrositlerin ortalama çapının sağlıklı insanlardan daha küçük olduğu sonucuna vardı. Bu ölçümlerden, ortalama korpusküler hacmin ve varyasyon katsayısının çan şeklinde bir eğriye (Gauss dağılımı) dağıldığını ortaya çıkaran histogramlar geliştirdi. Kırmızı hücrelerin boyutundaki ve dağılımındaki küçük değişikliklerin kan yaymasında görülmesindeki ve kantitasyondaki teknik zorluklar, geçmişte değerlendirmede tanısız bir yardımcı olarak anisositoz kullanımını engellemiştir. Bununla birlikte günümüzde partikül boyutlandırma teknolojisinin gelişimiyle artık kırmızı kan hücresi heterojenliğinin hızlı ve kesin bir şekilde ölçülmesi yaygınlaşmıştır. (Evans & Jehle, 1991) Bu teknolojinin gelişimi, anemi gelişmeden önce doktorun eritrosit sorunu konusunda uyarılmasına olanak tanır. Önceden de bahsedildiği gibi ortalama eritrosit hacimlerini (MCV) hesaplamının yanında makineler bize bu hacimlerin ortalama değere göre dağılımını da gösterir. RDW'deki değişiklikler MCV'dekilerden önce gelebilir. Örneğin, demir eksikliğinde RDW diğerlerinden önce artar. 1983 yılında Bessman isimli araştırmacı anemilerin MCV ve RDW değerlerine göre sınıflandırılmasını önermiştir. (Bessman, Gilmer, & Gardner, 1983)

Eritrosit çapının 6-8 µm olması beklenir. RDW, kırmızı hücre hacim dağılım histogramının varyasyon katsayısından hesaplanır. Eritrosit hacminin standart sapması (SD) dağılımı MCV'ye bölünür ve sonuç 100 ile çarpılır. RDW için normal aralık %11,5 ila %14,5 arasındadır. RDW'de azalmaya neden olabilecek bir durum mevcut değildir bu nedenle RDW ya normal ya da yükselmiş olarak bulunur. (Evans & Jehle, 1991)

MCV

Normal RDW eritrositlerin homojen hacimlere sahip olduğunu gösterir. Bu hücrelerin ya hepsi normaldir ya da bütün hücreler kalıtsal veya sonradan kazanılmış olgunlaşma problemine (örneğin aplastik aneminin bazı formları veya myelodisplastik sendrom) bağlı bir hastalığın etkisi altındadır. RDW'nin normal olması birçok durumu dışlamaz. Saxena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; pernisiyöz anemi (PA)'de makrositik kırmızı hücrelerden oluşan bir kırmızı hücre popülasyonu bulunmaktadır. Bundan dolayı başlangıçta RDW yüksektir ancak tüm hücreler büyüyünce RDW normal aralığa girer. Yirmi altı tedavi görmeyen PA'lı hastada yapılan bir çalışmada hastaların %31'inde normal RDW, %35'inde normal MCV ve %15'inden fazlasında da her iki bulgu birlikte görülmekteydi. (Saxena, Weiner, & Carmel, 1988) Bu nedenle normal RDW ve normal MCV veya normal MCV ve yüksek RDW birlikteliği pernisiyöz anemi teşhisinde tam olarak etkin olamaz.

Günümüzde RDW aneminin sınıflandırılmasına yardımcı olmak için geleneksel olarak hematoloji laboratuvarlarında kullanılır. Birçok araştırma RDW'nin kardiyovasküler hastalıklar, kronik kalp yetmezliği, sürekli böbrek replasman tedavisi ile tedavi edilen akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (Allen et al., 2010; Fujita et al., 2015; Hunziker et al., 2012; Kaya Ozdogan, 2015; Lippi et al., 2009; Muhlestein et al., 2016; Otero et al., 2016a; Shteinshnaider et al., 2015) Yakın zamanlarda çalışmalar, özofagus kanserinde RDW'nin prognoz markeri olarak kullanılabileceğini gösterirken (Han et al., 2019), aksini gösteren sistematik derleme ve metaanalizler mevcuttur. (L. Hu et al., 2017) Bir makalede çeşitli kanıtlar, RDW'nin inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreas bozuklukları özellikle akut pankreatit, çölyak hastalığı, kolon ve özofagus kanseri, hepatit ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere karaciğer bozuklukları gibi çeşitli gastrointestinal durumlarda yararlı bir prognostik faktör olabileceğini doğrulamaktadır. (Goyal et al., 2017) Yine bir kohort çalışmasında seçilmemiş hastalar arasında ilk kez RDW ile iki önemli plazma inflamatuvar belirteci olan hsCRRP ve ESR arasında bağımsız bir ilişki saptanmıştır. (Lippi et al., 2009)

RDW ucuz ve etkili bir prognostik belirteç olarak önemli olmasına rağmen, altta yatan mekanizma hala belirsizdir. Yoğun bakım ortamında sık karşılaşılan son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada renal disfonksiyonun klasik olarak azalmış eritropoietin üretimi ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve azalmış eritropoietin

seviyelerinin eritrosit olgunlaşmasını etkilediği, bunun da RDW'de bir artışa yol açtığı saptanmıştır. (Bowry & Gatti, 2011; Hunziker et al., 2012; Oh et al., n.d.; Sićaja et al., 2013; Weng, Wang, Chen, ..., & 2014, n.d.) Bu hastalar ayrıca, yüksek bir seviyede interlökin 1 veya interlökin 6 molekülüne sahiptir ve bu moleküller demir homeostazisini, bağırsaktan demir emilimini ve retiküloendotelial depolardan demir salınımını inhibe ederek düzenler. Bu aynı zamanda eritrosit olgunlaşmasının önlenmesine ve RDW'nin artmasına neden olur. (Sićaja et al., 2013) Artan RDW'yi akut hastalıkta mortalite prognozunun potansiyel bir göstergesi yapan kesin patofizyoloji de çok açık değildir. Artan kırmızı kan hücresi tahribatı, kan kaybı veya kan transfüzyonlarından sonra RDW yükselebilir. (Fujita et al., 2015; Hunziker et al., 2012; Meynaar et al., n.d.; Sićaja et al., 2013; Weng et al., n.d.) Bununla birlikte, tıbbi literatürdeki birçok çalışmaya göre, RDW ve mortalite arasındaki ilişki anemiden bağımsızdır. (Förhéc, Gombos, Borgulya, ..., & 2009, n.d.; Loveday, Sinclair, & Badrick, 2015; Oh et al., n.d.; Pascual-Figal et al., 2009; Ramby, Goodman, Wald, one, & 2015, n.d.). Makul bir açıklama, RDW'nin inflamasyonla ilişkili oksidatif stresin belirteçlerinden biri olmasıdır. Şiddetli pnömoni ve sepsis gibi şiddetli enflamatuvar koşulların eritropoizde bir bozulmaya neden olarak, kırmızı kan hücresi membran deforme olabilirliğini ve kırmızı kan hücresi dolaşımının yarı ömrünü değiştirerek anizositoz derecesini arttırdığı bilinmektedir ve bu da RDW'nin artmasına neden olur. (Braun, Kheir, Mashiach, Naffaa, & Azzam, 2014; Fujita et al., 2015; Pascual-Figal et al., 2009; Shteinshnaider et al., 2015; Sićaja et al., 2013; Weng et al., n.d.) RDW, kritik hastalarda inflamasyon ve hayvan modellerinde oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir. (Ghaffari, 2008; Scharte, medicine, & 2003, n.d.) Ek olarak pro-inflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres septik hastalarda mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. (Calandra, Baumgartner, ..., & 1990, n.d.; Panacek, Marshall, ..., & 2004, n.d.; KV Patel, Semba, ..., & 2010, n.d.) (Lorente et al., 2014; Ogilvie, Groeneveld, Straub, & Thijs, 1991)

Son zamanlarda, yüksek RDW koroner hastalığı(Dabbah, Hammerman, ..., & 2010, n.d.; Lappé, Horne, Shah, acta, & 2011, n.d.; Sangoi, ..., & 2011, n.d.), kalp yetersizliği(Allen et al., 2010; Felker et al., 2007; Förhéc et al., n.d.; Pascual-Figal et al., 2009), pulmoner hipertansiyon(CV Hampole, Mehrotra, ..., & 2009, n.d.), akut pulmoner emboli(Seyhan, Sökücü, & Ömür, 2013), kalp durması(Kim et al., n.d.), inme(Ani, sciences, & 2009, n.d.), karaciğer hastalığı(Z. Hu et al., 2013; Lou, Wang, one, & 2012, n.d.) ve periferik arter hastalığı(Ye, Smith, cardiology, & 2011, n.d.) hastalarında mortalite artışı ile

ilişkilendirilmiştir. Yüksek RDW aynı zamanda genel popülasyonda artan mortalite ile de ilişkilendirilmiştir. (KV Patel et al., n.d.; Perlstein, Weuve, Pfeffer, & Beckman, 2009b).

RDW daha önce bulaşıcı hastalıkları olan hastalarda araştırılmıştır. Toplum kökenli pnömoni(Braun et al., 2011b)(Lee et al., n.d.), gram-negatif bakteriyemi(Ku et al., n.d.) ve şiddetli sepsis(Jo et al., n.d.)tanılı yoğun bakım hastalarında yüksek RDW mortalitenin artmasıyla ilişkilendirilmiştir(H. S. Bazick, Chang, Mahadevappa, Gibbons, & Christopher, 2011; F Wang et al., n.d.).

Yoğun bakım hastalarında prognostik bir belirteç olarak RDW, acil zamanlama ve etkili terapötik müdahale ile ilgili kararların iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Bu kullanım aynı zamanda hastaların kabulü sırasında erken taburcu olma ile ilgili klinik kararların alınmasına da yardımcı olabilir. Ayrıca, RDW'nin kabul tam kan sayımı analizinin bir parçası olarak rutin olarak ölçüldüğü ve dolayısıyla ek maliyetlerin olmadığı göz önüne alındığında gelecekteki çalışmalarda RDW'yi hastalık şiddet skoruna dahil edilmesi düşünülebilir. Bu çalışmanın amacı, RDW'nin 28 günlük mortalite ile ilişkisini analiz etmek, yoğun bakım hastalarında prognostik bir belirteç olarak kullanılabiliğini tespit etmek ve mortaliteyi öngören şiddet skorları ile RDW ilişkisini araştırmaktır.

2.2. Yoğun Bakım Üniteleri

Kritik Bakım Tıbbının evrimi, bu tanımın öncüleri olan yoğun bakım ve yoğun terapi ile başlar. Yakın izlem için ayrı bir izlem alanı oluşturma düşüncesi 1850'li yıllarda Kırım Savaşı sırasında savaşta yaralanan İngiliz askerlerinin majör yaralanmaları ve cerrahi müdahaleleri için ayrılan bölümlere dayanır. Yaklaşık 130 yıl önce, operasyondan yeni çıkan hastaların, ameliyat sonrası bakım ve gözlem için operasyon salonlarına yakın yerlerde tutulmaları söz konusu idi. (Hilberman, 1975) Bu derlenme odalarını yoğun bakım ünitelerinin prototipi olarak tanımlamışlardır. 19. yüzyılın hastanelerinde hemşirelik istasyonlarına yakın yerlerde profesyonel hemşireler tarafından verildiği bilinen ilk fiziksel bakım belgelenmektedir.

Yapay solunumun hayat kurtarıcı olduğu uzun zamandır bilinmesine rağmen solunum yolu kontrolü ve mekanik ventilasyondaki gelişmeler zaman içinde uygulamaya geçmiştir. Yoğun bakımda çok amaçlı gelişmiş yatak başı ventilatörlerin yerini alması yaklaşık 1960 yıllarındadır. (Petty, 1990)

İlk yoğun bakım üniteleri beyin cerrahi ve genel cerrahi hastalarına yönelik respiratuar, kardiyak, renal, pediatrik ve obstetrik bakım için geliştirilmiştir. Cerrahi ve dahili

hastaların yaşam desteği ve monitörizasyonunda farklılıkların olmadığı düşünülerek birleştirme yönünde eğilimler oluşmuştur. Bu anlayış çerçevesinde ilk multidisipliner yoğun bakım merkezi 1958 yılında Baltimore Üniversite Hastanesinde kurulmuştur. (Weil & Tang, 2011)

Yenidoğanlar için kuvözlerin, böbrek fonksiyonunu destekleyici cihazların, ventilatörlerin geliştirilmesiyle kritik bakım gelişmiş ülkelerde bir uzmanlık disiplini olarak şaşırtıcı bir şekilde hızla tanındı ve 50 yıldan daha kısa bir süre içinde onaylı bir alt uzmanlık olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde resmen yerleşti. (Weil & Tang, 2011)

Yoğun bakım üniteleri, bir veya daha fazla organ veya organ sistemlerinde ciddi işlev bozukluğu sebebiyle yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların iyileştirilmesini amaçlayan, fiziksel alt yapısı ve konumu itibariyle hasta bakımı açısından özellik taşıyan, ileri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış, yaşamsal göstergelerin izlendiği, hasta takip ve tedavisinin 24 saat esasına dayalı olarak kesintisiz sağlandığı servislerdir. (Mevzuat, 2019)

Yoğun bakım derneklerince belirtildiği gibi, yoğun bakım üniteleri akut veya potansiyel olarak geri dönüşümlü hayatı tehdit eden acil durum riski altındaki hastaların bakımının yanı sıra, organ destek sistemi sağlamak, elektif kompleks cerrahi uygulanacak olan ve organ fonksiyon bozukluğu olan veya riski olan hastaların yaşamsal organ fonksiyonlarının monitorizasyonunu yapmaktır. Yoğun bakım hastası fizyolojik dengesini yitirmiş, günün 24 saati sürekli ve yoğun bir izlem ve organ destek tedavisi gerektiren hastadır.

2.3.Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite Tahmini

Son yıllarda tıp ve teknoloji alanındaki hızlı gelişmeler ile hastalıkların fizyopatolojileri hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunması, durumu ağır ve hiçbir tedavi yönteminin faydalı olmayacağı düşünülen hastaların da iyileşebileceği düşüncesini doğurmuştur. Çok yönlü bakım ve ekipmanın, tedavisi güç veya acil tedavi gerektiren hastalarda uygulamaya konması yoğun bakım kavramını doğurmuş ve yoğun bakım hedeflerinin belirlenmesini sağlamıştır.

Yoğun bakım hastalarında, hastalığın ciddiyetinin fazla olması yüksek mortalite riskini beraberinde getirmektedir. YBÜ'ne özgü hastalıklar ve tedaviler, hastaları belirgin olarak daha fazla komplikasyon riskine maruz bırakmaktadır. Yoğun bakım hastasının tedavisindeki en önemli faktör hastalığın sık değerlendirme ve tedavi değişikliği gerektiren süreçtir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar farklı koşullarda olabildiğinden, bu hastaların mortalite

ve morbidite yönünden karşılaştırılmaları, sonuçların değerlendirilmesi ve prognozun belirlenebilmesi çok önemli ve zordur. (Albert, Slutsky, Ranieri, Takala, & Torres, 2006)

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir. Hastalık ciddiyeti ise, anatomik olarak travmada Yaralanma Şiddeti Skoru [Injury Severity Score (ISS)] ile ya da fonksiyonlar üzerinden nörolojik bozukluklarda Glasgow Koma Skoru (GKS) ile değerlendirilebilir. (Ball, Redman, & Grounds, 2002)

Tıp ve teknolojiadaki gelişmelerin sonucunda yoğun bakım mortalitesinin azaltılması en önemli hedeflerden biridir. Yoğun bakım pratiğinde çeşitli skorlama sistemleri, belirteçler kullanılmakta ve mortaliteyi ön gördürecek, tedavi seyrini değiştirebilecek moleküller araştırılmaya devam etmektedir. İdeal belirtecin ucuz, günlük pratikte kolay kullanılabilir olması gerekmektedir.

2.4. Biyobelirteçler

Kritik hastalarda mortaliteyi öngörebilecek yüzden fazla biyobelirtece ilişkin aralarında akut faz proteinleri, sitokinler, kemokinler, vazodilatatörler, organ disfonksiyonuyla ilgili biyobelirteçler, vasküler hasar biyobelirteçleri, hücre yüzey biyobelirteçleri, koagülasyon biyobelirteçleri, reseptör biyobelirteçleri ve laktat gibi farklı moleküllerin yer aldığı birçok çalışma yapılmıştır.

2.5. Yoğun Bakım Takibinde Kullanılan Skorlama Sistemleri

Yakın zamana kadar, kritik hastalıklardaki prognoz ve sonucun belirlenmesi oldukça karışık olarak görünüyordu ve kritik hastalıklara yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi boyunca mortal olarak bakılıyordu. Gelişen yoğun bakım uzmanlığı ve artan sağkalım oranları sonrası uzun dönemde morbidite terimi ortaya çıktı. Böylece kritik hastalığın ciddiyeti, karışıklığını anlamak ve tedavisini yakalamak için geliştirilen sistemlere ek olarak uzun süreli morbiditeyi kestirmede etkili olacak organ disfonksiyon bozukluklarını içeren ileri bir anlayışa ihtiyaç doğdu. (Albert et al., 2006)

Hastanelerin ekonomik koşulları gerek tıbbi personel gerekse ekipman kaynaklarının etkin ve planlı bir şekilde kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Yoğun bakım ünitesine alınması planlanan hastalar için yoğun bakım gerekli olup olmadığı, yanıtlanması gereken bir soru haline gelmiştir. (Baker, O'Neill, Haddon, & Long, 1974; Champion et al., 1980; Knaus,

Zimmerman, Wagner, Draper, & Lawrence, 1981) Alınan hastaların nasıl daha başarılı takip edileceği ve prognozdan önceden nasıl haberdar olunacağı önem kazanmıştır.

1980'lerden itibaren YBÜ'de prognoz tahmin modellerinin geliştirilmeye başlanmıştır. 1981'de Knaus ve ark. APACHE sistemini, 2 sene sonra Gall ve ark Simplified Acute Physiology Score (SAPS) sistemini geliştirmişlerdir. (Gall, Lemeshow, & Saulnier, 1993) Hastalık şiddeti ve mortalite ile ilişkili olduğu düşünülen faktörlerin, YBÜ hastalarından oluşan büyük veri tabanlarında çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmeleri, hastalık şiddeti ve mortalite üzerine etkileri ölçüsünde puanlandırılmaları yoluyla geliştirilmişlerdir. Bu ilk jenerasyon modelleri daha pratik modeller olan APACHE II ve Mortality Prediction Model (MPM) modellerinin geliştirilmesi izlemiştir. Prognoz tahmin modellerinde genel olarak ilk 24 saate ait çeşitli hasta verileri, yaş, fizyolojik rezerv göstergeleri, YBÜ'ne yatış sebebi gibi değişkenler kullanılmıştır. 1990'lerden itibaren üçüncü jenerasyon (APACHE III, SAPS II, MPM II) mortalite tahmin modellerinin geliştirilmesine başlanmıştır. Bu modeller uluslararası veri tabanı kullanılarak, daha sofistike istatistikî yöntemlerin uygulanmasıyla geliştirilmişlerdir. Ancak halen APACHE II tüm dünyada en yaygın kullanılan mortalite tahmin modelidir. Bunda kolay ulaşılabilirliği, nispeten pratik oluşu ve alışkanlıklar rol oynamaktadır. Mortalite tahmin modelleri skorlama sistemleri olup, hastanın aldığı toplam skoru kullanarak bir formülle mortalite olasılığını hesaplar (Knaus, Draper, Wagner, & Zimmerman, 1985; Knaus et al., 1981). Skorlama sistemleri mortalite tahmin modelleri ve morbiditeyi değerlendiren organ disfonksiyonu skorlama sistemleri olarak iki esas kısımdan oluşur. Organ disfonksiyonu skorlama sistemleri organ disfonksiyonunu olabildiğince objektif, basit ve kolay elde edilebilir değişkenlerle tanımlamak amacıyla geliştirilmiş sistemlerdir (Vincent et al., 1996). Organ disfonksiyonu hem morbidite hem de mortalite ile ilişkilidir. (Khwannimit, 2007)

Hastaların yoğun bakıma kabulü sırasında kesin tanısı belirlenmemiş organ yetmezlikleri olabilmektedir. Bu nedenle kesin tanıya dayalı bir puanlama sistemi uygulanamayacağından, fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. (Bouch & Thompson, 2008) Bu sistemler hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla hastaların günlük ölçümlerden edinilen veriler kullanılır. (Karabıyık, 2010)

Skorlama sistemleri, temel olarak prognozu gösterenler ve organ yetmezliklerini gösterenler olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Sık kullanılan skorlama sistemleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sık kullanılan Skorlama Sistemleri

PROGNOSTİK	ORGAN YETMEZLİĞİ
APACHE II	SOFA
SAPS II	MODS
MPM	LODS
GKS	

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, MPM: Mortality Prediction Model, GKS: GlaskowComaScore
MODS: Multiple Organ Dysfunction Score, LODS: Logistic Organ Dysfunction Score,
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score

2.5.1. APACHE:

APACHE 1981: 1981 yılından bu yana yaygın olarak kullanılmakta olan bu skorlama sistemi temel olarak önceden var olan hastalık, hastanın rezervi, akut hastalığın ciddiyetine bağlıdır. İki bölümden oluşur. İlk bölüm olan akut fizyoloji skoru 7 organ sistemine ait 34 bireysel değişkeni içeren parametrelerin, 0-4 arası puanlanması ile oluşur. Toplam akut fizyoloji skoru hastalığın ciddiyetini gösterir. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılması, yoğun bakımda geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler üzerinden yapılır. İkinci bölüm ise kronik sağlık durumudur. A, B, C, D, E olarak harflerle belirlenir. "A", akut hastalıktan önceki son altı aylık dönemde sağlıklı olan bir bireyi ifade ederken, "D", ciddi, kronik organ sistem yetmezliğini gösterir. Bu sistem yanığı olan ve kardiyopulmoner by-pass geçiren hastalarda kullanılmaz. (Knaus et al., 1981)

APACHE II: 1985 yılında karmaşık olan ilk APACHE sisteminin Knaus ve arkadaşları tarafından klinik olarak daha basit ve uygulanabilir hale getirilmesinden beri yaygın kullanılan APACHE skorlama sisteminin amacı hastaları klinik ciddiyetine göre sınıflandırmaktır(Knaus et al., 1985). APACHE skorlama sisteminde bulunan akut fizyoloji skoru ve kronik sağlık durumuna ek olarak akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden

bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğu düşünülen yaş bölümü eklerek 3 bölümden oluşturulmuştur. APACHE I 'de hesaplanan fizyolojik parametreler sadeleştirilerek 34'ten 12'ye indirilmiştir. Cilt testi, serum osmolaritesi, laktik asit düzeyi gibi parametreler çıkarılmış, serum BUN yerine kreatinin, bikarbonat yerine arteriyel pH sisteme dahil edilmiştir. Serum albümin, glukoz düzeyi, santral venöz basınç gibi tedaviden etkilenen bazı parametreler ise önemini yitirmiş ve sistemden çıkarılmıştır. Bazı parametrelerin puan ağırlıkları değiştirilmiştir ve Glasgow koma skalası skoru daha önemli hale gelmiştir(Teres, Brown, & Lemeshow, 1982). Akut renal yetmezlik varlığında serum kreatinin değerinin aldığı puan ikiye katlanmıştır(Knaus et al., 1985). APACHE sisteminde değerlendirmeye katılan alveolo-arteryel oksijen basınç gradiyentini hesaplamak için kullanılan denklem inspire edilen oksijen (FiO₂) düzeyine bağımlı olduğundan, FiO₂'nin 0,5'ten düşük olduğu durumlarda parsiyel arteryel oksijen basıncının (PaO₂) değerlendirildiği bir sistem geliştirilmiştir.

APACHE II toplam puanı, akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumuna hastanın acil veya elektif operasyon geçirip geçirmemesi de eklenerek hesaplanır. Ciddi organ sistem bozukluğu ya da immünsüpresyon öyküsü olanlara, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlara 5 puan verilirken, elektif yatışlara 2 puan verilmiştir. En yüksek puan 71'dir. APACHE II'de toplam puan yükseldikçe mortalite oranı artar. (Tablo 2) (Karabıyık, 2010)

APACHE II skora sisteminin yetersizlikleri de vardır: Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır.

APACHE III: APACHE II sisteminde değişkenlerin alt ve üst değerleri aynı çalışma grubu tarafından tespit edilerek, her aralık için başka bir puan kullanılmış ve sistem yenilenerek, APACHE III geliştirilmiştir, primer hastalık tanıları kısmı genişletilmiş ve hastanın yoğun bakıma nereden geldiği (acil servis, servis vb.) de eklenmiştir. İstatistiksel gücü iyileştirilmiş, daha objektif, hastanın bireysel iyileşmesi ve yoğun bakımda hastalıktan taburculuğu etkileyen faktörleri iyi tanımlayabilen bir sistemdir. İnsan immün yetmezlik virüsü ve hematolojik malignite kronik sağlık puanlarına eklenmiş olmakla birlikte daha önceki iki sistemden daha az komplekstir. APACHE III skora sistemi çok daha ayrıntılı bir sistem olmanın yanında, yoğun bakım alanında gelişen eğilimleri yansıtması açısından da değerlidir. (Knaus et al., 1991)

APACHE III'ün performansının APACHE II'den daha iyi olduğu ve triajda kullanılabildiği gösterilmiştir. Ancak performans göstergesi olarak diğerlerine göre daha güçlü olan bu skora sisteminin kullanılabilmesi için bir yazılım programı geliştirilmiştir.

Diğer sistemlerden çok daha ayrıntılı bir değerlendirme yapabilmesine karşın, bu nedenle APACHE III sisteminin kullanımı önemli ölçüde kısıtlanmıştır.

APACHE IV: Önceki APACHE modellerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini geliştirmek amacıyla, APACHE III'ün belirleyici değişkenlerine yeni değişkenler eklenerek son yıllarda yeniden yapılandırılmıştır. Bu yeni sistemde akut fizyolojik skordaki değişkenler APACHE III'te olduğu gibi kalırken, yeni olarak giriş tanısı, yoğun bakıma geldiği yer, yeniden yatış özellikleri, yoğun bakım öncesinde hastanede yatış süresi, ilk 24 saat içinde uygulanan mekanik ventilasyon ve trombolitik tedaviler değerlendirmeye eklenmiştir. (Zimmerman, Kramer, McNair, & Malila, 2006)

Tablo 2. APACHE II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi Skoru)

Fizyolojik Değişkenler	Yüksek Değerler					Düşük Değerler				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Isı (Rektal, °C)	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9	
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	≥ 160	130-159	10-129		70-109		50-69		≤ 49	
Kalp Hızı (Atım/dk)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Solunum hızı (/dk) Spontan/ Mekanik	≥ 50	35-49		25-34	12-24	12-41	6-9		≤ 5	
Oksijenasyon FiO ₂ ≥0.5 ise A-aO ₂	≥ 500	350-499	200-349		≤ 200					
Oksijenasyon FiO ₂ ≤0.5 ise PaO ₂						61-70	55-60		<55	
Arteriyel pH	≥ 7.7	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
Venöz HCO ₃	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15	
Sodyum (mEq/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110	

Potasyum (mEq/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum kreatinin (mg/dl) Akut Renal Yetmezlik x 2	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4			< 0.6	
Hematokrit (%)	>60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Lökosit (/mm³ x1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Glasgow koma skalası skoru (GKS) Puan = 15- Gerçek GKS									
<p>Akut Fizyoloji Skoru: Yukarıdaki 12 parametrenin toplamı</p> <p>Yaş Puanı (yıl): <44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥75 = 6 puan</p> <p>Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immunsupresyon varsa*</p> <p>Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta = 5 puan</p> <p>Elektif postoperatif hasta = 2 puan</p> <p>Toplam APACHE II skoru = A+B+C</p>									
<p>*Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertansiyon, buna bağlı gastrointestinal sistem kanamaları, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma. Kardiyovasküler: İstirahatte anjina, kardiyak semptomlar; aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstruktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon. Renal: Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi. İmmunsupresyon: İmmunsupresor, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda)</p>									

2.5.2. SOFA:

SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (ESICM) tarafından organize edilen bir konsensus ile sepsis gelişen hastalarda ortaya çıkan organ yetersizliğinin düzeyini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir. Fakat sepsis gelişmeyen hastalarda da kullanılabileği anlaşıldığından ismi Sequential Organ Failure Assesment (Ardışık Organ Yetersizlik Değerlendirmesi) şeklinde düzenlenmiştir. (Vincent et al., 1996) Altı organ sistemi solunum, kardiyovasküler, santral sinir sistemi, renal, koagülasyon ve karaciğer 1 ile 4 arasında puan verilerek değerlendirilir ve günlük olarak en kötü değer kaydedilir. (Tablo 3) Toplam puan 0 ile 24 arasında değişir; puanın yükselmesi morbiditenin kötüleştiğine işaret etmektedir. SOFA günlük olarak hesaplanmakta ancak günlük bakılmayan parametrelerin yerine bir önceki günün değeri ya da bir önceki ve bir sonraki günün değerlerinin ortalaması alınmaktadır. Sistemde skorun 0 olması organ değerlendirmesini normal olduğunu gösterirken, skorun yükselmesi kademeli olarak organ

yetersizliğini ifade eder. SOFA skoru ≥ 3 olması o sistem için organ yetmezliği olarak tanımlanır. (Karabıyık, 2010; Vincent et al., 1996)

Belçika’da 352 hasta ile yapılan çalışmada başlangıç, en yüksek ve ortalama SOFA skorları mortalite ile iyi koreleydi. İlk ve en yüksek puanı 11'den fazla veya ortalama puanı 5'ten fazla olanlarda ölüm oranı %80'den fazla görüldü. (Lopes Ferreira, Peres Bota, Bross, Mélot, & Vincent, 2001) Yine bir çalışmada tıbbi ve cerrahi yoğun bakım hastalarında başvuru sırasında bakılan SOFA skoruna dayanarak mortaliteyi öngören modeller APACHE II ve III'den yalnızca biraz daha kötüyken SAPS II ile yarışır durumdaydı. Sıralı bakılan SOFA modelleri ise diğer organ yetmezliği puanları ile karşılaştırılabilir bir performansa sahip gibi görünmekteydi. Sıralı SOFA türevlerinin APACHE II / III ve SAPS II modelleriyle kombinasyonu, her iki modelin tek başına prognostik performansını açıkça geliştirdi. (Q & de Jonge, 2008)

Tablo 3. SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment) Skoru

SOFA Skoru	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Koagülasyon Trombosit (10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Karaciğer Bilirubin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiyovasküler Hipotansiyon	Yok	Ortalama Arter Basıncı <70 mmhg	Dopamin ≤5 mcg/kg/dk Veya Herhangi bir dozda dobutamin	Dopamin 5.1-15 mcg/kg/dk Veya Noradrenalin ≤0.1 mcg/kg/dk Veya Adrenalin ≤0.1 mcg/kg/dk	Dopamin >15 mcg/kg/dk veya Adrenalin >0.1 mcg/kg/dk veya Noradrenalin >0.1 mcg/kg/dk
Merkezi Sinir Sistemi Glasgow Koma Skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0

2.5.3. Charlson Komorbidite İndeksi

Charlson Komorbidite indeks (CCI) skor sistemi 1987’de Charlson tarafından komorbid hastalıkları sınıflayarak ve hastalıkların ağırlıklarını ölçerek mortaliteyi tahmin

etmek için oluşturulmuş bir skorlama sistemidir(Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987). Komorbiditelerden kaynaklanan bir yıllık mortaliteyi göstermektedir. Komorbidite indeksinin artması ile atfedilen kümülatif mortalite artmaktadır(Cullen, Civetta, Briggs, & Ferrara, 1974). Miyokard infarktüsüne, konjestif kalp yetmezliğine, periferel vasküler hastalıklara, serebrovasküler hastalıklara, demansa, kronik pulmoner hastalığa, bağ dokusu hastalığına, ülser hastalığına, hafif karaciğer hastalığına, diyabete 1 puan, hemiplejiye, orta veya ağır renal hastalığa, hedef organ hasarlı diyabete, malignensi varlığına, lösemiye, malign lenfomaya 2 puan, orta veya ağır karaciğer hastalığına 3 puan, metastatik solid malignensine, Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu'na (AIDS) 6 puan verilerek hesaplanır(Tablo 4). CCI, 1 – 6 arasında puanlandırılmış 19 tıbbi durum içermekte olup total skor 0 – 37 arasında değişir. İndekste her hastalık için mortalite 12 ay içinde bir rölatif mortalite riskine çevrilmiştir. Puanlama her bir durumun rölatif riskine göre yapılmaktadır. Örneğin RR <1,2 ise 0 puan, RR \geq 1,2 – 1,5< ise 1 puan, RR \geq 1,5 – 2,5< ise 2 puan, RR \geq 2,5 – 3,5< ise 3 puan ve iki durum için (metastatik solid tümör ve AIDS) ise 6 puan olarak değerlendirilmektedir. CKİ 5'ten büyük olan hastalarda mortalite ve morbidite artmaktadır(Charlson et al., 1987). CCI'nin derlemeleri güvenilirliğini, mortalite ile uyumlu kolerasyon gösterirliğini, kolay modifiye olabilirliliğini (özellikle yaş etkisine göre) ön plana çıkarmaktadır. CCI'nin temel kısıtlılıkları sadece indekste yer alan 19 tıbbi durumdan alınan verileri içermesi, malign olmayan hematolojik hastalıkların (örneğin, anemi gibi) dışlanması ve 6 ayın altındaki sonuçlar için prediktif yeteneğinin azalmasıdır. CCI kolay kullanımı, seri puanlama ve yaygın kullanımı olması açısından önerilmektedir. (Extermann, 2000)

Tablo 4. Charlson Komorbidite İndeks Skor Sistemi

Skor*	Tıbbi Durumlar
1	Myokardinfarktüsü Konjestif Kalp Yetmezliği Periferik Vasküler Hastalık (Aort Anevrizması ≥ 6 cm ise dahil) Serebrovasküler Hastalık (Orta düzey veya hafif hasarla birlikte Trans İskemik Atak dahil) Demans Kronik pulmoner Hastalık Konnektif Doku Hastalığı/ Romatolojik Hastalık Peptik Ülser Hafif düzeyde Karaciğer Hastalıkları (Portal Hipertansiyonun eşlik etmediği kronik hepatitler dahil) Hedef Organ Hasarının eşlik etmediği Diyabetes Mellitus (Sadece diyet ile kontrol altında olanlar dahil değil)
2	Hemipleji Orta ya da Ciddi Böbrek Hastalıkları Hedef Organ Hasarı olan Diyabetes Mellitus (nefropati, retinopati, nöropati, kontrolsüz Diyabetes Mellitus) Metastaz yapmamış tümör (tanıdan >5 yıl geçmiş ise, dahil edilmeyecek) Lösemi (Akut/Kronik) Lenfoma
3	Orta ya da Ciddi Karaciğer Hastalıkları
6	Metastatik solid tümör Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)

*Toplam puan her bir komorbid durumun birbirine eklenmesi ile elde edilir. Kırk yaş üzerindeki her on yıl için bir puan eklenir. (50-59: 1 puan, 60-69: 2 puan gibi).

3. GEREK VE YÖNTEM:

3.1. Etik Kurul Onayı

“Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda kırmızı kan hücre dağılım genişliğinin mortalite ile olan ilişkisi” başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’nun 26.10.2020 tarihli 2020/26-61 protokol kararı (EK-1) ile uygun bulunmuştur.

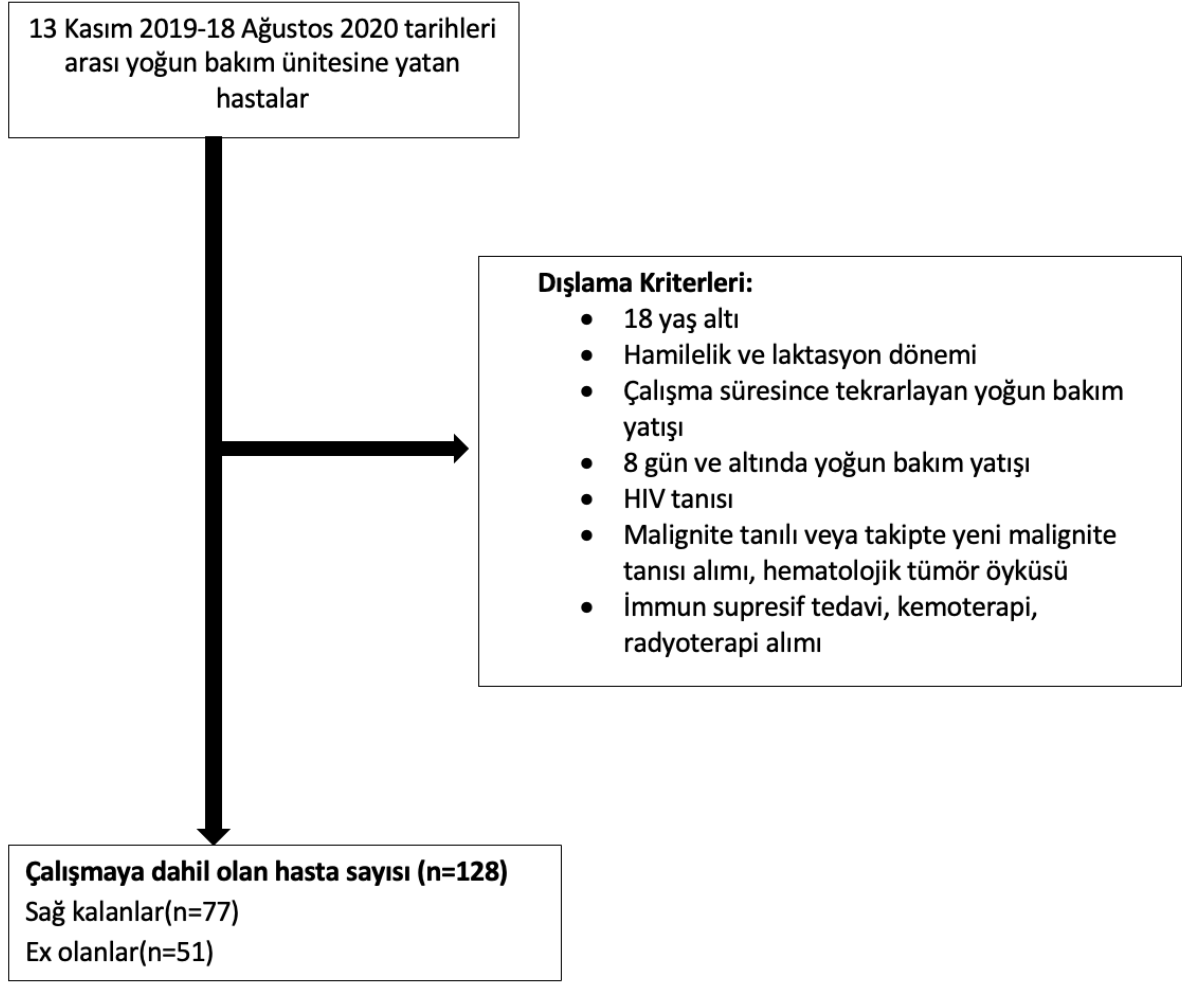
3.2. Hasta Seçimi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesi 3. Basamak yoğun bakım hizmeti veren bir merkez olup, çalışmaya Kasım 2019-Ağustos 2020 tarihleri arasında üniteye kabul edilen ardışık tüm hastalar arasından 18 yaşın üzerinde olup, yoğun bakıma yatışı kendisi veya 1. derece yakını tarafından uygun görülen, en az 8 gün süreyle yoğun bakımda izlenen hastalar dahil edildi.

3.3 Hasta dışlama kriterleri

On sekiz yaşın altındakiler, 8 gün ve altında yoğun bakım yatışı bulunanlar, çalışma tarihleri arasında tekrar yoğun bakım yatışı olanlar, hamile veya laktasyon döneminde olanlar, HIV tanılı, malignite tanılı hastalar veya takipte yeni malignite tanısı alan hastalar, immüsupresif tedavi, kemoterapi, radyoterapi , solid hematolojik tümör öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. (Şekil 1)

Şekil 1. Hasta dahil edilme kriterleri



3.4 Çalışma Tasarımı

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri (Yaşı, cinsiyeti, dosya numarası), yoğun bakıma yatış tanıları, ana sebepleri ve yatış tarihleri, RDW 1.gün, 4.gün ve 8.gün değerleri, SOFA 1.gün, 4.gün ve 8.gün skorları, APACHE II skorları, ek hastalıkları, Charlson Komorbidite İndeksleri, mekanik ventilasyon ihtiyaçları, yatışı süresince veya yatışından 120 gün öncesinde kan transfüzyonu alıp almadıkları, sepsis gelişip gelişmediği değerlendirilmiştir. Bu çalışma prospektif olarak kurgulanmış bir çalışmadır. Hastaların verileri prospektif olarak hastanın yoğun bakıma yatışı sırasında kayıt altına alınmıştır. Hastaların günlük rutin olarak halihazırda bakılan hemogramlarından tarama yapılmıştır, araştırma bütçesi yoktur. Araştırma sırasında hastalarda yalnızca günlük olarak rutin çalışılan hemogramların taranması , SOFA ve APACHE-2 skoru hesaplaması nedeniyle araştırma sırasında konuyla ilgili herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası 28. gün sağkalım idi. RDW değerindeki değişiklik ve mevcut bakılan parametrelerin

hem tek başlarına hem de birbirleri ile kombinasyonları karşılaştırıldığında 28 günlük mortaliteyi öngörme açısından anlamlı olup olmadığına bakıldı. Aynı zamanda mortalite öngörücülüğü açısından RDW'nin cut-off değeri üzerine çalışıldı.

3.5. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bağımlı değişkenler RDW, APACHE 2, SOFA, CCI iken; bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar (hastaların hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, depresyon, hiperlipidemi, serebrovasküler hastalık öyküsü vs.) idi. Yatış endikasyonları sorgulanıp kaydedildi, kan transfüzyonu ihtiyaçları belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz:

RDW, otomatik tam kan sayımı panelinin bir parçası olarak ölçülmüştür. Kurumumuzda %11,8 ile %14,3 arası RDW için referans aralığı olarak kabul edilmektedir. Hastaların yatış, 4. ve 8.güne ait toplanan tüm verileri Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, ABD) kullanılarak işlendi ve tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25 (IBM, Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Toplanan verilerin sıklığına ve mortaliteyle olan korelasyonuna bakıldı. Sürekli veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama \pm standart sapma (SD), normal dağılım göstermiyorsa ortanca ve %25- %75 arası çeyrekler arası aralıklarla ifade edilirken, kategorik değişkenler yüzde (%) veya oranlar olarak verildi.

İstatistiksel ana bağımlı değişken ölüm olarak alındı ve mortaliteyi etkilediği düşünülen faktörlerin analizi için "Pearson Ki-kare testi" ve gerekli yerlerde "Fisher's exact test" kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Bu gruplar arasında sürekli ve kategorik değişkenler analiz edildi. Normal dağılımlı sürekli değişkenleri analiz etmek için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Oluşturduğumuz çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanıldı ve bu faktörler belirlendikten sonra sağkalımı öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi ile incelendi, model uyumu için Hosmer ve Lemeshow testi kullanıldı. Tip 1 hata düzeyi <0.05 altında olan durumlar anlamlı olarak kabul değerlendirildi.

28 günlük mortaliteyi öngörmede laboratuvar parametrelerinin prediktif değerlerinin belirlenmesi ve eğri altındaki alanın (AUC) hesaplanması için ROC eğri analizleri kullanılmıştır.

3.7. Sonlanım Noktası

Hastaların 28. gün sağkalım sonlanım noktası olarak belirlendi.

4. BULGULAR:

Çalışma Kasım 2019-Aralık 2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve belirlenen kriterleri sağlayan 128 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 5'te sunulmuştur.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortancası 68,0 (58.0-79.7) iken, hastaların 77'si (%60,2) erkek, 51'i (%39,8) kadındı. Hastaların 28. gün sağkalımına bakıldığında çalışmaya katılan hastaların 77'sinde (%60,2) sağkalım mevcuttu. Komorbid hastalıklardan hipertansiyon 57'sinde(%44,5), diyabet 34'ünde (%26,6), koroner arter hastalığı 27'sinde (%21,1), kronik böbrek hastalığı 17'sinde (%13,3), kronik obstruktif akciğer hastalığı 22'sinde (%17,2) mevcuttu, 48 (%37,5) hastada sepsis gelişti, 97 (%75,8) hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı oldu ve 60 (%46,9) hastaya eritrosit replasmanı yapıldı.

28 günlük sağkalıma bakıldı. İki grup karşılaştırıldığında sağ kalanlar ve kalmayanlar arasında yaş, cinsiyet, komorbiditeler, sepsis, yoğun bakım yatışının ilk günü ve 4.günü bakılan RDW, mekanik ventilatör ihtiyacı ve eritrosit replasman durumları arasında anlamlı fark saptanmadı. APACHE II (p=0.000), 1., 4., 8. Gün SOFA (sırasıyla p=0.014, p=0.011, p=0.000), Charlson Komorbidite İndexleri (p=0.033) ve 8.gün RDW'de (p=0.011) ise sağ kalan ve kalmayan olan gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda kan transfüzyonuna bakılmaksızın hastalar değerlendirildiğinde sağkalım ile ilişkili komorbidite saptanmadı yine sepsis veya mekanik ventilatör ihtiyacı sağkalımla ilişkilendirilemedi. (Tablo 5)

Tablo 5. Hastaların yaş, cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık, transfüzon ihtiyacı dağılımı

Özellikler	Tüm hastalar (n:128)	Sağ Kalanlar (n:77)	Ex Olanlar (n:51)	P değeri
Yaş	68.0 (58.0-79.7)	67.0(56.0-79.0)	70.0 (64.0-81.0)	0.130
Cinsiyet				
<i>Kadın</i>	51 (39.8)	32 (41.6)	19 (37.3)	0.628
<i>Erkek</i>	77 (60.2)	45 (58.4)	32 (62.7)	
Komorbiditeler				
<i>Sepsis</i>	48 (37.5)	24 (31.2)	24 (47.1)	0.069
<i>Kronik böbrek hastalığı</i>	17 (13.3)	7 (9.1)	10 (19.6)	0.086
<i>Hipertansiyon</i>	57 (44.5)	32 (41.6)	25 (49.0)	0.406
<i>Koroner arter hastalığı</i>	27(21.1)	14(18.2)	13 (25.5)	0.321
<i>Diyabetes mellitus</i>	34 (26.6)	16 (20.8)	18 (35.3)	0.069
<i>KOAH</i>	22(17.2)	13 (16.9)	9 (17.6)	0.911
APACHE II	22.5 (15.2-30.0)	17.0 (12.0-23.0)	29.0 (25.0-34.0)	0.000
SOFA-1¹	7.0 (5.0-9.7)	6.0 (4.0-9.0)	8.0 (6.0-11.0)	0.014
SOFA-4²	6.0(5.0-9.0)	6.0(4.0-9.0)	7.0 (5.0-10.0)	0.011
SOFA-8³	6.0(4.0-9.0)	5.0(3.0-8.0)	8.0(6.0-10.0)	0.000
CCI	4.0 (2.0-5.0)	4.0 (2.0-5.0)	4.0 (3.0-6.0)	0.033
Laboratuvar				
<i>RDW-1, mg/dL⁴</i>	16.1 (14.4-17.5)	15.8(14.3-17.4)	16.2 (15.1-17.8)	0.145
<i>RDW-4, mg/dL⁵</i>	16.1 (14.7-17.7)	15.9 (14.4-17.2)	16.5 (15.3-19.0)	0.077

<i>RDW-8, mg/dL⁶</i>	16.0 (14.8-18.1)	15.9 (14.4-17.8)	16.5 (15.6-19.3)	0.011
Tedaviler				
<i>IMV</i>	97 (75.8)	57 (74.0)	40 (78.4)	0.569
<i>Eritrosit replasmanı</i>	60 (46.9)	33 (42.9)	27 (52.9)	0.263

Not: Tüm değerler sayısal(oran) ya da median (interquartile range) olarak kullanıldı. APACHE II için Student-T Testi diğerleri için Mann Whitney U analizi yapıldı.

Kısaltmalar: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CCI, Charlson Comorbidity Index; KOAH, Kronik obstruktif akciğer hastalığı; SOFA Score, The Sequential Organ Failure Assessment Score; RDW red cell distribution width, IMV, invasive mechanical ventilation

- ¹. 1.gün hedeflenen SOFA skoru
- ². 4.gün hedeflenen SOFA skoru
- ³. 8.gün hedeflenen SOFA skoru
- ⁴. 1.gün RDW
- ⁵. 4.gün RDW
- ⁶. 8.gün RDW

Yatışından 120 gün önce ve ilk 8 gün içinde eritrosit replasmanı yapılmayan hastalar arasında da 28 günlük sağkalıma bakıldı. İki grup karşılaştırıldığında sağ kalanlar ve kalmayanlar arasında APACHE II (p=0.000), 1., 4., 8.gün SOFA (sırasıyla p=0.214, p=0.036, p=0.000), CCI (p=0.034) ve 8.gün RDW' de (p=0.014) anlamlı fark saptanırken mekanik ventilatör ihtiyacının sağkalımla ilişkisi saptanmadı. Yine transfüzyon almayan 68 hastanın komorbiditelerine bakıldığında diyabetes mellitus dışında bir komorbiditede anlamlı fark görülmedi. (p=0.011)

Tablo 6. Transfüzyon almayan hastaların yaş, cinsiyet ve eşlik eden ek hastalık, transfüzyon ihtiyacı dağılımı

Özellikler	Transfüzyon almayan hastalar (n:68)	Sağ Kalanlar (n:44)	Ex Olanlar (n:24)	P değeri
Yaş	68.0 (58.2-80.5)	66.5 (54.2-78.5)	71.5 (64.2-85.2)	0.082
Cinsiyet				
<i>Kadın</i>	23 (33.8)	15 (65.2)	8 (34.8)	0.950
<i>Erkek</i>	45 (66.2)	29 (64.4)	16 (35.6)	
Komorbiditeler				
<i>Sepsis</i>	25 (36.8)	13 (52.0)	12 (48.0)	0.095
<i>Kronik böbrek hastalığı</i>	7 (10.3)	3 (42.9)	4 (57.1)	0.202
<i>Hipertansiyon</i>	28 (41.2)	16 (57.1)	12 (42.9)	0.275
<i>Koroner arter hastalığı</i>	14 (20.6)	9 (64.3)	5 (35.7)	0.971
<i>Diyabetes mellitus</i>	14 (20.6)	5 (35.7)	9 (64.3)	0.011
<i>KOAH</i>	15 (22.1)	8 (53.3)	7 (46.7)	0.461
APACHE II	21.3 (±9.8)	17.0 (±8.6)	29.2 (±6.6)	0.000
SOFA-1¹	7.0 (4.0-9.0)	6.7 (±3.7)	8.0 (6.0-11.0)	0.214
SOFA-4²	6.0 (4.0-8.0)	5.5 (4.0-8.7)	7.0 (5.0-10.0)	0.036
SOFA-8³	6.0 (3.0-8.0)	4.0 (3.0-6.0)	8.0 (6.0-9.7)	0.000
CCI	4.0 (2.2-5.0)	3.0 (2.0-5.0)	4.5 (3.0-6.0)	0.034
Laboratuvar				
<i>RDW-1, mg/dL⁴</i>	15.8 (14.3-16.7)	15.5 (±1.8)	16.3 (±2.1)	0.113
<i>RDW-4, mg/dL⁵</i>	15.7 (14.2-	15.5 (±1.8)	16.5 (±2.1)	0.050

	16.9)			
<i>RDW-8, mg/dL</i> ⁶	15.9 (14.4-17.3)	15.5 (\pm 2.0)	16.8 (\pm 1.9)	0.014
<i>IMV</i>	49 (72.1)	30 (61.2)	19 (38.8)	0.335

Not: Tüm değerler sayısal(oran) ya da median (interquartile range) olarak kullanıldı. APACHE II, SOFA-1, RDW-1, RDW-4, RDW-8 için Student-T Testi, yaş, SOFA-4, SOFA-8, CCI için Mann Whitney U analizi, diğerleri için Ki-kare testi yapıldı.

Kısaltmalar: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CCI, Charlson Comorbidity Index; KOAH, Kronik obstruktif akciğer hastalığı; SOFA, The Sequential Organ Failure Assessment Score; RDW red cell distribution width, IMV, invasive mechanical ventilation

¹. 1.gün hedeflenen SOFA skoru

². 4.gün hedeflenen SOFA skoru

³. 8.gün hedeflenen SOFA skoru

⁴. 1.gün RDW

⁵. 4.gün RDW

⁶. 8.gün RDW

8. gün RDW değerinin anlamlı çıkışından yola çıkarak 1.,4. Ve 8.gün RDW değerleri arasındaki değişimler incelendiğinde; 8. gün RDW ve 1.gün RDW arasında ve de 8.gün RDW ve 4.gün RDW arasında anlamlı bir değişim saptandı. (Tablo 7)

Tablo 7. RDW değişimlerinin sağkalımla ilişkisi

Özellikler	Sağ Kalanlar(n=77)	Ex Olanlar(n=51)	P değeri
RDW-401(ort \pmSS)¹	0.1 (-0.2-0.6)	0.3 (-0.1-0.8)	p=0.080
RDW-801(ort \pmSS)²	0.0 (-0.3-0.8)	0.5 (0.0-1.2)	P=0.017
RDW-804(ort \pmSS)³	-0.1 (-0.5-0.4)	0.3 (-0.2-0.8)	p:0.008

¹. 4.gün ve 1.gün RDW farkı

². 8.gün ve 1.gün RDW farkı

³. 8.gün ve 4.gün RDW farkı

Aynı incelemeye replasman olmayan hastalarda bakıldığında sadece 8.gün RDW ve 1.gün RDW arasında anlamlı fark saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8. Replasman almayan hastalarda RDW değişimlerinin sağkalımla ilişkisi

Özellikler	Sağ Kalanlar(n=44)	Ex Olanlar(n=24)	P değeri
RDW-401(ort ±SS)¹	0.0(-0.3-0.47)	0.2 (-0.1-0.6)	p=0.082
RDW-801(ort ±SS)²	0.0 (-0.3-0.4)	0.6 (0.0-1.0)	P=0.007
RDW-804(ort ±SS)³	-0.1 (-0.5-0.5)	0.3 (-0.1-0.7)	p:0.060

¹ 4.gün ve 1.gün RDW farkı

² 8.gün ve 1.gün RDW farkı

³ 8.gün ve 4.gün RDW farkı

Hastaların en sık yoğun bakıma yatış sebebi solunumsal hastalıklar olup yoğun bakım yatış sebebinin sağkalımla anlamlı bir ilişkisi görülmedi. (Tablo 9)

Tablo 9. Yoğun bakım yatış sebepleri

Yatış Sebebi	P değeri
Sepsis 19(%14,8)	0.484
Kardiyovasküler 17(%13,3)	
Solunumsal 47(%36,7)	
Nörolojik 22(%17,2)	
Gastrointestinal 3(%2,3)	
Post-operatif, elektif 3(%2,3)	
Post-operatif, acil 9(%7,0)	
Diğer 8(%6,3)	
Toplam 128(%100)	

Not: Tüm değerler sayısal(oran) kullanılarak ifade edildi.

Tüm parametreler incelendiğinde APACHE -II ve RDW 8.gün arasında anlamlı korelasyon görüldü. (Tablo 10)

Tablo 10. APACHE II ve RDW 8.gün korelasyon analizi

	APACHE II	
	R	P value
RDW-8¹	0,213	0,016

¹ 8.gün RDW

Eritrosit replasmanına göre ayırdığımızda eritrosit replasmanı almayanlarda RDW-4 ve RDW-8 ile APACHE-II arasında korelasyon bakıldı.

Tablo 11.Replasman almayanlarda APACHE II ve RDW 4. Ve 8gün korelasyon analizi

	APACHE II	
	R	P value
RDW-4¹	0,257	0,034
RDW-8²	0,313	0,009

¹ 4.gün RDW

² 8.gün RDW

Oluşturduğumuz çok değişkenli analizde ilk modelimiz eritrosit replasmanı alanlarda RDW 8.gün incelenmesiydi. Faktörler APACHE-2, yaş, cinsiyet, RDW8, hipertansiyon komorbiditesinin eşlik edip etmemesi ve diyabetes mellitus komorbiditesinin eşlik edip etmemesi olarak belirlendi. Modelin doğru tahmin oranı %81,7'ydi.

Tablo 12.*Model 1:* Replasman alanlarda mortalite için çok değişkenli analiz modeli

	OR	%95 CI	P değeri
RDW 8.gün¹	0,762	0,588-0,987	0,039
APACHE 2	0,763	0,669-0,870	0,000
Cinsiyet	4,309	0,851-21,811	0,077
Yaş	1,021	0,964-1,080	0,481
Hipertansiyon	1,579	0,255-9,792	0,624
Diyabetes Mellitus	1,755	0,256-12,048	0,567

¹ 8.gün RDW

Tablo 12'ye bakıldığında eritrosit replasmanı alanlarda 28 günlük sağkalıma göre 8. gün RDW değerinin 1 kat artışı mortalite oranını 0,762 kat arttırıyor. Eritrosit replasmanı almayanlarda anlamlı bir fark saptanmadı.

Bir diğer modelde tüm verilerde RDW 8.gün incelendi, modele göre %85,2 oranında doğru tahmin elde edildi.

Tablo 13. Model 2: Hastaların tümünde mortalite için çok değişkenli analiz modeli

	OR	%95 CI	P değeri
RDW 8.gün¹	0,793	0,658-0,955	0,014
APACHE 2	0,792	0,731-0,859	0,000
Cinsiyet	0,250	0,085-0,740	0,012
Yaş	1,009	0,974-1,045	0,628
Hipertansiyon	0,339	0,099-1,161	0,085
Diyabetes Mellitus	2,595	0,716-9,410	0,147

¹ 8.gün RDW

Tablo 13'te tüm verilerin içinde olan modelde 8.gün RDW'nin 1 birim değişmesi mortalite oranını 0,793 kat arttırıyor.

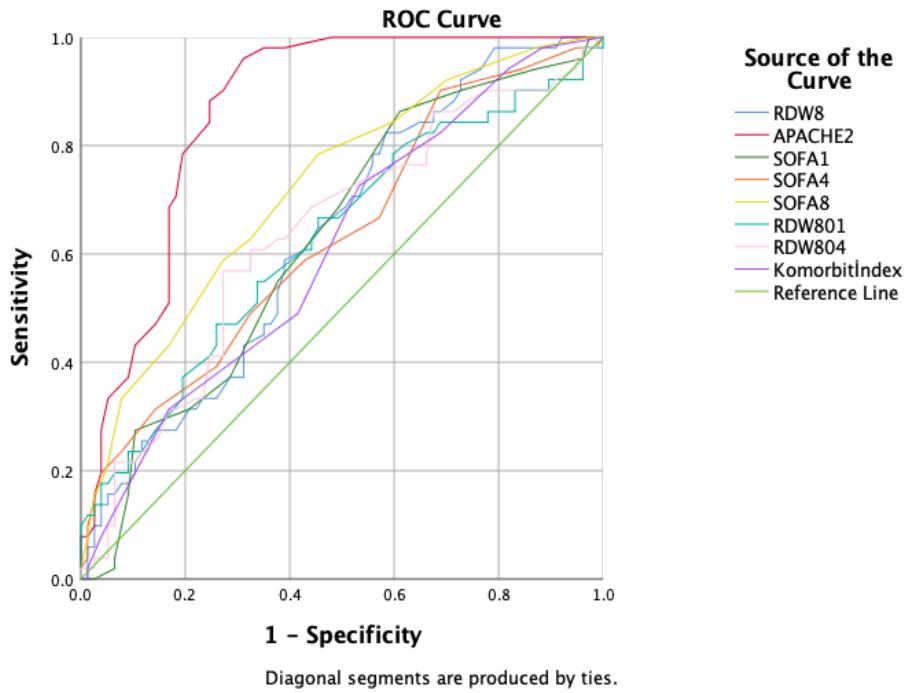
Diğer bir modelde tüm veriler için 8.gün ve 4.gün RDW farkı işlenildi ve %80,5 oranında doğru tahmin elde edildi.

Tablo 14. Model 3: Hastaların tümünde mortalite için çok değişkenli analiz modeli

	OR	%95 CI	P değeri
RDW 804	0,530	0,283-0,994	0,048
APACHE 2	0,800	0,741-0,865	0,000
Cinsiyet	0,268	0,090-0,797	0,018
Yaş	1,002	0,968-1,037	0,916
Hipertansiyon	0,348	0,100-1,214	0,348
Diyabetes Mellitus	2,694	0,729-9,956	0,137

ROC eğrileri çizilerek cut-off değerleri ve eğri altında kalan alanlar hesaplandı. (Tablo 15)

Tablo 15. Tüm hastalar için ROC eğrileri



	Cut-Off	Duyarlılık	Seçicilik	AUC(%95 CI)	P değeri
APACHE II	20.5	0.961	0.688	0.864	0.000
SOFA-1¹	5.5	0.863	0.390	0.628	0.015
SOFA-4²	4.5	0.902	0.312	0.632	0.012
SOFA-8³	5.5	0.784	0.545	0.722	0.000
CCI	3.5	0.725	0.468	0.610	0.035
<i>RDW-801,</i> <i>mg/dL⁴</i>	0.6	0.471	0.740	0.627	0.015
<i>RDW-804,</i> <i>mg/dL⁵</i>	0.3	0.569	0.727	0.637	0.009
<i>RDW-8, mg/dL⁶</i>	15.2	0.824	0.584	0.633	0.011

Kısaltmalar: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CCI, Charlson Comorbidity Index; SOFA, The Sequential Organ Failure Assessment Score; RDW red cell distribution width

¹. 1.gün hesaplanan SOFA skoru

². 4.gün hesaplanan SOFA skoru

³. 8.gün hesaplanan SOFA skoru

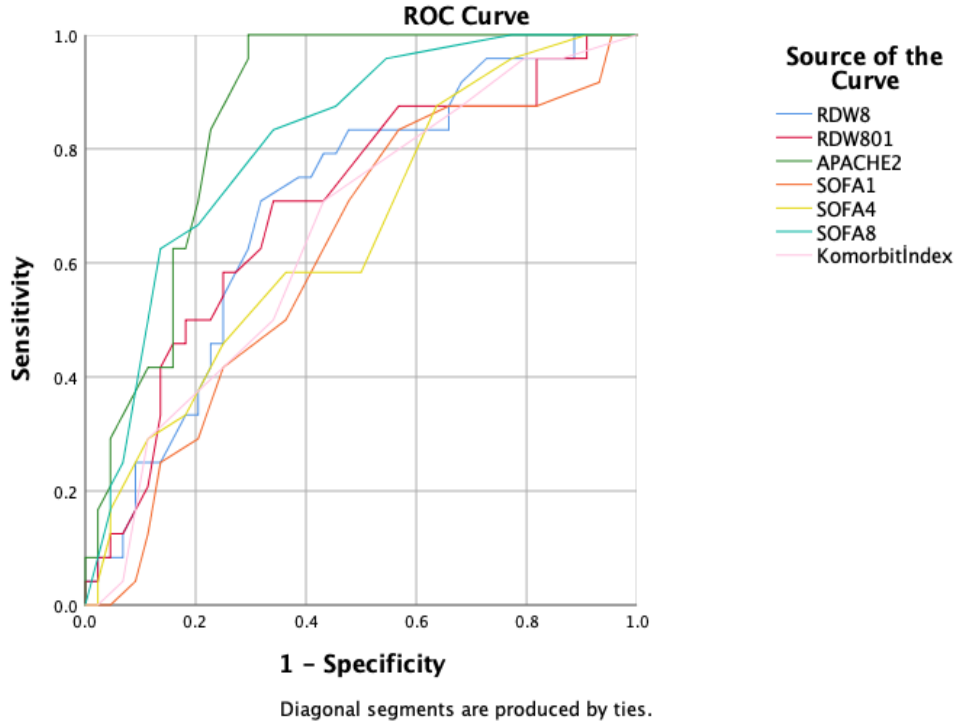
⁴. 8.gün ve 1.gün RDW farkı

⁵. 8.gün ve 4.gün RDW farkı

⁶. 8.gün RDW

Eritrosit replasmanı almayan hastalar için de ROC eğrileri çizildi.

Tablo 16.: Replasman almayan hastalar için ROC eğrileri



	Cut-Off	Duyarlılık	Seçicilik	AUC(%95 CI)	P değeri
APACHE II	19.5	1.000	0.705	0.862	0.000
SOFA-1¹	5.5	0.833	0.432	0.618	0.109
SOFA-4²	4.5	0.875	0.364	0.653	0.038
SOFA-8³	5.5	0.833	0.659	0.815	0.000
CCI	3.5	0.708	0.568	0.654	0.036
<i>RDW-801, mg/dL⁴</i>	0.3	0.708	0.659	0.699	0.007
<i>RDW-8 mg/dL⁵</i>	15.9	0.708	0.688	0.703	0.006

Kısaltmalar: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CCI, Charlson Comorbidity Index; SOFA, The Sequential Organ Failure Assessment Score; RDW red cell distribution width

¹. 1.gün hesaplanan SOFA skoru

². 4.gün hesaplanan SOFA skoru

³. 8.gün hesaplanan SOFA skoru

⁴. 8.gün ve 1.gün RDW farkı

⁵. 8.gün RDW

Replasman almayan 68 hasta arasında sağkalımda anlamlı ilişkisi saptanan RDW 8.gün ölçümünün ROC analizi sonucu elde edilen cut-off değeri 15.9 bulunduğundan hastalar bu değere göre iki gruba ayrılıp sağkalımla ilişkisi bakıldı, p=0.002 saptandı.

Tablo 17. Saptanan RDW cut-off değeri için sağkalım oranları

Özellikler	Sağ Kalanlar(n=44)	Ex Olanlar(n=24)	P değeri
RDW 8.gün>15.9	14	17	0.002
RDW 8.gün<15.9	30	7	

5. TARTIŞMA:

Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatışı olan hastalarda 28 günlük mortaliteyi öngörmeye bir biyobelirteç olarak RDW tahmin etme düzeyi değerlendirilmiştir, RDW ve RDW değişimi, mortalite ve morbidite öngörmeye yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri ile kan transfüzyon durumuna göre karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda 28. günlük mortaliteyi öngörmeye tüm hastalar içinde ve kan transfüzyonu almayanlar özelinde RDW 8.gün düzeyi ve 8.gün ile 1.gün arasındaki değişimin anlamlı olduğu saptandı. Önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda RDW'nin replasmanla olan ilişkisi yakın olarak ele alınmıştır fakat RDW'nin çoklu regresyon analizi modellemelerinde replasman almayan hastalar için katkısı anlamlı saptanmamıştır. Aynı zamanda ROC eğrileri çizildiğinde eritrosit replasmanı almayan hastalar içinde RDW 8.gün için 15.9 cut off değerinin eğri altında kalan alanı hatırı sayılır derecede anlamlı saptanmıştır. (AUC=0.703, r=0.006)

Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) geniş bir hastalık yelpazesine sahip çok heterojen bir hasta popülasyonuna sahiptir. Cerrahi ve medikal teknolojideki gelişmeler, anesteziye yüksek güvenlik standartları yoğun bakım gibi sağlık bakım kaynaklarını kullanan özellikle de yaşlı hastaların sayısını günden güne arttırmaktadır. Yoğun bakımda maliyet yüksektir ve bu nedenle güncel odak, uzun vadede hayatta kalıma ve hayatta kalanların yaşam kalitesini öngörmeye, hizmetlerin etkinliğinin ölçülmesine ve bunun sonucu maliyet etkin bir plana odaklanmıştır. Başvuru sırasında, yoğun bakımda sınırlı olan kaynakların uygun şekilde kullanılması için hastalar arasında prognoza dayalı olarak risk sınıflaması yapmak önemlidir. Prognostik klinik kararların alınmasına yardımcı olmada ucuz bir serolojik marker olarak kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ölçümü ile potansiyel olarak gerçekleştirilebilir.

Safdar ve ark. çalışmasında kritik yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarında, RDW'nin 30 günlük mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu saptanmıştır. RDW'nin tam kan sayımında rutin olarak ek maliyet olmadan ölçüldüğü göz önüne alındığında, bu kritik hastalarda “ucuz prognostik belirteç” olarak işlev görebilir. (Safdar et al., 2017)

SUPPORT (Prognozu Anlama ve Tedavi Tercihlerini ve Sonuçları ve Risklerini Anlama Çalışması) araştırmacıları tarafından önerilen tanımlara uygun olarak, 80 yaş ve üzeri hastaları “çok yaşlı” hastalar olarak kabul ediyoruz. (Hamel et al., 1999). Son 20 yılda yoğun bakım ünitesine kabul edilen yaşlı nüfusta artış olmuştur. (Flaatten, 2007; Laake et al., 2010) Kritik hastaların medyan yaşı birçok ülkede 65 yaşına yaklaşmaktadır ve çok yaşlı (80 yaş veya üstü) kritik hasta oranının hızla artacağını öngörülmektedir. (Flaatten et al., 2017) Bir

çalışma yaşlanmanın hastaneden taburcu olduktan sonraki 3 yıl içinde yoğun bakım ünitesine yatışı içeren artmış mortalite riski ile ilişkili olduğunu ve 80 yaş ve üzerinde keskin bir artış olduğunu göstermektedir. (Atramont et al., 2019) Yine retrospektif bir çalışmada yaşamın sonunda YBÜ kullanım oranı yaşla ve eşlik eden kronik hastalıkların sayısı ile önemli ölçüde artmaktadır. (Seferian & Afessa, 2006) Çok yaşlı hastalarda yoğun bakım ünitesi kaynaklarının kullanımı sağlık bakım maliyetleri üzerinde yüksek bir yük taşımaktadır. (Angus, 2017; Chin-Yee, D'Egidio, Thavorn, Heyland, & Kyeremanteng, 2017) Ölüm oranları, yaşlı YBÜ hastalarında genç hastalara göre apaçık daha yüksektir. Bununla birlikte, daha kötü prognozdan sorumlu görünen, kendi başına yaş değil, hastalık şiddeti ve hastalık öncesi fonksiyonel durum gibi ilişkili faktörlerdir. Yaygın olarak kullanılan prognostik modeller, çok yaşlılarda kullanılmak üzere kalibre edilmemiştir. (de Rooij, Abu-Hanna, Levi, & de Jonge, 2005)

Bizim bu çalışmamızda yaş ortancası tüm hastalar arasında 68.0(58.0-79.7) idi ve 28 günlük sağkalıma bakıldığında sağ kalanlar ve kalmayanlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (p=0.130) Eritrosit replasmanı almayan hastalar arasında yaş ortancası 68.0(58.2-80.5) idi ve yine sağkalımla ilişkisi saptanmadı. (p=0.082) Hastaların 28 günlük mortalitesinde yaş ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi yaş gruplarının tanıları ve skorları açısından benzer olmaması ve çalışmada yaş gruplarına göre bir sınıflandırma yapılmaması olabilir. Yaşın mortalitede etkin olup olmadığının söylenebilmesi için benzer tanı, cinsiyet, APACHE II, SOFA ve GKS skoruna sahip hasta gruplarının karşılaştırılmalı çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda yaş gruplarının aralığı daha geniştir ve bu yüzden yaşın mortaliteye etkisi konusunda yeterli sonuç vermemektedir. Daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cinsiyete özgü sonuçları ve ölüm oranını araştıran çoğu çalışma geriye dönüktür ve geniş kayıtlardan alınan verileri içerir. Çok sayıda hasta kaydettirilmesine rağmen, bu çalışmalar sınırlamalara ve kısıtlamalara tabidir. Mahmood K. ve arkadaşlarının kritik hastalarda cinsiyetin klinik seyirle ilişkisini araştırdıkları çalışmada 50 yaş ve üstü kadınlar ile erkekler arasında mortalite açısından anlamlı bir fark tespit edilememiş fakat 50 yaş altı kadınlarda mortalite erkeklere göre daha düşük bulunmuştur. (Mahmood, Eldeirawi, & Wahidi, 2012) Kritik hastalarda sonuçları araştırırken yaşı ve hormonal durumu dikkate almak da önemlidir. Klinik arenada cinsiyet ve cinsiyet hormonlarının kesin rolünü daha iyi tanımlamak için özel olarak tasarlanmış ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır. Kritik

hastalarda kadın cinsiyetin kendisi koruyucu bir faktör olarak kabul edilemez. (Angele, Pratschke, & Chaudry, 2012).

Bizim çalışmamızda da replasman alan ve almayan hasta gruplarının ikisinde de bu bilgiler ile uyumlu olarak sağkalımda anlamlı bir fark saptanmadı, şüphesiz ki örneklem sayısı ve dağılımı bunun için yeterli sayıda ve uygunlukta değildi.

2019 yılında 31 çalışmanın ve 3 milyonu aşkın hastanın alındığı bir metaanalize göre iskemik inme hastalarında RDW düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve RDW yüksekliği bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir, buna karşın subaraknoid kanamada anlamlı bulunmamıştır. RDW yüksekliği atrial fibrilasyon ve diyabet gibi inme riskini arttıran diğer komorbid durumlarda da yüksek bulunmuştur. Ayrıca yüksek RDW düzeyleri taburculuk sırasında olumsuz fonksiyonel sonlanım ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle, alt grup analizinde, daha yüksek RDW'ye sahip erkek hasta ağırlıklı kohortlar, daha yüksek bir inme riskine sahip olma eğilimindedir ve yaşlı popülasyonda yüksek RDW, mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. (Song et al., 2019) FROG-ICU çalışması, artan yaşın ve komorbiditelerin sayısının uzun vadede bağımsız olarak artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu doğruladı. (Gayat et al., 2018) CCI, hastalık yükünün göstergesi olmasının yanında mortalitenin ön görülmesinde faydalı bir skorlamadır. Geniş popülasyonlarda yapılan çalışmalar CCI'nın güçlü bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir. Kanser, böbrek hastalıkları, inme, yoğun bakım ve karaciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli alt gruplarda mortalitenin ölçümü için değerlendirilmiştir. (Charlson et al., 1987; Quach et al., 2009) Yaş, cinsiyet ve hastaneye yatış türü ile birleştiğinde 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteyi neredeyse SAPS II kadar tahmin ettiği çalışmalar mevcuttur. (Stavem, Hoel, Skjaker, & Haagensen, 2017) Bizim çalışmamızda da bu bilgilere paralel olarak kan transfüzyonundan bağımsız olarak CCI ile 28 günlük sağkalım arasında ilişki izlendi. Komorbiditeler içinde kan transfüzyonu öyküsü olmayan hastalara bakıldığında sağ kalanlar ve kalmayanlar arasında diyabetes mellitüsün anlamlı bir fark oluşturduğu gözlemlendi. RDW ile yapılan çalışmalar içinde Lorente ve arkadaşlarının çalışmasında da sağkalımda yaş ve diyabetes mellitüsün anlamlı fark oluşturduğu gözlemlenmiştir. (Lorente et al., 2014) (p=0.011)

Yoğun bakım üniteleri özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından büyük risk taşırlar. Günümüzde tıbbi teknoloji ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen özellikle yoğun bakım ünitelerinde sepsis, hayatı tehdit edici önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Enfeksiyona düzensiz tepki nedeniyle yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu

olarak tanımlanan sepsis, Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir sağlık önceliği olarak kabul edilmektedir. Sepsis, ABD'de tüm hastane içi ölümlerin yarısı kadarına neden olur veya katkıda bulunur(Liu et al., 2014). Sepsis ve septik şok tedavisinin etkinliğinin belirtildiği çalışmalarda genellikle 28. gün mortalitesi ön plana çıkmaktadır. Literatürde sepsis ve mortalite oranlarıyla ilişkili pek çok veri bulunmaktadır. Her ne kadar bu veriler sepsisin yaygınlığı ile farklılık gösterse de sepsis mortalite oranı yüksek olan bir klinik tablodur. Sinkovic ve arkadaşları YBÜ'de 3 yıl boyunca izlenen sepsis hastalarını değerlendirdikleri retrospektif çalışmada 30 günlük mortalite oranını %62,7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da 128 hastanın 48'inde (%37,5) sepsis saptandı ve öncesinde bahsedilen çalışmaların aksine 28 günlük mortalite ile ilişki saptanmadı, bunun nedeni hasta sayısının azlığı, eşlik eden komorbiditelerin farklılığı olabilir. Kaukonen ve arkadaşları (Kaukonen, Bailey, Suzuki, Pilcher, & Bellomo, 2014) çalışmalarında sepsis hastalarının %35'inde eşlik eden komorbidite olduğunu gözlemlemiş ve mevcut komorbiditelerin mortaliteyi arttırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da başvuru anında eşlik eden en sık komorbidite 57(%44,5) hasta ile hipertansiyon idi.

YBÜ'e hasta kabul nedenleri hastanenin ve YBÜ'nin özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Çalışmamızda hastaların YBÜ'e yatış sebepleri sırasıyla solunumsal 47(%36,7), nörolojik 22(%17,2) ve sepsik 19(%18,2) problemlerdi. Polonya' da yoğun bakım sağkalımı üzerine yapılan 48282 hastanın dahil olduğu bir çalışmada en sık yatış sebebi solunumsal sebeplerdi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Staudinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda YBÜ'e en sık postoperatif yakın takip amaçlı hasta yatışı yapıldığını gözlemlemişlerdir fakat bu durum bizim hastanemizde ayrı bir PACU ünitesinin bulunması ile bağdaştırılabilir.

Çalışmamızda parametrelerimizin anlamlılıklarını teyit için kullandığımız hali hazırda en yaygın kullanılan parametrelerden olan APACHE II ve SOFA skorlarının da 28 günlük mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesine kabul edilen 847 cerrahi hastanın prognostik indekslerin ve biyolojik belirteçlerin farklı prediktif değerlerini karşılaştırıldığı bir çalışmada sunulan veriler, septik ve nonseptik cerrahi kritik hastaları tahmin etmede tüm prognostik indekslerin özellikle de YBÜ'ye kabulün ilk 24 saatinde toplanan APACHE II, APACHE II DP ve SOFA'nın iyi bir performans gösterdiğini göstermiştir. (APACHE II, APACHE II DP, SOFA için AUROC ve % 95 CI sırasıyla 0.850 (0.824–0.873), 0.855 (0.829–0.878), 0.791 (0.762–0.818))("The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically

ill patients: A retrospective cohort study: Erratum,” 2019). Timsit ve ark. 1685 yoğun bakım hastasında bir hafta süresince hergün SOFA ve LOD, skorlarını hesaplamışlar, yoğun bakımın birinci haftasında her iki skorun da mortaliteyi tam olarak tahmin ettiğini altta yatan hastalık şiddetinin ölüm riskine katkısını tahmin etmede kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. (Timsit et al., 2002) Yine 2016’ da yapılan yeni bir çalışmada sepsis ve septik şok tahmin edilen ve görülen en yüksek ölüm oranına sahipken, hayatta kalanlar ile kalmayanları ayırt etmede hem APACHE II hem de SAPS II mükemmel bir yeteneğe sahipti. SAPS II ve APACHE II'nin değerlerinde anlamlı bir fark yoktu ve aralarında pozitif bir ilişki vardı. (Godinjak et al., 2016) Bizim çalışmamızda da yoğun bakımdaki hastalarda mortaliteyi tahmin etmede APACHE II ile SOFA skorları arasında literatür ile benzer şekilde paralellik görülmüştür ve her ikisi de mortaliteyi öngörmede başarılıdır.

Son yıllarda yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda yeni prognostik belirteçlerin keşfedilmesine büyük ilgi duyulmaktadır. Erken ve etkili prognoz tahmininin, zamanında hasta taburculuğu, yönetimi ve tedavi kararları ile ilgili önemli kararların iyileştirilmesine yardımcı olması beklenmektedir. Günlük tahlillerle bakılan ancak pek dikkatimizi çekmeyen RDW değerlerinin üzerinde yapılan yayınlar son zamanlarda giderek artmıştır ve önceden de belirtildiği gibi RDW'nin birçok hastalıkta mortalite ve yatış süresini gösterdiği bulunmuştur. Çalışmalar birçok farklı klinik ortamda RDW' nin prognostik değerini göstermiştir.

RDW ile mortalite arasındaki potansiyel bağlantı için kesin mekanizma önceden söylenildiği gibi bilinmemektedir. Demir metabolizması veya kemik iliği fonksiyonunun inflamasyonla inhibe olması ve eritrositin olgunlaşmasının proinflamatuvar sitokinler tarafından inhibe edilmesi, oksidatif stres ve inflamasyonun yaygınlığının hastanın sağkalımı üzerinde olumsuz etkisi ortak mekanizma önermeleri olarak bahsedilmektedir. (Pierce & Larson, 2005)(Grandner et al., 2010)

Otero ve arkadaşları 500 kritik cerrahi hastasını inceledi; %47'si başvuruda yüksek RDW'ye sahipti ve yüksek RDW, mortalitede iki kat artışla ilişkiliydi. (Otero et al., 2016a)

RDW ; bakteriyemi, septik şok, solunum yolları hastalıkları, böbrek ve karaciğer hastalıkları, toplum kökenli pnömoni, koroner arter hastalığı, miyokardiyal enfarktüs, kalp yetmezliğini içeren kardiyovasküler hastalıklar, kemik iliği hastalıkları, akut serebral enfarktüs, inme, periferik arter hastalığı, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon durumlarında mortalitenin prognostik bir göstergesi olarak gösterilebileceği gibi

APACHE'nin mortalite tahminini iyileştirebileceği öngörülerek bu skora dahil edilmek üzere önerilmiştir. (H. S. Bazick et al., 2011; Hunziker et al., 2012; Juffermans, 2013; Otero et al., 2016b; A. Patel & Brett, 2014; Topeli et al., 2011; Zhongheng Zhang et al., 2013)

Osadnik ve ark.'nın stabil koroner arter hastalığı olan ve perkutan koroner girişim yapılan hastalarda RDW ve mortalite ilişkisini araştırdığı retrospektif çalışmada hastalar RDW düzeylerine göre 4 gruba ayrılmışlardı ve RDW'nin yaş, anemi, kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği durumuna göre sınıflandırılan alt grupların hepsinde anlamlı olduğu ve de yine stent implantasyonu yapılan stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu sonucuna varıldı. Daha yüksek RDW değerleri, referans aralığında bile, adım adım bir şekilde daha yüksek bir komorbidite yükü ve daha yüksek mortaliteye karşılık gelir. Şu anda, RDW'nin neden mortalite ile ilişkili olduğu belirsizliğini korumaktadır. (Osadnik et al., 2013)

Özdoğan ve arkadaşlarının çalışmasında yoğun bakımda toplum kökenli intra abdominal sepsis nedeni ile izlenen 103 hastanın RDW değerleri ile hasta mortalitesi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. RDW'nin ölüm riski ve kan dolaşımı enfeksiyonu riski ile çok güçlü ilişkili olduğunu ve bu riskin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğundan bahsedilmiştir. (Özdoğan, Karateke, Özyazıcı, & Özdoğan, 2015)

Çalışmamızda RDW ile sepsis arasında anlamlı ilişki görülmemiştir, bu durum septik hasta sayısının istatistiksel anlamlılığa ulaşacak sayıda olmamasına bağlı olabilir.

Şaşırtıcı bir biçimde Zhang ve ark.(Zhongheng Zhang et al., 2013), Hunziker ve ark.(Hunziker et al., 2012), Topeli ve ark.((Topeli et al., 2011) gibi bazı çalışmalarda kan transfüzyonundan hiç bahsedilmezken ; Wang ve ark.(Feilong Wang et al., 2011) 2 haftadan daha yakın zamanda kan transfüzyonu öyküsü olan hastaları dışlamıştı. Meynaar ve ark.(Meynaar et al., n.d.) önceki üç ay içinde kan transfüzyonu almış hastaları dışladı. Bazick ve arkadaşlarının(H. S. Bazick et al., 2011) çalışmasında ise yoğun bakıma yatışından 48 saat önce ve yatışında transfüzyon almış hastaları transfüzyon öykülü hastalar olarak kabul etti. Yakın zamanda transfüzyonu olan hastaların dışlanması, RDW eklenmesinin YBÜ skora sistemlerini iyileştirip iyileştirmediğini araştırırken önemli bir husus olarak ortaya çıkmıştır çünkü RDW transfüzyonlarla artırılabilir; 36 hastanın 4 gruba ayrıldığı bir yoğun bakım ünitesi çalışmasında transfüzyon sonrası RDW değerlerinin anlamlı olarak arttığı görüldü. (Spadaro et al., 2018) Eğer kan transfüzyonu mortalitenin bağımsız bir prediktörü değilse

RDW ile ölüm arasındaki ilişkiyi çarpıtabilir veya transfüzyon alan hastalarda artmış mortalite oranına sahipse bunu güçlendirebilir. Biz de bu nedenlerle hastaları kan transfüzyonu öykülerine göre de ikiye ayırarak verileri inceledik.

Lorente ve ark.(Lorente et al., 2014), 297 şiddetli septik hastayı içeren altı İspanyol Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif, gözlemsel, çok merkezli bir çalışma gerçekleştirdi. Bu çalışmaya göre hayatta kalmayan septik hastaların YBÜ kalışının ilk haftasında hayatta kalanlardan daha yüksek RDW saptandığı, ilk haftadaki RDW'nin sepsis şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğu, ilk haftadaki RDW'nin septik hastalarda prognozu tahmin etmek için kullanılabileceğini göstermiştir. Bu çalışmaya göre hayatta kalmayan septik hastalarda 1., 4. ve 8. günlerde sağ kalanlardan anlamlı olarak daha yüksek RDW saptanmış, bunun yanı sıra 1., 4. ve 8. günlerde RDW ve SOFA skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gözlemlenmiştir. Biz de bu çalışmaya benzer şekilde RDW 1., 4. ve 8.gün değerlerini kaydettik fakat sadece tüm hasta grubu içinde ve kan transfüzyonu olmayan hastalar özelinde 8.gün RDW de sağkalan anlamlı bir fark izlendi. (p=0.011, p=0.011)Bu da bizi RDW'deki artışın anlamlılık yaratıp yaratmadığı sorusuna götürdü ve RDW'ler arası farka baktığımızda tüm hastalar içinde RDW 8.günün 1.ve 4.gün ile farkı ve kan replasmanı olmayan hastalar içinde RDW 8. günün 1.güne farkı anlamlı saptandı.(sırasıyla p=0.017,p=0.008,p=0.007)

Tüm parametreler incelendiğinde APACHE II ve RDW 8.gün arasında anlamlı korelasyon görüldü. Yine eritrosit replasmanına göre ayırdığımızda eritrosit replasmanı almayanlarda RDW-4 ve RDW-8 ile APACHE II arasında korelasyon saptandı. APACHE II, yaş, cinsiyet, RDW8, hipertansiyon komorbiditesinin eşlik edip etmemesi ve diyabetes mellitus komorbiditesinin eşlik edip etmemesi olarak belirlenen modelin eritrosit replasmanı alanlar arasında RDW 8. günün mortaliteyi doğru tahmin oranı %81,7 ve tüm veriler içinde %85,2'ydi. Bu model ışığında eritrosit replasmanı alanlarda 28 günlük sağkalıma göre 8. Gün RDW'nin 1 kat artışı ölüm oranını 0,762 kat arttırıyordu. Eritrosit replasmanı almayanlarda anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm verilerin içinde olduğu modelde 8.gün RDW 'nin 1 birim değişmesi ölüm oranını 0,793 kat arttırıyordu. Yine aynı modelde tüm veriler için 8.gün ve 4.gün RDW farkı işlenildi ve %80,5 oranında doğru tahmin elde edildi, RDW 8.gün ve 4.gün farkının 1 birim değişmesi 0,53 kat ölüm oranını arttırıyordu. Tüm hastalar içerisinde RDW değişiminin mortaliteye katkısının olması replasman ile RDW'nin güvenilirliğinin azalabileceğini göstermiştir fakat yoğun bakım ünitemizin hasta profilinin heterojenitesi ve hasta sayının yetersizliği nedeniyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hunziker ve arkadaşları, RDW'yi 3 gruba ayırarak yaptıkları çalışmada RDW'nin hastane içi mortaliteyi öngörmeye, yoğun bakım mortalitesini kısa ve uzun dönemde öngörmeye prognostik olduğunu, SAPS skoru ile korele olduğunu göstermişler. (Hunziker et al., 2012) 17.922 YBÜ hastası alınan çalışmada RDW, hastane içi mortalite ile anlamlı olarak ilişkilidir. (RDW'deki %1 artış başına OR:1.14, p <0.001) RDW'nin SAPS skoruna eklenmesi, hastane içi mortalite için AUC'yi 0.746'dan 0.774'e (p <0.001) ve YBÜ mortalitesi için 0.793 ile 0.805'e (p <0.001) önemli ölçüde iyileştirdi. (Hunziker et al., 2012)

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında artmış RDW oranlarının APACHE II ve yoğun bakım mortalitesi ile korele olduğu ve de yatış süresinin bağımsız göstergesi olduğu bulunmuş. 602 kritik hastanın yer aldığı prospektif çalışmada (medikal ve travma hastası dahil iken, cerrahi hastası dahil edilmemiş) artmış RDW ile hastane ölümlerinde 1,6 kat artış bildirilmiştir. Çalışmada RDW üç gruba ayrılmış ve RDW değerleri arttıkça grupların APACHE II skorlarının arttığı gözlenmiştir. APACHE-II skoruyla karşılaştırıldığında, RDW ve APACHE-II skorunun kombinasyonunun, YBÜ mortalitesini tahmin etmek için eğri altındaki alanı (AUC) 0,832'den 0,885'ye yükselttiği gözlemlendi (p <0,05). Çok değişkenli analiz, RDW, APACHE-II skoru ve CRP'nin YBÜ mortalitesinin bağımsız öngörücüleri olduğunu göstermiştir. (Feilong Wang et al., 2011)

Son 3 ay içinde kan transfüzyonu almayan 2915 yoğun bakım ünitesi hastasının retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada RDW 'nin kritik hastalarda hastane mortalitesi için bağımsız bir prognostik faktör olduğunu vurguladı ancak APACHE II puanına RDW eklenmesinin, ölüm tahminini yalnızca sınırlı olarak iyileştirdiğini ve bu ilişkinin arkasındaki biyolojik mekanizma, lökosit sayısı veya CRP ile ifade edilen inflamasyondan kaynaklanan bir mekanizma olmadığı söylendi. Bu çalışmada RDW inflamasyonla ilişkili olmadığından, bu ilişkinin altında yatan mekanizmanın daha fazla araştırmayı hak ettiği ifade edildi. (Meynaar et al., n.d.)

Yine YBÜ'de yapılan retrospektif çok merkezli oldukça geniş bir çalışmada RDW beş kategoriye ayrıldı ve her bir artan aralığın, kritik bakım başlangıcından sonraki 30, 90 ve 365. günlerde ölümü, hastane içi mortaliteyi ve kan dolaşımı enfeksiyonu nasıl etkilediği incelendi. Kırmızı hücre dağılım genişliği, kritik hastalarda tüm nedenlere bağlı hasta ölümü ve kan dolaşımı enfeksiyonu riskinin sağlam bir göstergesidir. Kırmızı hücre dağılım genişliği genellikle rutin kan sayımında ölçülür, ucuzdur ve kritik hastalarda inflamasyonu, oksidatif stresi veya arteriyel yetersiz dolumu yansıtabilir. (H. S. Bazick et al., 2011)

Bizim çalışmamızda kan transfüzyonuna bakılmaksızın 28 günlük mortaliteyi öngörmeye ROC eğrileri çizildiğinde, eğri altında kalan alan en fazla beklenildiği gibi APACHE-2 skorlamasına aitti. (AUC=0.864, r:0.000) Anlamli çıkan parametrelerden 8.gün RDW'nin cut-off değeri 15.2 idi. (AUC=0.633, r=0.011), 8.gün ve 4.gün RDW farkının cut-off değeri 0.3 idi. (AUC=0.637, r=0.009) Kan transfüzyonu almayanlar arasında yine eğri altı alan en fazla APACHE-2'ye aitti. (AUC=0.862, r=0.000), anlamli çıkan parametrelerden yine 8.gün RDW cut-off değeri 15.9 idi. (AUC=0.703, r=0.006), 8.gün RDW ile 1.gün RDW farkının cut-off değeri 0.3 idi. (AUC=0.699, r=0.007)

Bazı çalışmalar, RDW'nin eklenmesinin YBÜ puanlama sistemlerini iyileştirip iyileştirmediğini araştırmıştır. Wang ve ark. tarafından gösterildiği gibi RDW ve APACHE II skorunun birleştirilmesi, YBÜ mortalitesini tahmin etmek için ROC (AUC) altındaki alanı artırır. (Feilong Wang et al., 2011) (0.832'den 0.885'ye; $p < 0.05$) Yine Meynaar ve ark. (Meynaar et al., n.d.) çalışmasında (0,845'ten 0,849'a, $p < 0,001$) ve SAPS için Hunziker ve arkadaşlarının çalışmasında da artış gözlenmiştir. (0.793'ten 0.805'e, $P < 0.001$). Bununla birlikte, bu çalışmalar da bizim çalışmamız gibi en son geliştirilen YBÜ puanlama sistemlerini kullanmamışlardır, bu nedenle mevcut en yeni puanlama sistemleri ile daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. RDW ile ilgili kritik hastalarda yapılan bazı geniş hasta spektrumlu çalışmalar Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. RDW ile ilişkili bazı geniş hasta spektrumlu çalışmalar

Çalışma	Hasta Özellikleri	Bulgular
(H. S. Bazick et al., 2011)	51413 hasta 1997-2007	YBÜ RDW'si 30 günlük mortalitenin güçlü bir öngördürücüsüdür.
(Topeli et al., 2011)	702 hasta Ocak 2003-Aralık 2005	Yüksek YBÜ RDW'si (15,8), artan hastane mortalitesiyle ilişkili bağımsız bir faktör olabilir.
(Zhongheng Zhang et al., 2013)	1539 hasta Ekim 2009- Aralık 2012	RDW, YBÜ sonrası hastane mortalitesiyle önemli ölçüde ilişkilidir.

(Hunziker et al., 2012)	17922 hasta Ocak 2001-Aralık 2008	RDW, YBÜ mortalitesi ile anlamlı olarak ilişkilidir.
(Feilong Wang et al., 2011)	602 hasta, prospektif Ocak 2009- Mart 2010	RDW artışı oranı ve YBÜ ölüm oranı artışı paraleldir.
(Meynaar et al., n.d.)	2915 hasta Mayıs 2005- Aralık 2011	RDW artışı kritik hastalarda mortalite için bağımsız prognostik bir faktördür.
(Loveday et al., 2015)	708 hasta Haziran2013- Temmuz 2014	RDW ve RDW + APACHE III skoru mortalitenin iyi prediktörleriydi.RDW; CRP, WBC veya LOS ile ilişkisizdi.
(Lorente et al., 2014)	297 septik hasta, prospektif 2014	İlk hafta boyunca RDW mortalite ve sepsis ciddiyetiyle ilişkilidir yine RDW ve MDA ve TNF-a arasında bir ilişki vardır.

SONUC:

Çalışmamızda tüm hastalar içinde ve kan transfüzyonu almayanlar özelinde skorlama sistemlerinden APACHE II, SOFA, CCI RDW 8.gün düzeyi ve 8.gün ile 1.gün arasındaki değişim 28. günlük mortaliteyi öngörmeye anlamlı olduğu saptandı, yine kan transfüzyonu almayan hastalarda diyabetes mellitus da 28 günlük mortaliteyi öngörmeye faydalıydı.

Bu çalışmamızdaki başlıca sınırlamalar hasta sayısındaki azlık ve hasta popülasyonu arasındaki çeşitlilikler ve de RDW'nin kan transfüzyonu ile değişme olasılığıdır. B12, demir, retikülosit sayımı gibi parametreler de her hastada bakılmamaktadır. Fakat RDW'deki değişimlere ve ilerleyen günlerdeki RDW değerlerinin eğri altında kalan alanlarına bakıldığında klinik pratikte azımsanmayacak ölçüde dikkate değer olabileceği görülmektedir. Kritik hastalarda mortaliteyi öngörmeye SOFA ve APACHE II pratikte kullanılan skorlama sistemleridir. Skorlama sistemleri ve RDW değerleri tek başlarına yeterli olmasa da hepsi bir bütün olarak kritik hastaların tanısında, prognozunda ve mortalitesinin tahmininde yarar sağlamaktadır. Son yıllarda birçok hastalıkta prognostik role sahip olduğu gösterilen yeni laboratuvar belirteçleri üzerinde durulmaktadır. Biz de bu çalışmamızda 28 günlük mortaliteyi öngörmeye RDW'nin etkinliğini ölçtük. Kan transfüzyonu gibi RDW kullanımını kısıtlayan faktörler bulunmaktadır. Tüm bu sonuçlarla birlikte RDW'nin mortalite belirteci olup olmadığının net değerlendirilmesi için daha geniş vaka grubuyla yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. RDW'nin yanı sıra bu alanda gündemde olan CRP, laktat, MCV, nötrofil lenfosit oranı, MDA, TNF- α vb. gibi araştırılan biyobelirteçlerin de daha geniş çalışmalarına ihtiyaç vardır. Belki RDW'nin kullanımındaki bu kısıtlamalar yoğun bakıma kabulü öngörmeye göstermede bir belirteç olarak kullanılmasını gündeme getirebilir. RDW'nin mevcut skorlama sistemlerine eklenerek yapıldığı ileri istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır.

KAYNAKCA

- Albert, R. K., Slutsky, A. S., Ranieri, M., Takala, J., & Torres, A. (2006). *Clinical Critical Care Medicine. Clinical Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02844-8.X5001-X>
- Allen, L. A., Felker, G. M., Mehra, M. R., Chiong, J. R., Dunlap, S. H., Ghali, J. K., ... Adams, K. F. (2010). Validation and Potential Mechanisms of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.11.003>
- Angele, M. K., Pratschke, S., & Chaudry, I. H. (2012). Does gender influence outcomes in critically ill patients? *Critical Care*, 16(3), 2–3. <https://doi.org/10.1186/cc11365>
- Angus, D. C. (2017). Admitting elderly patients to the intensive care unit - Is it the right decision? *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(15), 1443–1444. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14535>
- Ani, C., sciences, B. O.-J. of the neurological, & 2009, undefined. (n.d.). Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *Elsevier*.
- Atramont, A., Lindecker-Cournil, V., Rudant, J., Tajahmady, A., Drewniak, N., Fouard, A., ... Legrand, M. (2019). Association of age with short-term and long-term mortality among patients discharged from intensive care units in France. *JAMA Network Open*, 2(5), 1–13. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3215>
- Baker, S. P., O'Neill, B., Haddon, W., & Long, W. B. (1974). The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *Journal of Trauma*. <https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001>
- Ball, J. A. S., Redman, J. W., & Grounds, R. M. (2002). Severity of Illness Scoring Systems. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2002*. https://doi.org/10.1007/978-3-642-56011-8_81
- Bazick, H., Chang, D., ... K. M.-C. care, & 2011, undefined. (n.d.). Red cell distribution width and all cause mortality in critically ill patients. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
- Bazick, H. S., Chang, D., Mahadevappa, K., Gibbons, F. K., & Christopher, K. B. (2011). Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821b85c6>

- Bergin, J. J. (1985). Evaluation of anemia. Getting the most out of the MCV, RDW, and other tests. *Postgraduate Medicine*. <https://doi.org/10.1080/00325481.1985.11699043>
- Bessman, J. D., Gilmer, P. R., & Gardner, F. H. (1983). Improved classification of anemias by MCV and RDW. *American Journal of Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1093/ajcp/80.3.322>
- Bouch, C. D., & Thompson, J. P. (2008). Severity scoring systems in the critically ill. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkn033>
- Bowry, S. K., & Gatti, E. (2011). Impact of hemodialysis therapy on anemia of chronic kidney disease: The potential mechanisms. *Blood Purification*. <https://doi.org/10.1159/000329573>
- Braun, E., Domany, E., Kenig, Y., Mazor, Y., Makhoul, B. F., & Azzam, Z. S. (2011a). Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Critical Care*, *15*(4). <https://doi.org/10.1186/cc10355>
- Braun, E., Domany, E., Kenig, Y., Mazor, Y., Makhoul, B. F., & Azzam, Z. S. (2011b). Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Critical Care*. <https://doi.org/10.1186/cc10355>
- Braun, E., Kheir, J., Mashiach, T., Naffaa, M., & Azzam, Z. S. (2014). Is elevated Red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired Pneumonia? *BMC Infectious Diseases*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-129>
- Calandra, T., Baumgartner, J., ... G. G.-J. of I., & 1990, undefined. (n.d.). Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon- α , and interferon- γ in the serum of patients with septic shock. *Academic.Oup.Com*.
- Champion, H. R., Sacco, W. J., Hannan, D. S., Lepper, R. L., Atzinger, E. S., Copes, W. S., & Prall, R. H. (1980). Assessment of injury severity: the triage index. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-198004000-00001>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chin-Yee, N., D'Egidio, G., Thavorn, K., Heyland, D., & Kyeremanteng, K. (2017). Cost analysis of the very elderly admitted to intensive care units. *Critical Care*, *21*(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1186/s13054-017-1689-y>

- Cullen, D. J., Civetta, J. M., Briggs, B. A., & Ferrara, L. C. (1974). Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-197403000-00001>
- Dabbah, S., Hammerman, H., ... W. M.-T. A. journal of, & 2010, undefined. (n.d.). Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Elsevier*.
- de Rooij, S. E., Abu-Hanna, A., Levi, M., & de Jonge, E. (2005). Factors that predict outcome of intensive care treatment in very elderly patients: a review. *Critical Care (London, England)*, 9(4), 307–314. <https://doi.org/10.1186/cc3536>
- Evans, T. C., & Jehle, D. (1991). The red blood cell distribution width. *Journal of Emergency Medicine*. [https://doi.org/10.1016/0736-4679\(91\)90592-4](https://doi.org/10.1016/0736-4679(91)90592-4)
- Extermann, M. (2000). Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(00\)00090-1](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(00)00090-1)
- Felker, G. M., Allen, L. A., Pocock, S. J., Shaw, L. K., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., ... Granger, C. B. (2007). Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure. Data From the CHARM Program and the Duke Databank. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.067>
- Flaatten, H. (2007). Intensive care in the very old: Are we prepared? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(5), 519–521. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01299.x>
- Flaatten, H., de Lange, D. W., Artigas, A., Bin, D., Moreno, R., Christensen, S., ... Guidet, B. (2017). The status of intensive care medicine research and a future agenda for very old patients in the ICU. *Intensive Care Medicine*, 43(9), 1319–1328. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4718-z>
- FörhécZ, Z., Gombos, T., Borgulya, G., ... Z. P.-A. heart, & 2009, undefined. (n.d.). Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and. *Elsevier*.
- Fujita, B., Franz, M., Figulla, H. R., Pfeifer, R., Kabisch, B., Fritzenwanger, M., & Jung, C. (2015). Red cell distribution width and survival in patients hospitalized on a medical ICU. *Clinical Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.07.011>

- Gall, J. R., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.
<https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>
- Gayat, E., Cariou, A., Deye, N., Vieillard-Baron, A., Jaber, S., Damoiseil, C., ... Mebazaa, A. (2018). Determinants of long-term outcome in ICU survivors: Results from the FROG-ICU study. *Critical Care*, 22(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1922-8>
- Ghaffari, S. (2008). Forum Review Oxidative Stress in the Regulation of Normal and Neoplastic Hematopoiesis. *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*, 10(11), 1923–1940. <https://doi.org/10.1089/ars.2008.2142>
- Godinjak, A., Igllica, A., Rama, A., Tančica, I., Jusufović, S., Ajanović, A., & Kukuljac, A. (2016). Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Medica Academica*, 45(2), 97–103. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.165>
- Goyal, H., Lippi, G., Gjymishka, A., John, B., Chhabra, R., & May, E. (2017). Prognostic significance of red blood cell distribution width in gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.4879>
- Grander, W., Dünser, M., Stollenwerk, B., Siebert, U., Dengg, C., Koller, B., ... Tilg, H. (2010). C-reactive protein levels and post-ICU mortality in nonsurgical intensive care patients. *Chest*, 138(4), 856–862. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1677>
- Hamel, M. B., Teno, J. M., Goldman, L., Lynn, J., Davis, R. B., Galanos, A. N., ... Phillips, R. S. (1999). Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill, hospitalized adults. *Annals of Internal Medicine*, 130(2), 116–125. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-2-199901190-00005>
- Hampole, CV, Mehrotra, A., ... T. T.-T. A. journal of, & 2009, undefined. (n.d.). Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Elsevier*.
- Hampole, Chetan V., Mehrotra, A. K., Thenappan, T., Gomberg-Maitland, M., & Shah, S. J. (2009). Usefulness of Red Cell Distribution Width as a Prognostic Marker in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.016>

- Han, F., Liu, Y., Cheng, S., Sun, Z., Sheng, C., Sun, X., ... Ju, Y. (2019). Diagnosis and survival values of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and red blood cell distribution width (RDW) in esophageal cancer. *Clinica Chimica Acta*.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.10.042>
- Hilberman, M. (1975). The evolution of intensive care units. *Critical Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1097/00003246-197507000-00006>
- Hu, L., Li, M., Ding, Y., Pu, L., Liu, J., Xie, J., ... Xiong, S. (2017). Prognostic value of RDW in cancers: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.13784>
- Hu, Z., Sun, Y., Wang, Q., Han, Z., Huang, Y., Liu, X., ... Deng, A. (2013). Red blood cell distribution width is a potential prognostic index for liver disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0704>
- Hunziker, S., Celi, L. A., Lee, J., & Howell, M. D. (2012). Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Critical Care*. <https://doi.org/10.1186/cc11351>
- Jo, Y., Kim, K., Lee, J., Kang, C., Kim, T., ... H. P.-T. A. journal of, & 2013, undefined. (n.d.). Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. *Elsevier*.
- Juffermans, N. P. (2013). Predicting mortality in the critically ill: A tricky enterprise. *Netherlands Journal of Medicine*, 71(9), 447.
- Karabıyık, L. (2010). Yoğun Bakımda Skorum Sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi*.
- Karnad, A., & Poskitt, T. R. (1985). The Automated Complete Blood Cell Count: Use of the Red Blood Cell Volume Distribution Width and Mean Platelet Volume in Evaluating Anemia and Thrombocytopenia. *Archives of Internal Medicine*.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1985.00360070150025>
- Kaukonen, K. M., Bailey, M., Suzuki, S., Pilcher, D., & Bellomo, R. (2014). Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 311(13), 1308–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>
- Kaya Ozdogan, H. (2015). Red Cell Distribution Width is Predictive of Mortality in Intensive Care Patients with community-acquired Intra-abdominal Sepsis. *Turkish Journal of*

Trauma and Emergency Surgery. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2015.26737>

Khwannimit, B. (2007). A comparison of three organ dysfunction scores: MODS, SOFA and LOD for predicting ICU mortality in critically ill patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*.

Kim, J., Kim, K., Lee, J., Jo, Y., Rhee, J., Resuscitation, T. K.-, & 2012, undefined. (n.d.). Red blood cell distribution width as an independent predictor of all-cause mortality in out of hospital cardiac arrest. *Elsevier*.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1097/00003246-198510000-00009>

Knaus, W. A., Wagner, D. P., Draper, E. A., Zimmerman, J. E., Bergner, M., Bastos, P. G., ... Harrell, F. E. (1991). The APACHE III prognostic system: Risk prediction of hospital mortality for critically III hospitalized adults. *Chest*.
<https://doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>

Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/00003246-198108000-00008>

Ku, N., Kim, H., Oh, H., Kim, Y., Kim, M., Shock, J. S.-, & 2012, undefined. (n.d.). Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. *Journals.Lww.Com*.

Laake, J. H., Dybwik, K., Flaatten, H. K., Fonneland, I. L., KvÅle, R., & Strand, K. (2010). Impact of the post-World War II generation on intensive care needs in Norway. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(4), 479–484. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02170.x>

Lappé, J., Horne, B., Shah, S., acta, H. M.-C. chimica, & 2011, undefined. (n.d.). Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Elsevier*.

Lee, J., Chung, H., Kim, K., Jo, Y., ... J. R.-T. A. journal of, & 2013, undefined. (n.d.). Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *Elsevier*.

- Li, J., Yang, X., Ma, J., Gong, F., & Chen, Q. (2018). Relationship of Red Blood Cell Distribution Width with Cancer Mortality in Hospital. *BioMed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2018/8914617>
- Lippi, G., Targher, G., Montagnana, M., Salvagno, G. L., Zoppini, G., & Guidi, G. C. (2009). Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.4.628>
- Liu, V., Escobar, G. J., Greene, J. D., Soule, J., Whippy, A., Angus, D. C., & Iwashyna, T. J. (2014). Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *312*(1), 90–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5804>
- Lopes Ferreira, F., Peres Bota, D., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- Lorente, L., Martín, M. M., Abreu-González, P., Solé-Violán, J., Ferreres, J., Labarta, L., ... Borreguero-León, J. M. (2014). Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PLoS ONE*, *9*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105436>
- Lou, Y., Wang, M., one, W. M.-P., & 2012, undefined. (n.d.). Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
- Loveday, S., Sinclair, L., & Badrick, T. (2015). Does the addition of RDW improve current ICU scoring systems? Troponin View project Quality Assessment View project Does the addition of RDW improve current ICU scoring systems? *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.002>
- Mahmood, K., Eldeirawi, K., & Wahidi, M. M. (2012). Association of gender with outcomes in critically ill patients. *Critical Care*, *16*(3). <https://doi.org/10.1186/CC11355>
- Mevzuat. (2019). Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Meynaar, I., Knook, A., Coolen, S., Le, H., Med, M. B.-N. J., & 2013, undefined. (n.d.). Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *Njmonline.Nl*.

- Muhlestein, J. B., Lappe, D. L., Anderson, J. L., Muhlestein, J. B., Budge, D., May, H. T., ... Horne, B. D. (2016). Both initial red cell distribution width (RDW) and change in RDW during heart failure hospitalization are associated with length of hospital stay and 30-day outcomes. *International Journal of Laboratory Hematology*.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.12490>
- Ogilvie, A. C., Groeneveld, A. B. J., Straub, J. P., & Thijs, L. G. (1991). Plasma lipid peroxides and antioxidants in human septic shock. *Intensive Care Medicine*, *17*(1), 40–44. <https://doi.org/10.1007/BF01708408>
- Oh, H., Park, J., Kim, J., Yoo, D., ... S. K.-N. D., & 2012, undefined. (n.d.). Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Academic.Oup.Com*.
- Osadnik, T., Strzelczyk, J., Hawranek, M., Lekston, A., Wasilewski, J., Kurek, A., ... Poloński, L. (2013). Red cell distribution width is associated with long-term prognosis in patients with stable coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders*.
<https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-113>
- Otero, T. M. N., Canales, C., Yeh, D. D., Hou, P. C., Belcher, D. M., & Quraishi, S. A. (2016a). Elevated red cell distribution width at initiation of critical care is associated with mortality in surgical intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.03.005>
- Otero, T. M. N., Canales, C., Yeh, D. D., Hou, P. C., Belcher, D. M., & Quraishi, S. A. (2016b). Elevated red cell distribution width at initiation of critical care is associated with mortality in surgical intensive care unit patients. *Journal of Critical Care*, *34*, 7–11.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.03.005>
- Özdoğan, H., Karateke, F., Özyazıcı, S., & Özdoğan, M. (2015). The predictive value of red cell distribution width levels on mortality in intensive care patients with community-acquired intra-abdominal sepsis.
- Panacek, E., Marshall, J., ... T. A.-C. care, & 2004, undefined. (n.d.). Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F (ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated. *Journals.Lww.Com*.
- Pascual-Figal, D. A., Bonaque, J. C., Redondo, B., Caro, C., Manzano-Fernandez, S., Sánchez-Mas, J., ... Valdes, M. (2009). Red blood cell distribution width predicts long-

- term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *European Journal of Heart Failure*, 11(9), 840–846. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp109>
- Patel, A., & Brett, S. J. (2014). Identifying future risk from routine tests? *Critical Care Medicine*, 42(4), 999–1000. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000195>
- Patel, KV, Semba, R., ... L. F.-... S. A. B., & 2010, undefined. (n.d.). Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *Academic.Oup.Com*.
- Patel, Kushang V., Ferrucci, L., Ershler, W. B., Longo, D. L., & Gurainik, J. M. (2009). Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 515–523. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.11>
- Perlstein, T. S., Weuve, J., Pfeffer, M. A., & Beckman, J. A. (2009a). Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.55>
- Perlstein, T. S., Weuve, J., Pfeffer, M. A., & Beckman, J. A. (2009b). Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of Internal Medicine*, 169(6), 588–594. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.55>
- Petty, T. L. (1990). A historical perspective of mechanical ventilation. *Critical Care Clinics*. [https://doi.org/10.1016/s0749-0704\(18\)30353-1](https://doi.org/10.1016/s0749-0704(18)30353-1)
- Pierce, C. N., & Larson, D. F. (2005). Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. <https://doi.org/10.1191/0267659105pf793oa>
- Q, & de Jonge, E. (2008). Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical Care*, 12(6), 1–13. <https://doi.org/10.1186/cc7160>
- Quach, S., Hennessy, D. A., Faris, P., Fong, A., Quan, H., & Doig, C. (2009). A comparison between the APACHE II and Charlson index score for predicting hospital mortality in critically ill patients. *BMC Health Services Research*, 9, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-129>
- Ramby, A., Goodman, D., Wald, E., one, S. W.-P., & 2015, undefined. (n.d.). Red blood cell distribution width as a pragmatic marker for outcome in pediatric critical illness. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.

- Safdar, S. A., Modi, T., Sriramulu, L. D., Shaaban, H., Sison, R., Modi, V., ... Guron, G. (2017). The role of red cell distribution width as a predictor of mortality for critically ill patients in an inner-city hospital. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.210017>
- Sangoi, M., ... S. D. S.-I., & 2011, undefined. (n.d.). Relation between red blood cell distribution width and mortality after acute myocardial infarction. *Internationaljournalofcardiology.Com*.
- Saxena, S., Weiner, J. M., & Carmel, R. (1988). Red blood cell distribution width in untreated pernicious anemia. *American Journal of Clinical Pathology*, 89(5), 660–663. <https://doi.org/10.1093/ajcp/89.5.660>
- Scharte, M., medicine, M. F.-C. care, & 2003, undefined. (n.d.). Red blood cell physiology in critical illness. *Journals.Lww.Com*.
- Seferian, E. G., & Afessa, B. (2006). Adult intensive care unit use at the end of life: A population-based study. *Mayo Clinic Proceedings*, 81(7), 896–901. <https://doi.org/10.4065/81.7.896>
- Seyhan, E., Sökücü, S., & Ömür, I. (2013). Usefulness of admission red cell distribution Width as a predictor of early mortality in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.
- Shteinshnaider, M., Barchel, D., Almozni-Sarafian, D., Tzur, I., Tsatsanashvili, N., Swarka, M., ... Gorelik, O. (2015). Prognostic significance of changes in red cell distribution width in an internal medicine ward. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.018>
- Sičaja, M., Pehar, M., Đerek, L., Starčević, B., Vuletić, V., Romić, Ž., & Božikov, V. (2013). Red blood cell distribution width as a prognostic marker of mortality in patients on chronic dialysis: a single center, prospective longitudinal study. *Www.Cmj.Hr CLINICAL SCIENCE Croat Med J*, 54, 25–32. <https://doi.org/10.3325/cmj.2013.54.25>
- Song, S. Y., Hua, C., Dornbors, D., Kang, R. J., Zhao, X. X., Du, X., ... Meng, R. (2019). Baseline Red Blood Cell Distribution Width as a Predictor of Stroke Occurrence and Outcome: A Comprehensive Meta-Analysis of 31 Studies. *Frontiers in Neurology*, 10(November). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01237>
- Spadaro, S., Taccone, F. S., Fogagnolo, A., Franchi, F., Scolletta, S., Ragazzi, R., ... Volta, C.

- A. (2018). The effects of blood transfusion on red blood cell distribution width in critically ill patients: a pilot study. *Transfusion*, 58(8), 1863–1869.
<https://doi.org/10.1111/trf.14759>
- Stavem, K., Hoel, H., Skjaker, S. A., & Haagenen, R. (2017). Charlson comorbidity index derived from chart review or administrative data: Agreement and prediction of mortality in intensive care patients. *Clinical Epidemiology*, 9, 311–320.
<https://doi.org/10.2147/CLEP.S133624>
- Teres, D., Brown, R. B., & Lemeshow, S. (1982). Predicting mortality of intensive care unit patients. The importance of coma. *Critical Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1097/00003246-198202000-00004>
- The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study: Erratum. (2019). *Medicine*, 98(29), e16675. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016675>
- Timsit, J. F., Fosse, J. P., Troché, G., De Lassence, A., Alberti, C., Garrouste-Orgeas, M., ... Chevret, S. (2002). Calibration and discrimination by daily Logistic Organ Dysfunction scoring comparatively with daily Sequential Organ Failure Assessment scoring for predicting hospital mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 30(9), 2003–2013. <https://doi.org/10.1097/00003246-200209000-00009>
- Topeli, A., Pepedil, F., Ozen, G., ER, E., Yildiz, Y., & cakır, B. (2011). Does elevated red blood cell distribution width predict hospital mortality in critically-ill patients? *Intensive Care Med*, 36.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., ... Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>
- Wang, A. Y., Ma, H. P., Kao, W. F., Tsai, S. H., & Chang, C. K. (2018). Red blood cell distribution width is associated with mortality in elderly patients with sepsis. *American Journal of Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.056>
- Wang, F, Pan, W., Pan, S., Ge, J., medicine, S. W.-A. of, & 2011, undefined. (n.d.). Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Taylor & Francis*.
- Wang, Feilong, Pan, W., Pan, S., Ge, J., Wang, S., & Chen, M. (2011). Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of Medicine*.

<https://doi.org/10.3109/07853890.2010.521766>

Weil, M. H., & Tang, W. (2011). From intensive care to critical care medicine: A historical perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

<https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1341OE>

Weng, C., Wang, C., Chen, I., ... K. H.-T. A. journal of, & 2014, undefined. (n.d.). Red cell distribution width is an independent predictor of mortality in necrotizing fasciitis.

Elsevier.

Ye, Z., Smith, C., cardiology, I. K.-T. A. journal of, & 2011, undefined. (n.d.). Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease.

Elsevier.

Zhang, Z, Xu, X., Ni, H., disease, H. D.-J. of thoracic, & 2013, undefined. (n.d.). Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients.

Ncbi.Nlm.Nih.Gov.

Zhang, Zhongheng, Xu, X., Ni, H., & Deng, H. (2013). Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of Thoracic Disease*.

<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.14>

Zimmerman, J. E., Kramer, A. A., McNair, D. S., & Malila, F. M. (2006). Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Critical Care Medicine*.

<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215112.84523.F0>