

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIMA KABUL EDİLEN KRİTİK
HASTALARDA ERİTROSİT DAĞILIM ARALIĞI
(RDW) VE DİĞER RUTİN DEĞERLENDİRİLEN
(KALP HIZI, SOFA SKORU, qSOFA SKORU,
APACHEII SKORU, CRP, PROKALSİTONİN,
SERUM LAKTAT SEVİYESİ, LENFOSİT/ LÖKOSİT
SAYISI, PaO₂/ FiO₂) PROGNOTİK DEĞERLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. EZGİ ÇİMEN GÜNEŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NERİMAN DEFNE ALTINTAŞ**

ANKARA

2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIMA KABUL EDİLEN KRİTİK
HASTALARDA ERİTROSİT DAĞILIM ARALIĞI
(RDW) VE DİĞER RUTİN DEĞERLENDİRİLEN
(KALP HIZI, SOFA SKORU, qSOFA SKORU,
APACHEII SKORU, CRP, PROKALSİTONİN,
SERUM LAKTAT SEVİYESİ, LENFOSİT/ LÖKOSİT
SAYISI, PaO₂/ FiO₂) PROGNOTİK DEĞERLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. EZGİ ÇİMEN GÜNEŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NERİMAN DEFNE ALTINTAŞ**

ANKARA

2019

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Ezgi Çimen Güneş	Sınav tarihi: 10 /09 / 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. N.Defne ALTINTAŞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Yoğun Bakıma Kabul Edilen Kritik Hastalarda Eritrosit Dağılım Aralığı (Rdw) Ve Diğer Rutin Değerlendirilen (Kalp Hızı, Sofa Skoru, Qsofa Skoru , Apache1 Skoru, Crp, Prokalsitonin, Serum Laktat Seviyesi , Lenfosit/Lökosit Sayısı, Pao2/Fio2) Prognostik Değerlerin Karşılaştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr. N.Defne ALTINTAŞ
 Jüri Başkanı
 Tez Danışmanı
 Yoğun Bakım Bilim Dalı

Prof.Dr. Sevgi ARAS
 Jüri Üyesi
 Geriatri Bilim Dalı

Doç.Dr.Melda TÜRKÖĞLÜ
 Jüri Üyesi
 Yoğun Bakım Bilim Dalı
 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübesi ile her zaman yanımda olan saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. N. Defne ALTINTAŞ’a,

Eğitim hayatım boyunca her zaman ve her koşulda yanımda olan biricik babam Yavuz ÇİMEN, biricik annem Fikriye ÇİMEN ve canım ablalarım Burçin ÇİMEN, Duygu ÇİMEN EĞİCİ’ye,

Karşılaştığım andan itibaren büyük destekçim ve tezimin her aşamasında benimle beraber emeği olan, yanımda olan sevgili eşim İbrahim Sefa GÜNEŞ’e,

Mutluluk kaynaklarım dünyalar tatlısı yeğenlerim Efe Kağan, Ecesu ve Emirhan’a

Ankara Üniversitesi’nde uzmanlık eğitimim sırasında beni hiç yalnız bırakmayan başta Sevinç BALLI olmak üzere tüm sevgili arkadaşlarıma,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Ezgi ÇİMEN GÜNEŞ

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda eritrosit dağılım aralığı (RDW) ve diğer rutin değerlendirilen (kalp hızı, SOFA skoru, qSOFA skoru, APACHEII skoru, CRP, prokalsitonin, serum laktat seviyesi, lenfosit/ lökosit sayısı, PaO₂/ FiO₂) prognostik değerlerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Ekim 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yapıldı ve çalışmaya 100 hasta alındı. Hastaların verileri prospektif olarak hastanın yoğun bakıma yatışı sırasında kayıt altına alındı. Eritrosit dağılım aralığı (RDW), yaş, cinsiyet, GKS, YBÜ'ye ana geliş sebepleri, YBÜ'ye geldikleri servis, mekanik ventilasyon uygulaması, komorbid hastalıkları, vital bulguları, kalp hızı, kan gazı değerleri, SOFA skoru, qSOFA skoru, APACHEII skoru, CRP, prokalsitonin, serum laktat seviyesi, lenfosit, lökosit sayısı, trombosit sayısı, PaO₂/ FiO₂ oranı, gönderilmişse demir, vitamin B12, folik asit düzeyini içeren nutrisyon parametreleri, BUN, kreatin değeri, Charlson komorbidite indeksi yatışı sırasında kaydedildi. Sonrasında bu parametrelerin 72. saatteki değerleri kayıt altına alındı. Hastalar 28. gün sağkalım için takip edildi.

Bulgular: Hastaların 28. gün sağkalımına bakıldığında çalışmaya katılan hastaların 72'sinde sağkalım (%72) mevcutken, 28'i mortal (%28) seyretti. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64.24'dü. Birincil sonlanım noktası olarak yatış ve 72. saat RDW ile 28. gün sağkalımı arasında ilişki bulundu (*sırasıyla p=0.011, p=0.015*). Çalışmada sağkalım ile GKS'nin, entübasyonun, yatış sebebinin sepsis olmasının, transfüzyon öyküsü olmasının, yatış vücut sıcaklığının, yatış ve 72. saat solunum sayısının ilişkili olduğu bulundu. Yoğun bakım skorumaya bakıldığında; SOFA, qSOFA, APACHEII ortalaması da prognoz ile ilişkiliyken Charlson komorbidite indeksinin ilişkisi gösterilemedi. Biyobelirteçlerden yatış CRP'sinin prognozla ilişkisi gösterilemezken, yatış ve 72. saat PCT, laktat değerleri ilişkili bulundu.

Sonuç: YBÜ'de yatan hastalarda RDW'nin prognozu öngörmede anlamlı olabileceği gösterilmiştir. RDW hem tek başına hem de APACHEII, SOFA skoru, PCT ve laktat

değeri ile kombine edilerek, kritik hastalarda sağkalımı öngörmede kullanılabilecek bir parametre olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım ünitesi, eritrosit dağılım aralığı (RDW), sağkalım, prognostik faktörler



ABSTRACT

Background and Aims: The aim of this study was to compare red cell distribution width (RDW) and other routine prognostic values (heart rate, SOFA score, qSOFA score, APACHEII score, CRP, procalcitonin, serum lactate level, lymphocyte/leukocyte count, PaO₂/ FiO₂) in critically ill patients admitted to intensive care unit.

Materials and Methods: The study was carried out in Ankara University Faculty of Medicine Internal Diseases Intensive Care Unit between October 2018 - June 2019 and 100 consecutive patients were included in the study. Data of the patients were recorded prospectively during admission to the intensive care unit. RDW, age, gender, GCS, main reasons for ICU admission, admitting service, need for mechanical ventilation, comorbid diseases, vital signs, heart rate, blood gas analysis results, SOFA score, qSOFA score, APACHEII score, CRP, procalcitonin, serum lactate level, lymphocyte, leukocyte count, platelet count, PaO₂/ FiO₂ ratio, iron, B12, nutritional parameters including folic acid level (if sent), BUN, creatine value, Charlson comorbidity index were recorded during hospitalization. Then the values of these parameters at 72th hour were recorded. Patients were followed for survival till the 28th day.

Results: When the 28-day survival of the patients was examined, 72 of the patients (%72) had survived and 28 of them (%28) were lost. The mean age of the patients was 64.24. The relationship between hospitalization RDW and 72th hour RDW and 28-day survival was found to be significant ($p= 0.011$ - $p= 0.015$). GCS, intubation, sepsis, transfusion history, hospitalization temperature, hospitalization and 72th hour respiration rate were found to be associated with survival. When the intensive care scoring systems were examined; SOFA, qSOFA, and APACHEII were found to be associated with prognosis, while Charlson comorbidity index was not. Admission CRP was not related to prognosis, whereas admission and 72th hour PCT, lactate values were observed to be related.

Conclusion: RDW is a significantly associated with prognosis in critically ill patients.

RDW has been evaluated as a parameter that can be used to predict overall survival both alone and with APACHEII score, SOFA score, PCT and lactate value

Keywords: Intensive care unit, red cell distribution width (RDW), survival, prognostic factors



İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Teşekkür	ii
Özet	iii
Abstract	v
İçindekiler	vii
Kısaltmalar Dizini	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite	3
2.2. Biyobelirteçler	3
2.2.1. Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW)	4
2.2.1.1. Normal RDW	6
2.2.1.2. RDW ve İnflamasyon	6
2.2.1.3. Artmış RDW ve Mortalite	7
2.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)	9
2.2.2.1. C-Reaktif Protein (CRP) Fizyolojisi	9
2.2.2.2. CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı	10
2.2.2.3. CRP Düzeyi ve Mortalite İlişkisi	11
2.2.3. Prokalsitonin (PCT)	11
2.2.4. Kan Laktat Düzeyi	13
2.2.4.1. Kan Laktat Düzeyi ve Mortalite İlişkisi	14
2.2.5. Lenfosit/ Lökosit Sayısı	15
2.2.6. PaO ₂ / FiO ₂ Oranı	15
2.2.6.1. PaO ₂ / FiO ₂ Oranı ve Mortalite İlişkisi	16
2.2.7. SOFA Skoru	17
2.2.8. qSOFA Skoru	18
2.2.9. APACHEII Skoru	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21

3.1. Hasta Populasyonunun Belirlenmesi	21
3.2. Verilerin Belirlenmesi ve Toplanması	21
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz	23
3.4. Sonlanım Noktası	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
KAYNAKLAR	53



KISALTMALAR

ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
APACHEII	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II)
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
BUN	: Kan Üre Azotu
CBC	: Hemogram
CRP	: C-Reaktif Protein
CV	: Coefficient Of Variation
ESR	: Sedimentasyon
Fe	: Demir
FiO₂	: Fraksiyonel İnspire Edilen Oksijen Konsantrasyonu
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HY	: Hepatik Yetmezlik
IL	: İnterlökin
ISS	: Injury Severity Score
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MEWS	: Modifiye Erken Uyarı Skoru
NEWS	: Ulusal Erken Uyarı Skoru
PA	: Pernisyöz Anemi
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCI	: Perkütan Koroner Girişim
PCT	: Prokalsitonin
PE	: Pulmoner Emboli
PLT	: Trombosit
qSOFA	: Quick- Sequential Organ Failure Assessment

RBC	: Eritrosit Sayısı
RDW	: Eritrosit Dağılım Aralığı (Red Cell Distribution Width)
RY	: Renal Yetmezlik
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
SO₂	: O ₂ saturasyonu
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
SS	: Solunum Sayısı
TDBK	: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TİP 1 SY	: Tip 1 Solunum Yetmezliği
TİP 2 SY	: Tip 2 Solunum Yetmezliği
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TS	: Transferrin Saturasyonu
VİP	: Ventilatör İlişkili Pnömoni
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. RDW ile anizositoz arasındaki ilişki

Şekil 2. Hastaların dahil edilmeme şeması

Şekil 3. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında yatış RDW, APACHEII skoru ve RDW+APACHEII değeri (B) 72. saat RDW, APACHEII skoru ve RDW+APACHEII değerinin, 28 günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

Şekil 4. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında yatış laktat, RDW ve laktat+RDW değerlerinin (B) 72. saat laktat, RDW ve laktat+RDW değerlerinin, 28 günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

Şekil 5. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında yatış PCT, RDW ve PCT+RDW değerlerinin (B) 72. saat PCT, RDW ve PCT+RDW değerlerinin, günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

Şekil 6. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında SOFA, yatış RDW ve SOFA+RDW (yatış) değerlerinin (B) SOFA, 72. saat RDW ve SOFA+RDW (72. Saat) değerlerinin, 28 günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ARDS Berlin kriterleri

Tablo 2. SOFA skoru

Tablo 3. qSOFA skoru

Tablo 4. APACHEII (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi Skoru II)

Tablo 5. YBÜ'deki hastaların demografik özelliklerinin 28. gün sağkalım ile ilişkisi

Tablo 6. YBÜ'deki hastaların vital bulguları ve kan gazı değerlerinin 28. gün sağ kalım ile ilişkisi

Tablo 7. YBÜ'deki hastaların skorelama sistemleri ve nutrisyon parametreleri ile 28. gün sağkalım arasındaki ilişki

Tablo 8. YBÜ'deki hastaların yatış ve 72. saat laboratuvar değerleri ile 28. gün sağkalım ilişkisi

Tablo 9. YBÜ'deki hastaların demografik özellikleri ile yatış RDW grupları arasındaki ilişki

Tablo 10. YBÜ'deki hastaların vital bulguları ve bazı laboratuvar değerleri ile yatış RDW grupları arasındaki ilişki

Tablo 11. YBÜ'deki hastaların skorelama sistemleri ve nutrisyon parametreleri ile yatış RDW grupları arasındaki ilişki

Tablo 12. YBÜ'deki hastaların demografik özellikleri ile 72. Saat RDW grupları arasındaki ilişki

Tablo 13. YBÜ'deki hastaların vital bulguları ve bazı laboratuvar değerleri ile 72. saat RDW grupları arasındaki ilişki

Tablo 14. YBÜ'deki hastaların skorelama sistemleri ve nutrisyon parametreleri ile 72. saat RDW grupları arasındaki ilişki

Tablo 15. Seçilmiş parametrelerin yatış RDW'si ile korelasyon analizleri

Tablo 16. Seçilmiş parametrelerin 72. saat RDW'si ile korelasyon analizleri

Tablo 17. Yatış RDW, Sepsis ve APACHEII için lojistik regresyon analizi

Tablo 18. Nüfus bazlı çalışmalarda RDW ile mortalite arasındaki ilişki

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğun bakımda izlemi gereken hastalar genelde yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreden hastalıklara sahiptirler. O nedenle yoğun bakıma ilk yatışta riskli hastaların tespiti dinamik yaklaşım açısından gereklidir.

Yoğun Bakım Ünite'lerinde sepsis başta olmak üzere, çeşitli nedenlere bağlı şok, çoklu organ yetmezliği, kronik akciğer hastalıklarının alevlenmesi (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kifoskolyoz gibi) , ağır pnömoni ve pulmoner tromboemboli gibi akut solunum yetmezliği, kalp krizi komplikasyonları, kalpte ritim problemleri, ani kalp ve solunum durması gibi kardiyak problemler, sindirim sistemi kanamaları ve tıkanmaları, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği, bazı beyin-sinir hastalıkları, ağır ilaç-madde zehirlenmeleri, travma ve ameliyat sonrası komplikasyonlar nedeniyle hasta takibi yapılmaktadır.

Yoğun bakım kaynakları sınırlı olup, sınırlı olan bu kaynakların daha verimli kullanılabilmesi için hastaların mortalitesi hakkında kısa zamanda ve basit yöntemlerle bilgi sahibi olunup, hastalık şiddetlerine uygun ortamlarda takiplerinin yapılması gereklidir.

Mortaliteyi öngörmede bazı testlerin ulaşılabilirliğinin kısıtlı, maliyetlerinin yüksek olması gibi nedenlerle daha basit göstergelerle ilgili araştırmalar da devam etmektedir. Bu göstergelerden biri de eritrosit dağılım genişliği (RDW)'dir.

Kritik hastalarda rutin olarak kullanılmamasına rağmen RDW, 45 yaş ve üstü yetişkinlerin genel popülasyonunda mortalitenin güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (1). Ayaktan hastalarda anemi ve ilgili beslenme eksiklikleri düzeltildikten sonra bile RDW'nin kardiyovasküler hastalık, kanser ve kronik alt solunum yolu hastalığından ölüm riskine ek olarak tüm nedenlere bağlı ölümleri öngörebildiğini savunan çalışmalar mevcuttur (2).

Prokalsitonin, laktat gibi testlerin kısıtlı olanaklara sahip merkezlerde çalışılmasının mümkün olmaması; skorlama sistemlerinin de kendilerine özgü kısıtlılıkları olması nedeniyle kritik hastalarda prognozun öngörülebilmesi için alternatif belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Farklı hasta ve hastalık gruplarında yapılmış olan çeşitli çalışmaların sonuçları birlikte ele alındığında, artmış RDW'nin dahili problemleri olan kritik hastalarda

olumsuz prognozu öngörmede önemli katkısı olabileceği düşünülerek çalışma planlanmıştır. Kritik hastalarda birincil sonlanım noktası olarak RDW ile mortalite arasındaki ilişki, ikincil sonlanım noktası olarak da kritik hastalarda rutin bakılan tetkiklerden C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), kan laktat düzeylerinin, lenfosit/ lökosit sayısı, hastalık şiddeti skorlarının (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: APACHEII, Sequential Organ Failure Assessment: SOFA, Quick Sequential Organ Failure Assessment: qSOFA) yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda mortalite ile ilişkisi ve bu parametrelerin kendi içlerinde ve RDW ile kombinasyonlarının prognostik açıdan değerlendirilmesi olarak planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakım Ünitesinde Mortalite

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 (3).

Tüm kritik hastalar içinde sepsis yoğun bakım ünitelerinde mortalitenin ilk nedenini oluşturmaktadır. Yılda 750.000'den fazla insanda sepsis gelişmekte ve bunların 215.000'i bu hastalıktan ölmektedir (4).

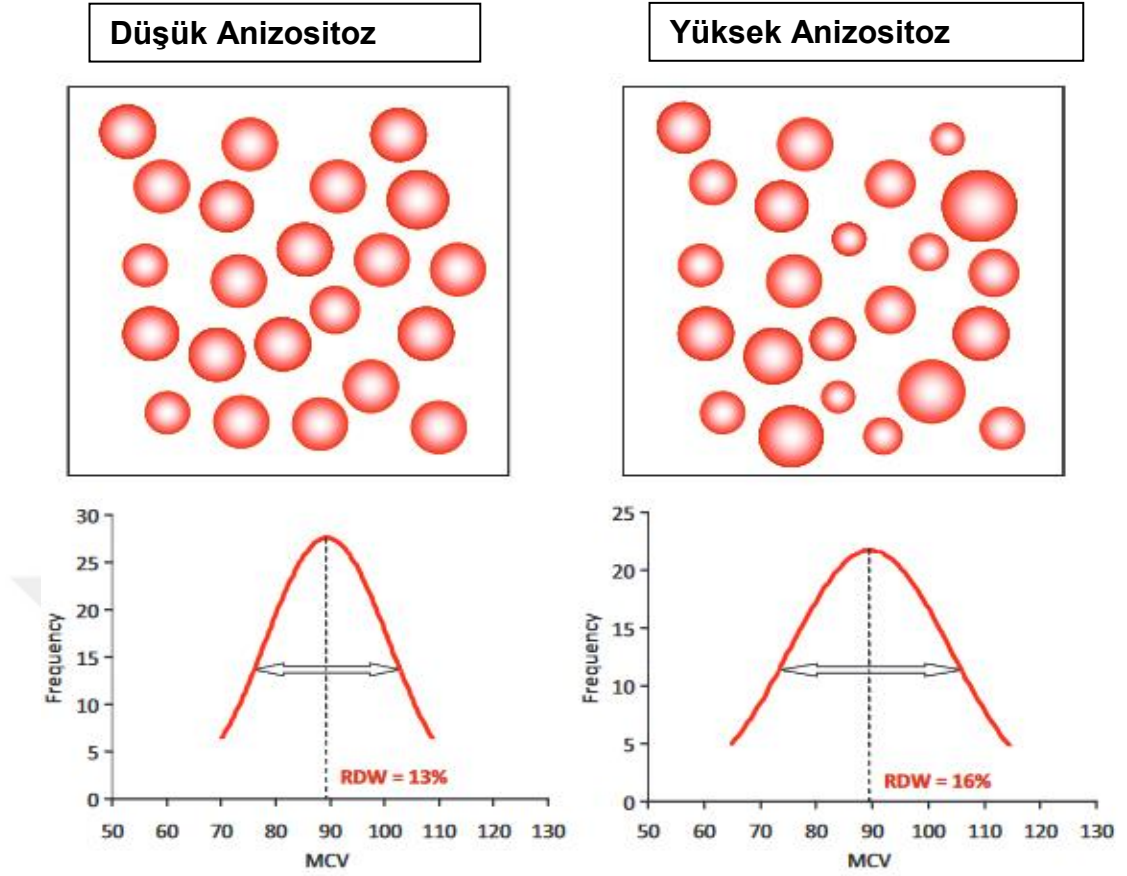
Sepsis karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Her septik hasta sürece farklı tepkiler verebilmekte olup tanısı ve tedavisi zordur. Sepsisin erken tanınması, acil tedavi başlanması ve hızlı karar verilebilmesi şarttır. Tedavide gecikme veya yetersiz tedavi çoklu organ yetmezliği, şok ve mortalite gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kaynakların sınırlı olması nedeniyle daha yakın takipten ve komplike işlemlerden fayda görebilecek hastaların ayırt edilebilmesi de özellikle önemlidir.

2.2. Biyobelirteçler

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

2.2.1. Eritrosit Dağılım Aralığı (RDW)

1922 yılında Price-Jones, periferik yayma preparatlarında yaptığı direkt ölçümlerle pernisiyöz anemili (PA) hastaların, eritrosit ortalama çaplarının sağlıklı bireylere göre büyük, hemoraji sonrası anemi gelişen hastaların eritrosit çaplarının ise küçük olduğunu gözlediğini bildirmiştir. Ayrıca pernisiyöz anemili hastaların eritrositlerinde boyut farklılıklarının dağılımını belirleyen değişim katsayılarının (CV= coefficient of variation) anemisi olmayan hastalara oranla iki kat fazla olduğu bildirilmiştir. RDW eritrosit boyut farklılıklarındaki heterojenite (anizositozis) olarak rapor edilmiş ve yetişkin anemilerinin sınıflandırılmasında faydalı bir gösterge olarak kullanılmaya başlanmıştır (5). RDW'deki küçük değişimleri yayma preparatlarında görmek güçtür. Günümüzde birçok yeni hematolojik analiz cihazı, anemi gelişmeden önce eritrosit problemlerinin saptanmasına olanak sağlamakta ve bu değişiklikleri bir histogram halinde göstererek klinisyeni uyarmaktadır. Otomatik hücre sayıcı makineler milyonlarca kırmızı kan hücresini (RBC) işleme alarak eritrosit hacmini hesaplar. Ortalama eritrosit hacimlerini (MCV) hesaplamının yanında bu makineler bize bu hacimlerin ortalama değere göre dağılımını da gösterir. Sonrasında bu dağılım genişliği standart sapma olarak belirtilebilir ancak daha sıklıkla değişken katsayısı (CV= coefficient of variation) veya eritrosit dağılım genişliği (RDW) olarak verilir.



Şekil 1. RDW ile anizositoz arasındaki ilişki (6).

RDW, kandaki eritrositlerin boyutları arasındaki farkı ölçmek için kullanılan bir parametre olup normalde eritrosit çapının 6-8 µm olması beklenir. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır ve çıkan değer yüzde (%) olarak ifade edilir.

$$RDW = \frac{\text{Eritrosit hacminin standart sapması}}{MCV} \times 100$$

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 (7).

2.2.1.1. Normal RDW

Normal sınırlardaki RDW kırmızı hücrelerin boyutlarının düzenli dağılımda olduğunu gösterir. Buda, bu hücre popülasyonunun 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. Araştırıldığında RDW' nin normal olması birçok durumu dışlamaz. Örneğin;

- RDW'nin normal olması normal hücre popülasyonundan çok daha büyük veya çok daha küçük hücrelerin olmadığı ihtimalini dışlamaz.

- RDW'nin normal olması kırmızı hücre popülasyonunun kendisinin normal olduğu anlamına gelmez.

Bu iki gözlemi gösteren çalışmalara bakıldığında Saxena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; pernisiyoz 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 ve %35'inde normal MCV ve %15'inden fazlasında da her iki bulgu birlikte görülmekteydi (8). Bu nedenle normal RDW ve normal MCV kombinasyonu etkili bir şekilde PA'yı ekarte edemez. Ayrıca erken veya geç PA'yı saptamada normal MCV ve yüksek RDW kombinasyonunun da yeterli sensitiviteye ulaşmadığı görülmüştür.

2.2.1.2. RDW ve İnflamasyon

RDW, tek bir hastalık süreci için spesifik değildir, ancak kritik hastalardaki birçok süreci daha fazla yansıtmaktadır. Kritik hasta popülasyonunda artmış RDW muhtemelen proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin, oksidatif stresin veya bunların bir kombinasyonunun varlığını yansıtır.

Genel olarak, RDW inflamasyon varlığını yansıtmaktadır. Genel popülasyonda ve kalp yetmezliği olanlarda yüksek RDW, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), inflamatuar belirteçler IL-6, CRP ve reseptörlerdeki artışlarla ilişkilidir. TNF- α , IL-6 ve IL-1 β dahil sepsis hastalarında bulunan pro-inflatuar sitokinlerin eritrosit

matürasyonunu baskıladığı, daha büyük retikülositlerin periferik dolaşıma girmesine ve RDW'nin artmasına neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, pro-inflamatuar sitokinler, eritrosit yarı ömrü ve eritrosit membranının deforme olabilirliği üzerinde doğrudan inhibitör etkilere sahip olabilir ve bu da RDW'de bir artış olarak ortaya çıkabilir (9). Bu gözlemler, RDW'nin kritik hastalıkta inflamasyonun bir belirteci olarak biyolojik uygunluğunu desteklemektedir.

Oksidatif stres, sepsiste aktive lökositler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri aracılığıyla oluşur (10). Oksidatif stresin kırmızı kan hücrelerinin yaşam süresini kısaltarak ve büyük olgunlaşmamış kırmızı hücrelerin periferik dolaşıma salınımını arttırarak RDW artışını indüklediği de savunulan düşüncelerden biridir (10).

Diğer bir ilişkili nokta malnütrisyon olabilir. Özellikle total kolesterol ve albümini içeren nutrisyonel parametrelerin önemli ölçüde RDW ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır (11). Ek olarak, RDW'nin inflamasyon ve malnütrisyon ile yakından ilişkili olduğu bilinen renal disfonksiyonla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (11, 12).

2.2.1.3. Artmış RDW ve Mortalite

Tam kan sayımında bakılan RDW dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüklerinin dağılımını gösteren bir indekstir. Retikülositlerin dolaşıma bırakılmasıyla sonuçlanan herhangi bir işlem, RDW'de bir artışa neden olacaktır. Tanımı gereği RDW, ortalama eritrosit boyutu veya eritrositlerin niteliği açısından spesifik değildir ve yüksek RDW çoklu hastalık süreçleriyle ilişkili olabilir.

RDW aneminin ayırıcı tanısında kullanılmakta ancak birçok farklı durum, örneğin hemoliz, kan transfüzyonu, eritrosit yapım bozuklukları, hemoglobinopatiler RDW yüksekliğine yol açabilmektedir. RDW, demir eksikliği, vitamin B12 ve folat eksikliğinde artarak anizositozu göstermektedir. Ancak RDW sadece hematolojik hastalıklarda değil aynı zamanda pulmoner emboli (13), akut böbrek yetmezliği (14), pulmoner arteriyel hipertansiyon (15), periferik arter hastalığı ve inme gibi durumlarda da yükselmektedir. Son çalışmalarda koroner arter hastalığı, akut miyokart infarktüsü ve kalp yetmezliğinde de RDW seviyesinin diğer inflamatuvar belirteçler gibi yükseldiği gösterilmiştir (16, 17).

Kardiyak hastalıklarda RDW'ye bakılacak olursa; kalp yetmezliği olan hastalarda, koroner damar hastalığı olanlarda ve perkütan koroner girişimi (PCI) olan hastalarda daha yüksek RDW değerlerinin olumsuz olaylar açısından bir risk faktörü olabileceği görülmektedir.

- Yapılan bir çalışmada hastaların %88'inin RDW'si normal sınırlarda olup hemoglobinden bağımsız bir şekilde daha yüksek RDW değerlerinin kardiyak riski arttırdığı görüldü (18).

- Diğer bir çalışmada ise artmış RDW'nin PCI'lı hastalarda uzun dönem mortaliteyi arttırdığı görüldü. PCI yapılan hastalarda anemi yoktu. Yüksek RDW değerlerinin kardiyak riskleri neden arttırdığı bilinmemektedir, ancak çalışmaların bir tanesinde RDW'si yüksek olan hastaların daha yaşlı oldukları, daha sık sigara kullandıkları, daha yüksek vücut kütle endeksine daha düşük hemoglobin ve albümin düzeylerine sahip oldukları görüldü (18, 19).

Kardiyak mortalite riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler de dahildir (20). Artmış RDW'nin diğer hastalıklarla da ilişkili olduğu 1988-1994 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Besin İnceleme Anketi'ne katılan 45 yaşından büyük 8175 yetişkinde yapılan çalışmada ortaya çıkmıştır. Bu çalışmaya göre (21);

- RDW'nin birinci beşte birlik bölümüyle karşılaştırıldığında artan RDW'nin ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci beşte birlik bölümlerindeki tüm nedenlere bağlı ölümlerdeki risk oranları sırasıyla 1.1, 1.2, 1.4, 2.1 idi. Bakıldığında RDW'deki her yüzde 1'lik artış, tüm nedenlere bağlı ölüm oranını yaklaşık yüzde 22 arttırmaktaydı.
- Çalışma anemik olmayan hastalarla veya demir, folat, vitamin B12 eksikliği olmayan normal sınırlarda (%11–15) RDW'si olan hastalar ile kısıtlandığında bütün nedenlere bağlı ölümler ve RDW ile ilişki korunmaktadır.
- İleri yaş, yüksek CRP, fibrinojen, beyaz kan hücresi sayısı da artmış RDW seviyeleriyle yakından ilişkilidir.

Yapılan başka bir çok merkezli gözlemsel çalışmada verilerin kritik hastalarda, RDW'nin ölüm riski ve kan dolaşımı enfeksiyonu riski ile çok güçlü ilişkili olduğunu ve bu riskin diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğunu göstermektedir (22, 23).

2.2.2. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP doku hasarı ve inflamasyon durumunda salınan bir akut faz proteinidir. İnflamasyon şiddetinin bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda yüksek CRP'nin çoklu organ yetmezliği ve ölüm riski ile ilişkili ve dirençli yüksek CRP'nin ciddi sonuçlarla ilişkili olabileceği görülmüştür (24).

2.2.2.1. C-reaktif Proteinin Fizyolojisi

CRP, 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömonili hastaların serumlarında *S. pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein olarak keşfedilmiştir (25). CRP, inflamasyon, enfeksiyon, travma gibi doku hasarları sonrası kanda miktarı artan ve karaciğerde üretilen bir akut faz reaktandır. Başta enfeksiyon olmak üzere vücutta bütün inflamasyonlarda CRP düzeyi yükselir. Katabolizması sabit olduğu için CRP düzeyini belirleyen en temel değişken karaciğerdeki sentez hızıdır (26).

CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de doğrudan ilişkili bulunmuştur (27). Ayrıca yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve azalmış endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesi ile korelasyon göstermektedir (28). Farklı olarak nöronlarda da CRP saptanmış, özellikle Alzheimer hastalarının beyin dokusunda yüksek düzeyde gösterilmiştir (29). Sağlıklı bir bireyde normal kan CRP düzeyi 1 mg/dL'nin altındadır. CRP düzeyi serumda 2000 kata kadar çıkabilmektedir. Bu yükseliş özellikle ateşli hastalıklar, çeşitli inflamatuvar olaylar ve travma durumlarında gözlenmektedir. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır (30). CRP, doku hasarı ve inflamasyon devam ettiği sürece yüksek kalır ve yarı ömrü 18-19 saat arasında değiştiğinden dolayı inflamasyon sonlandıktan yaklaşık 3-7 gün içerisinde normal değerlere ulaşır (31). Klinikte CRP düzeyi, organik bir hastalığın varlığını

ortaya koymak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini belirlemek, sepsisemiye takip etmek amacı ile kullanılmaktadır (32).

CRP düzeyleri, bazı hasta özelliklerinden ve ilaçlardan da etkilenmektedir. Bunlar başta düşük kardiyak ejeksiyon fraksiyonu olmak üzere, alkol kullanımı, malignite, enfeksiyon, travma, yaş, sigara içimi, kan basıncı ve trigliserid düzeyleri olup daha düşük ilişkili olarak karaciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıklardır. Kullanılan ilaçlara bakıldığında örneğin statinler CRP düzeyini düşürürken, hormon replasman tedavisi karaciğerden CRP sentezini uyarak düzey artışına yol açmaktadır (25). Postmenapozal östrojen/ progesteron çalışmasında, kadınlarda hormon replasman tedavisi plasebo grubu ile karşılaştırılmış ve hormon replasman tedavisi ile CRP düzeylerinde yükselme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (33).

2.2.2.2. CRP'nin Enfeksiyon Hastalıklarında Kullanımı

Klinikte CRP genellikle aynı bulguları gösteren viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımını yapmak, bakteriyel enfeksiyonların antibiyotik tedavisine yanıtlarını değerlendirmek ve gelişen komplikasyonların belirlenmesinde faydalıdır. Tek bir değerden ziyade klinik bulgularla beraber seri CRP ölçümleri hastalığın prognozu hakkında daha çok bilgi verir (34). Genel olarak CRP değeri akut bakteriyel enfeksiyonlarda yüksek iken, viral enfeksiyonlarda daha düşük bulunmaktadır (30). CRP düzeyi ve mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında ağır bakteriyel enfeksiyonlarda CRP 150-300 mg/L düzeylerinde iken, viral enfeksiyonlarda genellikle 40 mg/L'nin altındadır (35). Ancak adenovirus, sitomegalovirus, influenza, kabakulak, kızamık ve diğer bazı virüslere bağlı enfeksiyonlarda da CRP yüksek olarak saptanabilir (36). Ayrıca düşük CRP düzeyi bakteriyel enfeksiyon olasılığını dışlamaz. Hastalığın başlangıcından itibaren ilk 12 saat içerisinde CRP değeri normal olabilir. Bu nedenle klinik olarak bakteriyel enfeksiyondan şüpheleniliyorsa seri CRP ölçümleri kullanılmalıdır (37). Bakteriyel enfeksiyonlarda CRP düzeyindeki yükselme genelde doku hasarı ile paralellik gösterir, fakat enfeksiyonun etiyolojisini göstermez (36). CRP bakteriyel enfeksiyonu saptamada ESR ve kan beyaz küre sayısından daha değerlidir (34).

2.2.2.3. CRP Düzeyi ve Mortalite İlişkisi

Yoğun bakıma yatış sırasında CRP düzeyleri 1 mg/dL'nin altında olanlara göre 10 mg/dL'nin üzerinde olan hastaların daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (38). Jensen ve arkadaşları CRP'nin yoğun bakım hastalarında mortalitenin belirteci olduğunu göstermiştir (39). Iseki ve arkadaşları 7 yıl süren bir çalışmada CRP düzeyleri 1 mg/dL'den yüksek olan hastalarda mortalitenin 1 mg/dL'den düşük olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (35). Zimmermann ve arkadaşlarının çalışmasında CRP düzeyi 0.75 mg/dL'den yüksek olan hastalardaki mortalite riskinin 0.33 mg/dL'den az olanlara göre 2.7 kat fazla olduğunu bulunmuştur (40). Bu çalışmaların aksine CRP yüksekliği ile mortalite arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Silvestre ve arkadaşlarının 158 sepsis hastası ile yaptığı çalışmada yaşayan ve ölenler arasında yoğun bakım ünitesine kabul CRP konsantrasyonları (28.2 ± 13.2 mg/dL karşı 25.3 ± 13.7 mg/dL) arasında önemli bir fark saptanmamıştır (109). Wang ve arkadaşlarının YBÜ'de 201 sepsis hastası ile yaptıkları çalışmada ölen ve yaşayanlar karşılaştırıldığında CRP ile APACHEII ve SOFA skorları arasında ilişki bulunmamıştır (41). Riche ve arkadaşlarının nekrotizan pankreatitli hastalarda yaptığı çalışmada CRP seviyesindeki artış veya azalmanın prognoz üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (42).

2.2.3. Prokalsitonin (PCT)

PCT tiroid bezindeki C hücrelerinden salınan kalsitoninin prehormonudur ve normalde serum konsantrasyonu önemsenmeyecek kadar düşük olan bir moleküldür (43). Yapılan çalışmalarda, kritik hastalarda PCT sekresyonunun, karaciğer ve periferik kan mononükleer hücreleri tarafından lipopolisakkarit ve sepsis ilişkili sitokinlerle başladığı düşünülmektedir (44). Endotoksin ve sitokinlerin etkisi altında PCT ve fragmanları kana salınırken normalde ise tüm PCT parçalanır ve kan dolaşımına katılmaz. Bu nedenle sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0,01 ng/mL'nin altındadır. PCT'nin 25-30 saat gibi uzun bir yarılanma ömrü vardır (44, 45).

1992'de yanık hastalarında, PCT salınımının orta düzeyde olduğu, ancak septik komplikasyonu olan yanık hastalarında PCT'nin çok yüksek değerlere ulaştığı

gözlenmiştir (46). İlk kez 1993 yılında Assicot ve arkadaşları (47) ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan çocuklarda, serum PCT düzeylerinin çok yüksek olduğunu ve uygulanan antibakteriyel tedavi ile PCT düzeylerinin hızlı bir şekilde düştüğünü gösterdiler. Sonrasındaki birçok araştırmada, PCT düzeylerinin ağır sepsis, septik şok gibi durumlarda çok fazla yükseldiği doğrulanmıştır. Buna karşın yapılan çalışmalarda viral enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar, maligniteler, hafif cerrahi işlemler gibi bakteriyel olmayan sistemik inflamasyonlarda ve lokal bakteriyel enfeksiyonlarda PCT artışı anlamlı bulunmadığından PCT bakteriyel ve non-bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında yardımcı olarak kullanılır (45, 48).

Sağlıklı kişilerde PCT düzeyi 0.01 ng/mL'den daha düşüktür. 10 ng/mL'nin üzeri ağır sepsisi ve septik şoku düşündürür. Sepsis sırasında bu değerin 1,000 ng/mL'ye yükselebildiği görülmüştür (49, 50). Yapılan bir çalışmada; PCT düzeyi 72 saat içinde %50'den fazla düşüş gösterirse mortalite oranı %12.2 olup PCT düzeyi %50'den az düşüş gösterirse mortalite oranı %29.8 olarak bildirilmiştir (51).

Yoğun bakım hastalarında uygulanan antibiyotik tedavilerinin süresini belirlemede de PCT belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla yapılmış önemli çalışmalardan birisi 2010 yılında yayınlanan PRORATA çalışmasıdır. Bu çalışmada PCT takipleri antibiyotik kullanımını yönetmekte faydalı bulunmuştur (52). Başka bir çalışmada ise bakteriyel enfeksiyonu olan hastalarda tedavi başladıktan 24 saat sonra PCT düzeyinde %30'dan fazla düşme olmasının uygun antibiyotiğin başlanmış ve enfeksiyonun kontrol altına alınmış olduğunu; PCT değerinde yükselme olması ise antibiyotik değişikliğine gidilmesi gerektirdiğini gösterdiği bildirilmiştir (53).

Septik şoktaki hastalarda ölçülen PCT tek başına prognostik açıdan çok yardımcı değilken APACHEII skoru septik şokta prognostik değere sahip bulunmuştur ve septik hastalarda bu iki değerin birlikte değerlendirilmesinin prognostik olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (54). İnflamasyonun erken dönemlerinde TNF- α ve interlökinlerin uyarısı ile PCT saptanabilir; ancak PCT organ yetmezliği, doku travmaları, majör cerrahi, kardiyojenik şok, travma, pankreatit, yanık ve sistemik enflamasyon durumlarında da etkilenmekte olup sepsisi ayırt etmede yetersiz kalmaktadır (55). Kan kültüründe üreyen mikroorganizmalar ile yapılan çalışmada gram negatif bakteriyemide gram pozitif bakteriyemiye göre anlamlı oranda yüksek PCT değerleri bulunmuştur (56).

Sistemik lupus eritematozis (SLE), antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler gibi otoimmün hastalıkların akut alevlenmelerinde CRP ve IL-6 gibi diğer inflamasyon göstergelerinden farklı olarak PCT'nin etkilenmediği gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalıklarda enfeksiyon gelişmesi halinde PCT enfeksiyon tanısı açısından önemli bir gösterge olarak kullanılabilmektedir (47). Diğer akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) hastalarına göre sepsisle ilişkili ARDS gelişen hastalarda ARDS başlangıcından sonraki 72 saat içinde PCT serum düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (47). Duflo ve arkadaşlarının (57) yaptığı çalışmada ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanılı hastalarda alveolar ve serum PCT değerlerine bakıldığında VİP tanısı için eşik değeri 3,9 ng/mL alınmış ve duyarlılık %41, özgüllük %100 olarak bulunmuş ve anlamlı olduğu görülmüştür. VİP hastalarında Luyt ve arkadaşlarının (58) yaptığı çalışmada ise 7. gün PCT değerinin 0,5 ng/ml üzerinde olması kötü prognoz göstergesi (OR=64,2) olarak bulunmuştur.

2.2.4. Kan Laktat Düzeyi

Laktat sıklıkla kritik hastalarda doku hipoksisini saptamak amacıyla ölçülmektedir (59). Oksidatif kapasite azaldığında, glikoliz yolu devreye girdiğinden laktat seviyesi artmaktadır (60, 61). Sempatik deşarj, kullanılan vazopressörler de laktat düzeylerini etkileyebilmektedir.

Laktik asidoz artmış anyon açıklığı olan metabolik asidoz nedenidir. Normal laktat değerleri 0.5-1.5 mmol/L olup, genellikle 2 mmol/L üzerinde olduğunda hiperlaktatemi, 4 mmol/L üzerinde olduğunda ise laktik asidoz olarak adlandırılmaktadır (62).

Kan laktik asit yüksekliği; Tip A ve Tip B olarak iki gruba ayrılır. Tip A laktik asidozda temel sorun doku perfüzyonu veya oksijenasyon bozukluğudur. Ayrıca karaciğer hastalıkları, glukoneogenez inhibisyonu, tiamin yetersizliği ve oksidatif fosforilasyon inhibisyonu da laktik asit tüketiminde yavaşlamaya yol açarak Tip A laktik asidoza sebep olabilir (63). Tip B laktik asidoz ise altta yatan nedene göre üç alt tipe ayrılır (64) . Birincisi; renal, hepatik yetmezlik, diyabet ve kanser gibi sistemik hastalıklara bağlı olarak meydana gelir. İkincisi; demir, biguanidler, izoniazid, zidovudine ve salisilat gibi ilaçların ya da alkol gibi toksik maddelerin sebep olduğu laktik asidoz iken üçüncüsü ise doğumsal metabolizma defektlerine bağlı laktik

asidozdur. Tip B laktik asidozda sistemik hipoperfüzyon olmayıp hücrel metabolizma düzeyinde bozulma görülmektedir.

2.2.4.1. Kan Laktat Düzeyi ve Mortalite İlişkisi

Plazma laktat düzeyi yaygın olarak doku hipoksisinin göstergesi olarak kullanılmaktadır (65). Farklı çalışmalarda laktat düzeyi ile dokulardaki oksijen açığı arasında doğrudan bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir (66). Günümüzde hiperlaktatemi hücrel hipoksi, bozulmuş doku dolaşımı ve klinik uygulamalar düşünüldüğünde dolaşım şokunda prognoz tahmininde iyi bir belirteç olarak kullanılmaktadır (67). Metabolik asidozla birlikte hiperlaktateminin sepsis veya şok sonrası mortaliteyi öngörmede yeri oldukça önemlidir ve terapötik girişimler sonrası laktat konsantrasyonunun izlemi tedaviye yanıtı değerlendirme ve prognozu öngörmede önemli yer tutmaktadır (68). Yolbaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; ilk ölçülmüş laktat değeri ve tüm ölçülmüş laktat değerlerinin aritmetik ortalaması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmış ve aritmetik ortalama arttıkça mortalitenin arttığı görülmüş ($p<0.001$) (69). Ayrıca yüksek laktat seviyesinin artmış kalp yetmezliği riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (70). Vanni ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, akut pulmoner emboli tanısı olan hastalarda laktat seviyesinin 2 mmol/L'den yüksek olmasının mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (71). Başka bir çalışmada hastalarda 24 saat içinde laktat seviyesinde inatçı artış olması durumunda mortalitenin ortalama %89 olduğu bildirilmiştir (72). Vincent ve arkadaşları ise şok hastalarına uygulanan resusitasyondan sonra bir saat içinde görülecek laktat seviyesindeki %5 oranında düşmenin prognozun en iyi göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (73). 2015 yılında yapılan prospektif bir çalışmada; laktat değerleri 4 mmol/L'nin üzerinde ve altında olan hastaları mortalite açısından değerlendirdiklerinde, laktat değerleri 4 mmol/L'nin üzerinde olan grubun mortalitesi %45.5 olarak bulunmuş (74). Yine 2016 yılında yapılan bir retrospektif araştırmada; laktat düzeyi >2.5 mmol/L ve <2.5 mmol/L olan iki grup, 28 günlük mortalite açısından karşılaştırıldığında; >2.5 mmol/L olan grubun mortalitesi %16.5 bulunurken <2.5 mmol/L olan grubun mortalitesi %5.8 olarak bulunmuştur (75).

2.2.5. Lenfosit/ Lökosit Sayısı

Uzamış lenfopeni; lenfosit kaybı durumunda, patojenlerle mücadele ve yok etme kapasitesi azalır ve kritik hastalardaki immünsüpresyonun temel özelliğidir. Bu hastalarda etkili eliminasyon olmaz ve sekonder enfeksiyon gelişir. Düşük lenfosit sayılarının postoperatif sepsiste prediktif (9) olduğu, 4. günde devam eden lenfopeninin ise erken ve geç mortaliteyi (76) öngördüğü bazı çalışmalarda görülmüştür.

2.2.6. PaO₂/ FiO₂ Oranı

Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂); arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncıdır ve oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Normal değerleri sağlıklı erişkinlerde 80-100 mmHg arasında değişmektedir. Venöz kan PaO₂'si sağlıklı erişkinlerde 40 mmHg civarındadır. PaO₂ değeri 60-79 mmHg arasındaysa “hafif hipoksemi”, 40-59 mmHg arasındaysa “orta hipoksemi” ve 40 mmHg altındaysa “ağır hipoksemi” olarak kabul edilmektedir (77).

Fraksiyone oksijen, ventilatör parametresi olup hastaya verilen gaz karışımında oksijen yüzdesini belirtmektedir. Hipokseminin etyolojisi için bakıldığında fraksiyonel inspire edilen oksijen konsantrasyonu (FiO₂) kullanılmakla beraber en güvenilir yöntem PaO₂/ FiO₂ oranına bakılmasıdır (78). FiO₂'nin tek başına bakılması sınırlı bir değerdir, çünkü dishemoglobin fraksiyonları oksijen taşıma kapasitesinin analizinde de önemli bir rol oynamaktadır (79).

YBÜ’de ARDS olan hastaların hem tanısında hem de tedavisinin belirlenmesinde rutin olarak başvuru kriterlerinden biri de PaO₂/ FiO₂ oranıdır (80). PaO₂/ FiO₂ oranı gaz değişim bozukluğunun şiddetini göstermede kullanılan önemli bir parametredir. PaO₂/ FiO₂ oranı normal değeri 300-500 mmHg arasındadır. 300 mmHg’ün altındaki değerler gaz değişiminin düzensiz olduğunu gösterirken; 200’ün altındaki değerler ise ciddi bir bozukluğun belirtisidir (81). En son 2012 yılında kabul edilen ARDS Berlin kriterlerine göre, PaO₂/ FiO₂ oranı ARDS tanı ve sınıflandırılmasında önemli bir kriter olarak alınmıştır. Berlin kriterleri (Tablo 1) olarak da isimlendiren bu tanıma göre (82);

- ARDS, tanımlanmış risk faktörlerinin eşlik ettiği akut diffüz akciğer hasarının bir tipi olup, ventile olan akciğer dokusunun kaybı ve artmış pulmoner vasküler permeabiliteye neden olan inflamasyon ile karakterizedir.
- Hipoksemi ve bilateral opasiteler (radyografi ve bilgisayarlı tomografide) klinik sendromun temel komponentleridir.
- Fizyolojik düzensizlikler; artmış pulmoner venöz karışım, artmış fizyolojik ölü boşluk ve azalmış solunum sistemi kompliyansıdır.
- Morfolojik temelleri; akciğer ödemi, inflamasyon, hiyalen membran ve alveoler hemorajidir

Tablo 1. ARDS Berlin kriterleri

Zamanlama	1 hafta içerisinde ortaya çıkan yeni veya kötüleşen solunum sıkıntısı
Akciğer görüntülemesi	Efüzyon, kollaps veya nodül ile açıklanamayan bilateral opasite
Ödem kaynağı	Solunum sıkıntısının kalp yetmezliği veya hipervolemiye bağlı olmadığını ekokardiyografi gibi objektif ölçütlerle gösterilmesi
Oksijenizasyon	Hafif: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg} + \text{PEEP veya CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ Orta: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ Ağır: $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg} + \text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

2.2.6.1. $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ Oranı ve Mortalite İlişkisi

Elli yoğun bakım ünitesini içeren, yoğun bakım ünitelerinde mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda arteriyel oksijen basınçları ile mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen retrospektif bir çalışmada yoğun bakım ünitesine ilk 24 saatte başvuran hastaların $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ oranı düşük olanlarda mortalite oranı yüksek saptanmıştır (83). Navarette ve arkadaşları, ARDS gelişen 59 travma hastasında $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ değerini yaşayan hastalarda ise $175 \pm 85 \text{ mmHg}$, ölüm ile sonuçlanan hastalarda $86 \pm 69 \text{ mmHg}$ bulmuştur (84). Mammadova ve arkadaşları 100 septik şok tanılı

hastanın ortalama $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerleri 168 ± 61 olarak belirlenmiş ve mortalite için $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranının dşşk olması bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Benzer şekilde Yılmaz ve arkadaşları da ölen hastaların $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ değerinin sağ kalan hastalara göre daha dşşk olduğu saptamıştır (lenler 253 ± 103 ; yaşayanlar 407 ± 175 , $p=0.001$) (80).

2.2.7. SOFA Skoru

İlk olarak 1994 yılında Avrupa Yoğun Bakım Derneği'nin sepsiste organ yetersizliğini değerlendirmek amacıyla geliştirilen SOFA, daha sonra sepsis olmayan hastalarda da kullanılmıştır (85). Solunum, GKS, adrenarjik ilaç infüzyonunun değerlendirildiği kardiyovasküler, bilirubin düzeyinin skorlandığı karaciğer, plateletlerin değerlendirildiği koagulasyon, kreatin ve idrar çıkışının değerlendirildiği böbrek fonksiyonları olmak üzere toplam altı organ sistemi 1 ile 4 arasında puanlanır ve günlük olarak en kötü değer kaydedilir. Toplam puan 6 ile 24 arasında değişip; puanın yükselmesi morbiditenin ktleştiğine 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 (85-87). Belçika'da 352 hasta ile yapılan çalışmada başlangıç, en yüksek ve ortalama SOFA skorları mortalite ile iyi koreleydi. İlk ve en yüksek puan 11'den fazla veya ortalama puan 5'ten fazla olanlarda ölüm oranı %80'den fazla görüldü (88). Yu-San Tee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APACHEII ve SOFA skorlarının her ikisi de akut pankreatitte mortaliteyi öngörmede duyarlı olduğu özellikle de seri SOFA skorlarını mortaliteyi öngörmede güvenilir buldu. Hastane 7. gün SOFA skorunun akut ağır pankreatitte geç mortaliteyi öngörmek için yeniden değerlendirilmesinin makul bir zaman olduğu gösterildi (89).

Tablo 2. SOFA skoru (90)

	1*	2	3	4
Solunum				
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	≤ 400 MV var/yok	≤ 300 MV var/yok	≤ 200 ve MV var	≤ 100 ve MV var
Kardiyovasküler				
Hipotansiyon	OAB < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ve dobutamin**	Dopamin > 5 ya da adrenalin ≤ 0.1 ya da noradrenalin ≤ 0.1**	Dopamin ≥ 15 ya da adrenalin > 0.1 ya da noradrenalin > 0.1**
Karaciğer				
Bilirubin mg/dL	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
Koagülasyon				
Trombosit 10 ³ /mm ³	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Böbrek				
Kreatinin mg/dL ya da idrar debisi	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 Debi ≤ 500 mL/gün	> 5 Debi ≤ 200 mL/gün
Nörolojik				
GKS	13-14	10-12	6-9	< 6
* Bu sınırın ötesindeki değerler 0 puan alır.				
** En az 1 saat µg/kg/dakika dozunda verilmiş olmalı.				
MV: Mekanik ventilasyon, OAB: Ortalama arter basıncı, GKS: Glasgow koma skoru.				

2.2.8. qSOFA Skoru

SOFA skorunun yoğun bakımlar dışında kullanımının pratik olmayabileceği düşüncesi ile geliştirilmiştir. Acil servise başvuran hastaların da içinde bulunduğu yoğun bakım üniteleri dışındaki hasta grubunda bakılır ve her biri 1 puan değerlendirilen 3 parametreden oluşmaktadır (Tablo.3). qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir.

Churpek ve arkadaşlarının (91) çalışmaları başarısını kanıtlanmış, uzun süredir kullanılan qSOFA'nın diğer risk sınıflama sistemleri ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Şikago Üniversitesi'nde yaklaşık 8 yıl süren servislerde veya acil serviste kültür alınan ya da IV antibiyotik başlanmasına karar verilen 30 binin üzerinde hastanın kayıtları üzerinden yapılmıştır. Çalışmada qSOFA, SIRS (sistemik immün yanıt sendromu), MEWS (modifiye erken uyarı skoru) ve NEWS (ulusal erken uyarı skoru) karşılaştırılmış. Sonuçta sık kullanılan erken uyarı skorlarının YBÜ'de yatışı olmayan hastalarda mortalite ve YBÜ'ne transferi öngörmede qSOFA puanından daha üstün bulundu. Bu sonuçlar, qSOFA puanının, şüpheli enfeksiyonu olan hastaları risk

sınıflandırması yaparken genel erken uyarı puanlarının yerine konulamıyacağını göstermektedir.

Vincent ve arkadaşları ise qSOFA'nın sepsis tanımının bir parçası değil, klinikte sepsisi tanımanın faydalı bir belirteci ve “erken uyarı sistemi” olduğunu vurgulamıştır (92).

Tablo 3. qSOFA skoru (93)

qSOFA	• Solunum sayısı $\geq 22/\text{dk}$ • Bilinç Bozukluğu • Sistolik kan basıncı $\leq 100 \text{ mmHg}$
-------	--

2.2.9. APACHEII Skoru

Knaus ve arkadaşları tarafından APACHE sisteminin yapılandırıldığı 1985 yılından beri en yaygın kullanılan skorlama sistemidir (94). APACHEII; akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. Ancak bu sistem çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir.

Tablo 4. APACHEII (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirilmesi Skoru) (90)

Fizyolojik değişkenler	Yüksek değerler					Düşük değerler			Puan
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	
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	110-129		70-109		50-69	40-54	≤ 49
Kalp hızı (atım/dakika)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Solunum hızı (/dakika) (spontan/mekanik)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oksijenasyon FIO ₂ ≥ 0.5 ise alveolar arterial gradient DO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
FIO ₂ < 0.5 ise PaO ₂					> 70	61-70		55-60	< 55
Arteriyel pH (tercih)	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
Venöz HCO ₃ (mEq/L)	≥ 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 (/mm ³ x 1000)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Glasgow koma skoru (GKS)									
Puan= 15- Gerçek GKS									
A. Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)									
B. Yaş puanı (yıl): < 44= 0 puan, 45-54= 2 puan, 55-64= 3 puan, 65-74= 5 puan, ≥ 75= 6 puan									
C. Kronik sağlık puanları: Geçmişte ciddi organ sistem yetmezliği ya da immünsüpresyon varsa*									
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) Elektif postoperatif hasta= 2 puan									
Toplam APACHE II Skoru= A + B + C									

Yapılan bir çalışmada APACHEII modelinin, kalp ameliyatı geçirmiş olan hasta popülasyonunda mortaliteyi tahmin etmek için kullanılabileceği görülmüştür (95). Naved ve arkadaşları APACHEII skora sistemini; YBÜ’ de yatan hastaları hastalık şiddetine göre sınıflandırmak ve mortaliteyi öngörmek için yararlı bulurken yüksek skor ile hastane kalış süresi arasında ters bir ilişki görülmüştür (96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonunun Belirlenmesi

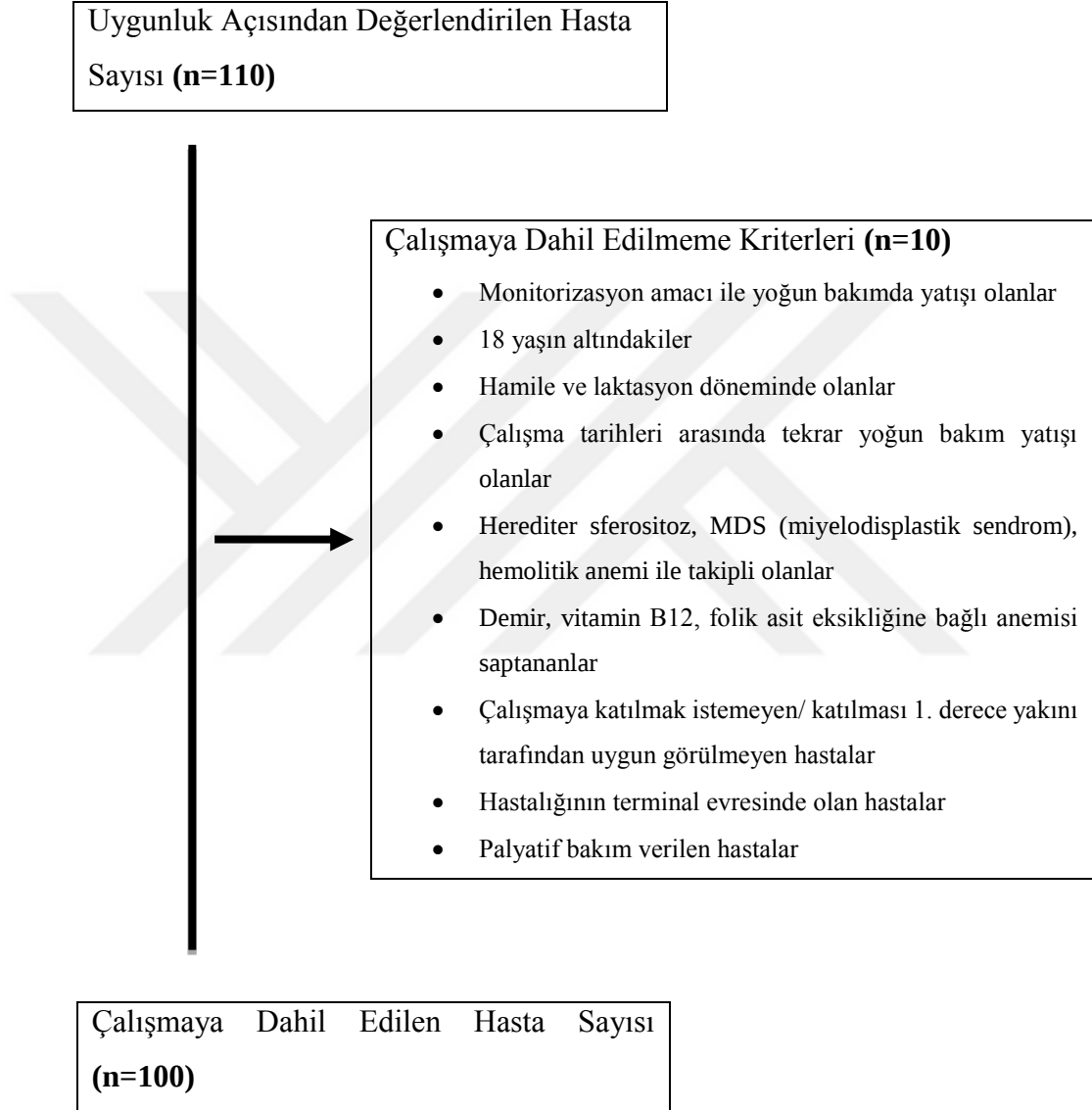
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi 11 yataklı 3. Basamak yoğun bakım hizmeti veren bir merkez olup, çalışmaya Ekim 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında üniteye kabul edilen ardışık tüm hastalar alındı. 18 yaşın üzerinde olup, çalışmaya katılması kendisi/ 1. derece yakını tarafından uygun görülen, en az 24 saat süreyle yoğun bakımda izlenen hastalar dahil edildi. On sekiz yaşın altındakiler, hamile veya laktasyon döneminde olanlar, monitorizasyon amacı ile yoğun bakımda yatışı olanlar, çalışma tarihleri arasında tekrar yoğun bakım yatışı olanlar, önceden bilinen demir/ vitamin B12/ folik asit eksikliğine bağlı anemisi saptananlar, herediter sferositoz, MDS (miyelodisplastik sendrom), hemolitik anemi ile takipli olanlar, çalışmaya katılmak istemeyen/ katılması 1. derece yakını tarafından uygun görülmeyen hastalar, hastalığının terminal evresinde olan hastalar ile palyatif bakım verilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi (Şekil 2).

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 08/10/2018 tarih ve 16-1066-18 sayı ile onay alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.

3.2. Verilerin Belirlenmesi ve Toplanması

Hastaların verileri prospektif olarak hastanın yoğun bakıma yatışı sırasında kayıt altına alındı. RDW başta olmak üzere toplanan veriler arasında hasta mortalitesi konusunda belirleyici olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, GKS, YBÜ'ye ana geliş sebepleri, YBÜ'ye geldikleri servis, mekanik ventilasyon uygulaması, komorbid hastalıklar, vital bulguları, kalp hızı, kan gazı değerleri, SOFA skoru, qSOFA skoru, APACHEII skoru, CRP, prokalsitonin, serum laktat seviyesi, lenfosit, lökosit sayısı, trombosit sayısı, PaO₂/ FiO₂ oranı, demir, vitamin B12, folik asit düzeyini içeren nutrisyon parametreleri, BUN, kreatin değeri, Charlson komorbidite indeksi yatışı sırasında kaydedildi. Sonrasında bu parametrelerin 72. saatteki değerleri kayıt altına alındı. Hastalar 28. gün sağkalım için takip edildi. 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.



Şekil 2. Hastaların dahil edilmeme şeması

Yoğun bakıma yatış ana sebepleri sepsis, Tip 1 solunum yetmezliği, Tip 2 solunum yetmezliği ve diğer nedenler (pulmoner tromboemboli, hipereozinofilik sendrom, epileptik nöbet, diyabetik ketoasidoz, adrenal yetmezlik, menenjit, hemorajik şok, hiperkalemi, dekompanse kalp yetmezliği, subaraknoid kanama) olarak

gruplandı. Charlson komorbidite indeksi ile komorbid hastalıklar değerlendirildi. Ayrıca malignite, diyabet, kardiyovasküler hastalık, hepatik yetmezlik, kronik renal yetmezliği, kronik solunum yetmezliği olan hastalar belirlendi. Aynı zamanda YBÜ'ne yatışı yapılan hastalar geldikleri yere göre acil servis, diğer servisler ve diğer yoğun bakım üniteleri olarak gruplandırıldı.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analiz

RDW, otomatik tam kan sayımı panelinin bir parçası olarak ölçülmüştür. Otomatik analiz cihazı Beckman Coulter LH 750 tam kan sayımını yaptı ve RDW bu raporun bir sonucu olarak raporlandı. Kurumumuzda %11,5 ile %14,5 arası RDW referans aralığı olarak kabul edilmektedir.

Hastaların hem yatış hem de 72. saate 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) veya normal dağılım göstermiyorsa ortanca ve %25- %75 arası çeyrekler arası aralıklarla ifade edilirken, kategorik değişkenler yüzde (%) veya oranlar olarak verildi. Çalışma popülasyonu 28. gün sağkalımı olanlar ve olmayanlara ayrıldıktan sonra hastaların RDW değerleri de duyarlılık, seçicilik yüzdelere ve mevcut bakılan hastanedeki referans aralığına göre kategorize edildi. Buna göre normal RDW grubu %14,5 ve altında olanlar, yüksek RDW grubu ise %14,5 üzerinde olanlar şeklinde gruplandırıldı. Hem yatış hem de 72. saat RDW değerleri mevcut parametrelerle karşılaştırıldı. 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. 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. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde 28 günlük mortalite için $p < 0,1$ olan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. RDW ve APACHEII skoru, SOFA skoru, PCT, laktat değerinin

28 günlük mortaliteyi tahmin etmek için bireysel ayırt edici değeri, eğri altındaki alanın (AUC) hesaplanmasıyla ROC eğri analizleri kullanılarak incelenmiştir. ROC eğrisinde 28 günlük mortaliteyi tahmin etmek için RDW ve kombinasyon değerlendirmelerinin cutoff değeri, youden indeksi hesaplanarak tanımlandı. RDW ve diğer parametrelerin kombinasyonu sayısal değeri toplamı ile bulunmuştur.

3.4. Sonlanım Noktası

Hastaların 28. gün sağkalımı sonlanım noktası olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Çalışma Ekim 2018-Haziran 2019 tarihleri arasında iç hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve belirlenen kriterleri sağlayan 100 hasta üzerinden yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri Tablo 5’de sunulmuştur. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 64.24 iken, hastaların 51 (%51)’i erkek 49 (%49)’u kadındı. Hastaların 28. gün sağkalımına bakıldığında çalışmaya katılan hastaların 72’sinde sağkalım mevcuttu.

Hastaların 28. gün sağkalım değerlendirilmesinde GKS, transfüzyon öyküsü ve entübe olması ile ilişki saptandı. Hastaların en sık yoğun bakıma yatış sebebi Tip 1 solunum yetmezliği (%44) olup sepsis dışındakilerin sağkalımla ilişkisi görülmedi. Komorbid hastalıklardan malignite 29’unda (%29), diyabet 34’ünde (%34), kardiyovasküler hastalık 34’ünde (%34), hepatik yetmezlik 6’sında (%6), renal yetmezlik ve/veya diyalize giren hastalar 35’inde (%35), solunum yetmezliği 66’sında (%66) mevcuttu.

Tablo 5. YBÜ’deki hastaların demografik özelliklerinin 28. gün sağkalım ile ilişkisi

	Total (n=100)	28. Gün Sağ Kalım		p-Value
		Evet (n=72)	Hayır (n=28)	
Yaş				
Ortalama±SS	64,24±17,01	63,69±17,93	65,64±14,61	0,612 ¹
Cinsiyet				
Kadın, n (%)	49 (49,0)	36 (50,0)	13 (46,4)	0,748
Erkek, n (%)	51 (51,0)	36 (50,0)	15 (53,6)	
GKS				
Ortalama±SS	11,01±4,27	11,96±3,73	8,57±4,67	0,001¹
Entübasyon				
Evet, n (%)	49 (49)	30 (41,7)	19 (67,9)	0,019
Hayır, n (%)	51 (51)	42 (58,3)	9 (32,1)	
Geldiği Yer				
Acil servis, n (%)	52 (52)	40 (55,6)	12 (42,9)	0,508
Servis, n (%)	31 (31)	21 (29,2)	10 (35,7)	
Diğer YBÜ, n (%)	17 (17)	11 (15,3)	6 (21,4)	
Yatış Sebebi				
Sepsis, n (%)	32 (32)	18 (25,0)	14 (50,0)	0,016
Tip I SY, n (%)	44 (44)	31 (43,1)	13 (46,4)	0,760
Tip II SY, n (%)	26 (26)	20 (27,8)	6 (21,4)	0,516
Diğer, n (%)	17 (17)	13 (18,1)	4 (14,3)	0,652
Komorbiteler				
Malignite, n (%)	29 (29)	20 (27,8)	9 (32,1)	0,666
Diyabet, n (%)	34 (34)	26 (36,1)	8 (28,6)	0,475
Kardiyovasküler H., n (%)	34 (34)	25 (34,7)	9 (32,1)	0,807
Hepatik Yetmezlik, n (%)	6 (6)	4 (5,6)	2 (7,1)	0,671
Renal Yetmezlik, n (%)	35 (35)	22 (30,6)	13 (46,4)	0,135
Solunum Yetmezliği, n (%)	66 (66)	50 (69,4)	16 (57,1)	0,244
Transfüzyon, n (%)	43 (43)	25 (34,7)	18 (64,3)	0,007

SS: Standart Sapma, GKS: Glasgow Koma Skalası, SY: Solunum Yetmezliği, ¹Student-T Testi, diğer p değerleri Ki-Kare Testi’den elde edilmiştir

Hastaların vitalleri değerlendirildiğinde solunum sayısının hem yatış hem de 72. saat değerinin sağkalımla ilişkisi görüldü. Hastaların kan gazı parametrelerine bakıldığında yatış laktat ortanca değeri 1.2 mmol/L iken ($p=0.002$) 72. saat ortanca değeri 1.1 mmol/L ($p<0.001$) görüldü ve sağkalımla aralarında ilişki bulundu (Tablo 6). Yoğun bakım skorlama sistemlerine bakıldığında; YBÜ’ye yatışı olan hastaların SOFA ortanca değeri 6.0 olup, 28. gün sağkalımı olanların ortancası 5.0’dı. qSOFA ortanca değeri 1.0, APACHEII ortanca değeri 18.0 olup, 28 günlük sağkalım ile ilişkileri görülürken, bu skorlama sistemlerinin aksine Charlson komorbidite indeksi

ile ilişki görülmedi. Hastaların nütrisyon parametreleri ile sağkalım ilişkisine bakıldığında, yaşayan ve ölen hastalar arasında fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 6. YBÜ'deki hastaların vital bulguları ve kan gazı değerlerinin 28. gün sağ kalım ile ilişkisi

	Total Median (min-maks) (n=100)	28. Gün Sağ Kalım		p-Value ¹
		Evet Median (min-maks) (n=72)	Hayır Median (min-maks) (n=28)	
Yatış				
Sistolik TA, mm/Hg	113 (51-187)	114,0 (63-187)	110,5 (51-151)	0,283
Diastolik TA, mm/Hg	65,5 (36-117)	68,0 (40-117)	63,5 (36-110)	0,071
Nabız, atım/dk	92 (11-156)	92 (11-149)	96 (67-156)	0,695
Vücut Sıcaklığı, °C	37,0 (35,0-39,5)	37,1 (35,5-39,5)	36,7 (35,0-38,5)	0,014
SS, /dk	20 (10-39)	20 (10-34)	22 (14-39)	0,014
SO ₂ , %	94,0 (61-100)	93,3 (61-100)	94,0 (82-100)	0,677
pH	7,39 (6,87-7,70)	7,41 (7,10-7,70)	7,39 (6,87-7,57)	0,088
pCO ₂ , mm/Hg	36,10 (15,0-83,0)	35,45 (15,0-81,3)	36,55 (20,0-83,0)	0,854
pO ₂ , mm/Hg	67,5 (24,0-269,0)	68,2 (24,2-269,0)	64,9 (24,0-164,0)	0,434
HCO ₃ ,mEq/L	22,5 (8,3-42,0)	23,1 (8,3-42,0)	20,5 (8,9-35,0)	0,720
Laktat, mmol/L	1,2 (0,3-9,6)	1,0 (0,3-9,4)	1,7 (0,6-9,6)	0,002
72. Saat				
Sistolik TA, mm/Hg	111 (80-164)	111 (85-164)	110 (80-143)	0,371
Diastolik TA, mm/Hg	66,0 (40-106)	66,0 (40-106)	63,5 (40-91)	0,062
Nabız, atım/dk	90 (60-165)	88 (60-121)	95 (62-165)	0,073
Vücut Sıcaklığı, °C	36,8 (33,9-38,5)	36,8 (35,7-38,5)	36,8 (33,9-37,8)	0,890
SS, /dk	20 (12-30)	20 (12-28)	22 (14-30)	0,025
SO ₂ , %	94,0 (87-100)	94,0 (90-100)	94,5 (87-100)	0,682
pH	7,41 (7,16-7,59)	7,43 (7,26-7,59)	7,36 (7,16-7,50)	0,001
pCO ₂ , mm/Hg	38,65 (24,0-98,0)	39,00 (25,4-79,0)	36,80 (24,0-98,0)	0,333
pO ₂ , mm/Hg	63,4 (22,0-192,0)	65,0 (22,7-192,0)	58,0 (22,0-96,0)	0,155
HCO ₃ ,mEq/L	25,2 (12,9-42,0)	26,1 (16,0-39,0)	22,5 (12,9-42,0)	0,007
Laktat, mmol/L	1,1 (0,3-10,3)	0,9 (0,3-7,0)	1,4 (0,8-10,3)	<0,001

TA: Kan basıncı, SS: Solunum sayısı, ¹Mann-Whitney U Testi

Tablo 7. YBÜ’deki hastaların skortlama sistemleri ve nütrisyon parametreleri ile 28. gün sağkalım arasındaki ilişki

	Total Median (min-maks) (n=100)	28. Gün Sağ Kalım		p-Value ¹
		Evet Median (min-maks) (n=72)	Hayır Median (min-maks) (n=28)	
SOFA	6 (0-20)	5 (0-20)	9 (2-18)	<0,001
qSOFA	1 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-3)	0,035
APACHEII	18,0 (6-43)	16,0 (6-43)	22,5 (10-42)	0,001
PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg	180 (41-673)	193 (41-673)	158 (55-477)	0,218
Charlson K�	5,0 (0-12)	5,0 (0-12)	6,5 (0-12)	0,157
Fe, �g/dL*	37 (4-422)	35 (4-422)	42 (8-119)	0,371
TDBK, �g/dL*	221,0 (52-1018)	231,0 (52-1018)	160,5 (84-472)	0,109
TS, %*	17 (2-95)	15 (2-95)	20 (5-94)	0,258
Ferritin, ng/mL*	228,2 (8,8-37938,0)	196,5 (8,8-37938,0)	367,9 (26,8-2268,0)	0,115
B12, pg/mL*	485,0 (59-1500)	440,0 (126-1500)	536,5 (59-1500)	0,412
Folik Asit, ng/mL*	8,15 (1,60-24,10)	8,22 (1,60-24,10)	7,31 (2,92-23,90)	0,430

Fe: Demir, TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Saturasyonu, K : Komorbidite İndeksi, *Bu değerler hastane sisteminden kontrol edilerek son 6 ay içerisinde gönderilmiş olan tetkikler üzerinden alınmıştır.

¹Mann-Whitney U Testi

Hastaların yatış RDW ortanca değeri %16,4, sağkalımı olanların %16,1 iken olmayanların %17,6 görüldü. Aynı şekilde 72. saat RDW ortanca değerlerine bakıldığında tüm hastaların ortanca değeri %16,4, sağkalımı olanların %16,1 olmayanların %17,5 ile yatış RDW değeri ile benzer ve sağkalım ile anlamlı ilişkisi bulundu. CRP değerinin yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı fark görülmezken PCT değerinin sağkalım ile ilişkisi görüldü. Hastaların böbrek fonksiyonlarına bakıldığında kreatin, GFR değeri ile sağkalım ilişkisi görülmezken, yatış BUN değeri ortancası yaşayan grupta 31,5 mg/dL, ölen hasta grubunda 44,5 mg/dL iken aynı şekilde 72. saat BUN ortanca değerleri arasında da anlamlı ilişki görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. YBÜ’deki hastaların yatış ve 72. saat laboratuvar değerleri ile 28. gün sağkalım ilişkisi

	Total Median (min-maks) (n=100)	28. Gün Sağ Kalım		p-Value ¹
		Evet Median (min-maks) (n=72)	Hayır Median (min-maks) (n=28)	
Yatış				
CRP, mg/L	112,4 (4,1-527,2)	97,6 (4,1-527,2)	154,5 (4,8-392,9)	0,162
Prokalsitonin, ng/mL	0,80 (0,00-100,00)	0,60 (0,00-100,00)	1,10 (0,15-100,00)	0,024
Lenfosit, x10 ⁹ /L	0,76 (0,10-54,69)	1,02 (0,11-54,69)	0,60 (0,10-2,91)	0,005
Lökosit, x10 ⁹ /L	11,57 (0,70-81,25)	11,57 (0,70-81,25)	11,65 (0,88-34,07)	0,950
PLT, x10 ⁹ /L	166 (10-879)	168 (10-879)	142 (17-582)	0,125
RDW, %	16,4 (12,7-26,2)	16,1 (12,7-26,2)	17,6 (12,7-26,2)	0,011
BUN, mg/dL	36,0 (4-140)	31,5 (4-132)	44,5 (15-140)	0,010
Kreatinin, mg/dL	1,31 (0,11-8,25)	1,16 (0,11-8,25)	1,68 (0,37-7,94)	0,108
GFR, mL/dk/1,73 m ²	46,0 (5-90)	53,0 (5-90)	36,0 (7-90)	0,195
72. Saat				
CRP, mg/L	71,2 (6,1-314,2)	62,6 (6,1-314,2)	103,1 (6,7-234,7)	0,056
Prokalsitonin, ng/mL	0,45 (0,00-100,00)	0,32 (0,00-42,00)	1,05 (0,00-100,00)	0,013
Lenfosit, x10 ⁹ /L	0,87 (0,07-16,74)	1,04 (0,07-16,74)	0,51 (0,11-2,27)	<0,001
Lökosit, x10 ⁹ /L	10,08 (0,51-27,15)	9,86 (0,51-27,03)	10,8 (0,77-27,15)	0,431
PLT, x10 ⁹ /L	156 (1-800)	160 (10-800)	87 (1-448)	0,006
RDW, %	16,4 (12,5-27,5)	16,1 (12,5-25,7)	17,5 (13,1-27,5)	0,015
BUN, mg/dL	37,5 (4-132)	29,5 (4-126)	45,5 (11-132)	0,021
Kreatinin, mg/dL	1,16 (0,06-9,45)	1,02 (0,06-9,45)	1,82 (0,40-7,74)	0,057
GFR, mL/dk/1,73 m ²	54,0 (5-90)	62,5 (5-90)	32,0 (8-90)	0,101
RDW fark (ΔRDW)	0,30 (-5,3-2,1)	0,15 (-5,3-1,9)	0,40 (-1,3-2,1)	0,301

CRP: C-Reactive Protein, PLT: Trombosit, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, BUN: Kan Üre Azotu, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ¹Mann-Whitney U Testi

Yatış RDW’si ≤%14,5 olan hasta sayısı 13 iken >14,5 olan 87 hasta vardı. Yüksek RDW grubunun yaş ortalaması 65.10, normal olan grubun ise 58.46’ydı. Transfüzyon dışındaki parametrelerde RDW grupları arasında fark saptanmadı (Tablo 9). Kategorize edilmiş yatış RDW’leri arasında; hasta yatış vital değerleri, kan gazı parametreleri, CRP, PCT, lenfosit, lökosit, PLT, böbrek fonksiyon değerleri ile anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 10).

Tablo 9. YBÜ’deki hastaların demografik özellikleri ile yatış RDW grupları arasındaki ilişki

	RDW (yatış)		p-Value ¹
	≤14,5 (n=13)	>14,5 (n=87)	
Yaş			
Ortalama±SS	58,46±17,57	65,10±16,87	0,074
Cinsiyet			
Kadın n (%)	4 (30,8)	45 (51,7)	0,159
Erkek n (%)	9 (69,2)	42 (48,3)	
GKS			
Ortalama±SS	12,54±3,52	10,78±4,35	0,225
Entübasyon			
Evet n (%)	4 (30,8)	45 (51,7)	0,159
Hayır n (%)	9 (69,2)	42 (48,3)	
Geldiği Yer			
Acil servis n (%)	9 (69,2)	43 (49,4)	0,517
Servis n (%)	3 (23,1)	28 (32,2)	
Diğer YBÜ n (%)	1 (7,7)	16 (18,4)	
Yatış Sebebi			
Sepsis n (%)	2 (15,4)	30 (34,5)	0,215
Tip I SY n (%)	4 (30,8)	40 (46,0)	0,303
Tip II SY n (%)	2 (15,4)	24 (27,6)	0,505
Diğer n (%)	5 (38,5)	12 (13,8)	0,043
Komorbiteler			
Malignite n (%)	1 (7,7)	28 (32,2)	0,101
Diyabet n (%)	5 (38,5)	29 (33,3)	0,759
Kardiyovasküler H. n (%)	4 (30,8)	30 (34,5)	1,000
Hepatik Yetmezlik n (%)	2 (15,4)	4 (4,6)	0,173
Renal Yetmezlik n (%)	5 (38,5)	30 (34,5)	0,765
Solunum Yetmezliği n (%)	7 (53,8)	59 (67,8)	0,356
Transfüzyon n (%)	2 (15,4)	41 (47,1)	0,031
28. Gün Sağkalım			
Evet n (%)	11 (84,6)	61 (61,0)	0,342
Hayır n (%)	2 (15,4)	26 (29,9)	

SS: Standart Sapma, GKS: Glaskow Koma Skalası, SY: Solunum Yetmezliği, ¹Mann-Whitney U Testi

Tablo 10. YBÜ’deki hastaların vital bulguları ve bazı laboratuvar değerleri ile yatış RDW grupları arasındaki ilişki

	RDW (yatış)		p-Value ¹
	≤14,5 median (min-maks) (n=13)	>14,5 median (min-maks) (n=87)	
Yatış			
Sistolik TA, mm/Hg	124 (63-180)	111 (51-187)	0,364
Diyastolik TA, mm/Hg	76 (40-96)	65 (36-117)	0,174
Nabız, atım/dk	92 (11-127)	92 (58-156)	0,580
Vücut Sıcaklığı, °C	37,3 (35,8-38,3)	37,0 (35,0-39,5)	0,473
SS, /dk	18 (15-32)	20 (10-39)	0,065
SO ₂ , %	95,0 (88-99)	93,6 (61-100)	0,221
pH	7,40 (7,19-7,57)	7,39 (6,87-7,70)	0,906
pCO ₂ , mm/Hg	36 (15-66)	36,2 (16-83)	0,573
pO ₂ , mm/Hg	75 (32,3-123)	66,5 (24-269)	0,367
HCO ₃ ,mEq/L	24 (14,9-35,4)	22,5 (8,3-42,0)	0,708
Laktat, mmol/L	1,1 (0,6-5,6)	1,2 (0,3-9,6)	0,865
CRP, mg/L	71,7 (4,8-527,2)	120,5 (4,1-420,2)	0,318
Prokalsitonin, ng/mL	0,64 (0,0-33,0)	0,87 (0,0-100,0)	0,445
Lenfosit, x10 ⁹ /L	1,00 (0,21-1,82)	0,75 (0,10-54,69)	0,535
Lökosit, x10 ⁹ /L	12,81 (9,85-22,69)	11,50 (0,70-81,25)	0,147
PLT, x10 ⁹ /L	196 (33-662)	165 (10-879)	0,486
RDW, %	13,8 (12,7-14,5)	17,0 (14,6-26,2)	<0,001
BUN, mg/dL	36 (15-138)	36 (4-140)	0,906
Kreatinin, mg/dL	1,09 (0,39-7,49)	1,33 (0,11-8,25)	0,882
GFR, mL/dk/1,73 m ²	72 (7-90)	44 (5-90)	0,661

TA: Tansiyon, SS: Solunum sayısı, CRP: C-Reaktif Protein, PLT: Trombosit, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, BUN: Kan Üre Azotu, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ¹Mann-Whitney U Testi

Aynı şekilde yatış RDW’si için 2 grup arasında bakıldığında; yüksek RDW grubunun SOFA ortanca değeri 6, APACHEII ortanca değeri 18’di. Skorelama sistemlerinden SOFA, qSOFA, APACHEII ve nutrisyon parametreleri arasında anlamlı ilişki görülmezken Charlson komorbidite indeksi ile gruplar arasında fark görüldü ($p=0.027$) (Tablo 11).

Tablo 11. YBÜ’deki hastaların skorlama sistemleri ve nütrisyon parametreleri ile yatış RDW grupları arasındaki ilişki

	RDW (yatış)		p-Value ¹
	≤14,5 median (min-maks) (n=13)	>14,5 median (min-maks) (n=87)	
SOFA	4 (2-20)	6 (0-189)	0,122
qSOFA	1 (0-2)	1 (0-3)	0,111
APACHEII	15 (6-39)	18 (6-43)	0,144
PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg	250 (69-395)	177 (41-673)	0,011
Charlson Kİ	3 (1-8)	5 (0-12)	0,027
Fe, µg/dL	48 (9-81)	37 (4-422)	0,725
TDBK, µg/dL	238 (106-1018)	218 (52-472)	0,437
TS, %	19 (8-51)	17 (2-95)	0,901
Ferritin, ng/mL	163,2 (46,5-37938,0)	257,1 (8,8-15000,0)	0,996
B12, pg/mL	544 (160-1500)	478,5 (59-1500)	0,815
Folik asit, ng/mL	7,98 (2,88-19,22)	8,17 (1,60-24,10)	0,524

Fe: Demir, TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Saturasyonu, Kİ: Komorbidite İndeksi,
¹Mann-Whitney U Testi

Yatış RDW’si gibi 72. saat RDW’si de ≤%14,5 ve >%14,5 olanlar şeklinde normal ve yüksek RDW grubu olarak kategorize edildi. Normal RDW hasta sayısı 10, yüksek RDW hasta sayısı 90’dı. Yüksek RDW’ye sahip hastaların yaş ortalaması 65.06 iken normal RDW hasta grubunun 56.90’dı. Normal RDW değeriine sahip hastaların 3’ü kadın (%30), 7’si (%70) erkekti. Yaş, cinsiyet, GKS, entübe olup olmaması, YBÜ’ye geldiği yer, yatış sebebi, mevcut komorbiditeleri ve 28. gün sağkalım ile iki grup arasında anlamlı ilişki görülmezken, kategorize edilmiş yatış RDW değerlerinde olduğu gibi transfüzyon ile ilişkili görüldü ($p=0.040$) (Tablo 12).

Tablo 12. YBÜ'deki hastaların demografik özellikleri ile 72. Saat RDW grupları arasındaki ilişki

	RDW (72. saat)		p-Value ¹
	≤14,5 (n=10)	>14,5 (n=90)	
Yaş			
Ortalama±SS	56,90±16,82	65,06±16,93	0,059
Cinsiyet			
Kadın n (%)	3 (30,0)	46 (51,1)	0,319
Erkek n (%)	7 (70,0)	44 (48,9)	
GKS			
Ortalama±SS	13,40±2,17	10,74±4,38	0,118
Entübasyon			
Evet n (%)	2 (20,0)	47 (52,2)	0,092
Hayır n (%)	8 (80,0)	43 (47,8)	
Geldiği Yer			
Acil servis n (%)	7 (70,0)	45 (50)	0,358
Servis n (%)	3 (30,0)	28 (31,1)	
Diğer YBÜ n (%)	0 (0,0)	17 (18,9)	
Yatış Sebebi			
Sepsis n (%)	1 (10,0)	31 (34,4)	0,162
Tip I SY n (%)	5 (50,0)	39 (43,3)	0,745
Tip II SY n (%)	1 (10,0)	25 (27,8)	0,447
Diğer n (%)	3 (30,0)	14 (15,6)	0,367
Komorbiteler			
Malignite n (%)	1 (10,0)	28 (31,1)	0,273
Diyabet n (%)	5 (50,0)	29 (32,2)	0,301
Kardiyovasküler H. n (%)	3 (30,0)	31 (34,4)	1,000
Hepatik Yetmezlik n (%)	0 (0,0)	6 (6,7)	1,000
Renal Yetmezlik n (%)	3 (30,0)	32 (35,6)	1,000
Solunum Yetmezliği n (%)	7 (70,0)	59 (65,6)	1,000
Transfüzyon n (%)	1 (10,0)	42 (46,7)	0,040
28. Gün Sağkalım			
Evet n (%)	11 (84,6)	61 (61,0)	0,342
Hayır n (%)	2 (15,4)	26 (29,9)	

SS: Standart Sapma, GKS: Glaskow Koma Skalası, SY: Solunum Yetmezliği, ¹Mann-Whitney U Testi

Yatış RDW gruplarından farklı olarak kategorize edilmiş 72. saat RDW grupları arasında nabız değeri açısından anlamlı ilişki görüldü. Yüksek RDW grubundaki hastaların nabız ortanca değeri 90.5 atım/ dk iken, normal RDW grubundaki hastaların ortanca değeri 80.5 atım/ dk bulundu. Kategorize edilen hastalar

arasında kan gazı parametreleri, böbrek fonksiyonları, CRP, PCT arasında fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13. YBÜ'deki hastaların vital bulguları ve bazı laboratuvar değerleri ile 72. saat RDW grupları arasındaki ilişki

	RDW (72. saat)		p-Value ¹
	≤14,5 median (min-maks) (n=10)	>14,5 median (min-maks) (n=90)	
72. Saat			
Sistolik TA, mm/Hg	125 (102-141)	110 (80-164)	0,107
Diastolik TA, mm/Hg	67 (60-84)	66 (40-106)	0,382
Nabız, atım/dk	80,5 (66-112)	90,5 (60-165)	0,017
Vücut Sıcaklığı, °C	36,8 (36,1-37,3)	36,8 (33,9-38,5)	0,818
SS, /dk	19,5 (14-28)	20,0 (12-30)	0,210
SO ₂ , %	93,5 (91-100)	94,5 (87-100)	0,603
pH	7,45 (7,29-7,55)	7,40 (7,16-7,59)	0,214
pCO ₂ , mm/Hg	36,1 (25,4-49,0)	39,0 (24,0-98,0)	0,152
pO ₂ , mm/Hg	58,9 (22,0-86,0)	65,0 (22,7-192,0)	0,739
HCO ₃ ,mEq/L	25,35 (16,0-34,0)	25,25 (12,9-42,0)	0,868
Laktat, mmol/L	0,85 (0,40-7,00)	1,10 (0,30-10,30)	0,954
CRP, mg/L	49,35 (6,1-132,4)	73,85 (6,6-314,2)	0,175
Prokalsitonin, ng/mL	0,28 (0,0-24)	0,54 (0,0-100)	0,269
Lenfosit, x10 ⁹ /L	1,34 (0,34-2,33)	0,85 (0,07-16,74)	0,280
Lökosit, x10 ⁹ /L	9,99 (6,23-20,38)	10,24 (0,51-27,15)	0,913
PLT, x10 ⁹ /L	167,0 (62-274)	151,5 (1-800)	0,421
RDW, %	13,6 (12,5-14,3)	16,8 (14,6-27,5)	<0,001
BUN, mg/dL	19,5 (10-132)	38,5 (4-126)	0,118
Kreatinin, mg/dL	0,89 (0,49-7,74)	1,22 (0,06-9,45)	0,386
GFR, mL/dk/1,73 m ²	89,0, 8, 90	51,5 (5-90)	0,158

TA: Tansiyon, SS: Solunum sayısı, CRP: C-Reaktif Protein, PLT: Trombosit, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, BUN: Kan Üre Azotu, GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, ¹Mann-Whitney U Testi

Aynı şekilde 72. saat RDW grupları skorlama sistemleri açısından karşılaştırıldığında; SOFA, qSOFA açısından anlamlı fark görülmezken, APACHEII ve Charlson komorbidite indeksi açısından anlamlı fark görüldü (*sırasıyla p= 0.011, p=0.027*). Nutrisyon parametreleri açısından da anlamlı fark görülmedi (Tablo 14).

Tablo 14. YBÜ’deki hastaların skrlama sistemleri ve nütrisyon parametreleri ile 72. saat RDW grupları arasındaki ilişki

	RDW (72. saat)		p-Value ¹
	≤14,5 median (min-maks) (n=10)	>14,5 median (min-maks) (n=90)	
SOFA	3,5 (2-8)	6,0 (0-20)	0,053
qSOFA	1 (0-2)	1 (0-3)	0,053
APACHEII	13,5 (6-24)	18,0 (6-43)	0,011
PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg	240 (69-395)	180 (41-673)	0,309
Charlson K�	3 (1-8)	5 (0-12)	0,027
Fe, �g/dL	45,5 (17-81)	37,0 (4-422)	0,798
TDBK, �g/dL	215,5 (112-402)	221,0 (52-1018)	0,917
TS, %	17 (8-51)	17 (2-95)	0,798
Ferritin, ng/mL	144,4 (46,5-1263,0)	240,0 (8,8-37938,0)	0,917
B12, pg/mL	462,5 (160-1500)	505,0 (59-1500)	0,597
Folik Asit, ng/mL	8,84 (2,88-23,40)	7,83 (1,60-24,10)	0,493

Fe: Demir, TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi, TS: Transferrin Saturasyonu, K : Komorbidite İndeksi,
¹Mann-Whitney U Testi

Çalışmada hem yatış hem de 72. saat RDW değerlerinin anlamlı olabileceği düşünülen parametreler ile korelasyon analizi yapıldı. Yatış RDW’si ile SOFA, APACHEII gibi parametreler ile arasında anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 15).

Tablo 15. Seçilmiş parametrelerin yatış RDW’si ile korelasyon analizleri

Değerler	RDW (%) (yatış)	
	r	p-Value
SOFA	0,169	0,094
qSOFA	-0,020	0,842
APACHEII	0,056	0,581
CRP, mg/L (yatış)	-0,003	0,977
PCT, ng/mL (yatış)	0,103	0,306
Laktat, mmol/L (yatış)	0,160	0,111

CRP: C-Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

Aynı şekilde 72. saat RDW ile bakılan korelasyon analizinde; CRP, qSOFA, SOFA, APACHEII, PCT değerleri ile ilişki yokken, laktat ile istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon görüldü.

Tablo 16. Seçilmiş parametrelerin 72. saat RDW'si ile korelasyon analizleri

Değerler	RDW (%) (72. saat)	
	r	p-Value
SOFA	0,179	0,074
qSOFA	0,000	0,998
APACHEII	0,099	0,326
CRP, mg/L (72. saat)	-0,013	0,897
PCT, ng/mL (72. saat)	0,013	0,897
Laktat, mmol/L (72. saat)	0,298	0,003

CRP: C-Reaktif Protein, PCT: Prokalsitonin, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği

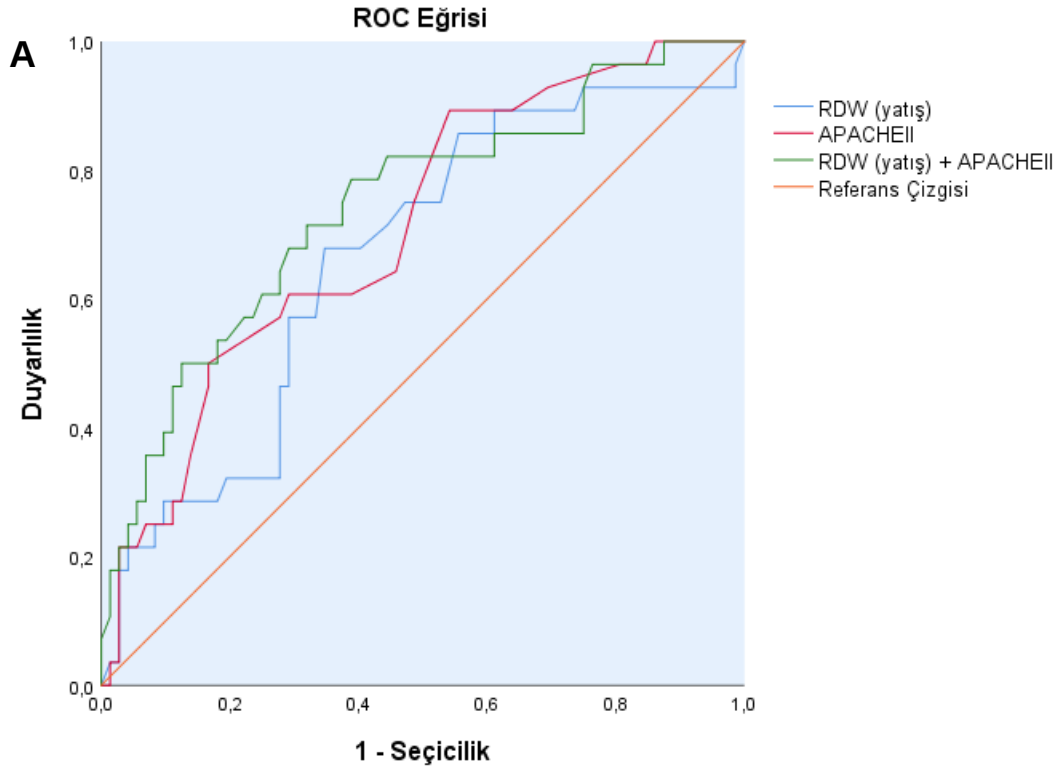
Tek değişkenli analizler sonucunda hastaların RDW, PCT, SOFA, APACHEII, qSOFA, GKS, sepsis gibi değişkenlerin 28. gün sağkalımı etkilediği izlendi. Bu değişkenlerle yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda üç değişkenin 28 günlük mortaliteyi bağımsız olarak etkilediği bulundu. Bunlar sepsis, RDW ve APACHEII skoruydu (Tablo 17).

Tablo 17. Yatış RDW, Sepsis ve APACHEII için lojistik regresyon analizi

	OR	%95 CI	P-value
RDW (%) (yatış)	1,218	1,035-1,432	0,017
APACHEII	1,106	1,040-1,175	0,001
Sepsis	2,986	1,089-8,185	0,033

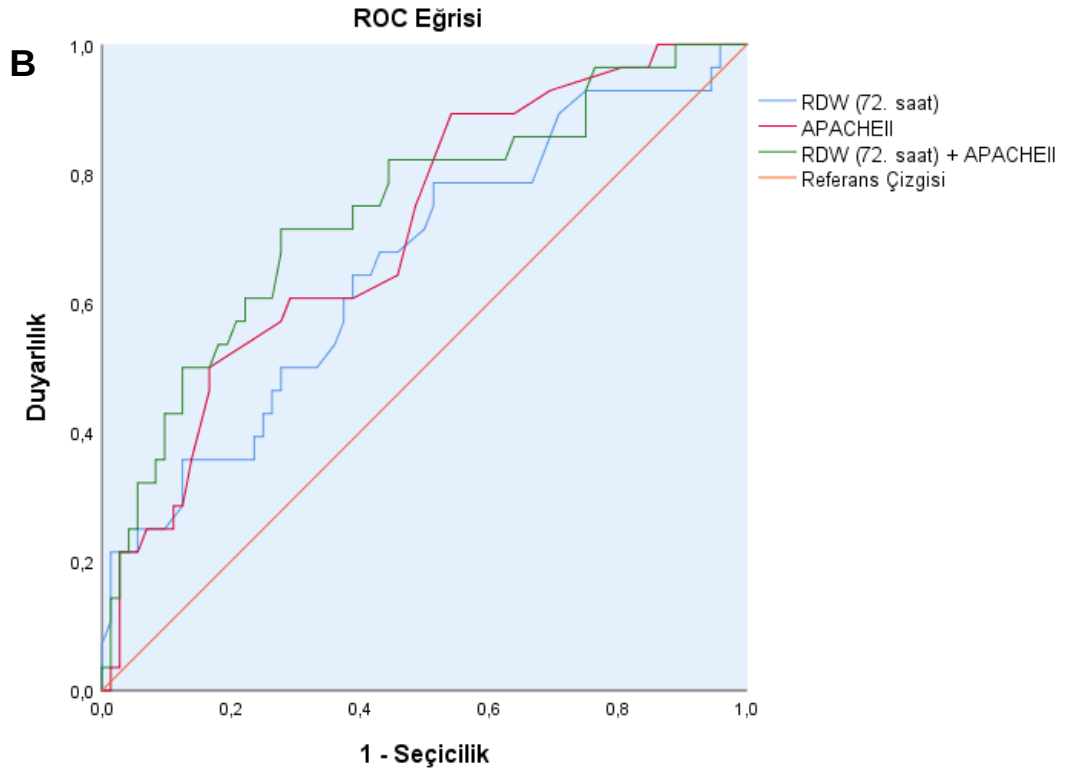
OR: Odds Ratio, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, CI: Confidence İnterval, güven aralığı

Hastaların yatış ve 72. saat RDW, APACHEII ve RDW+APACHEII değerleri için ROC eğrileri çizildi. Yatış RDW için AUC 0.665, APACHEII için AUC 0.710 iken her ikisinin toplamı olan RDW+APACHEII için AUC 0.743 olarak anlamlı bulundu. Bakılan 72. saat RDW için AUC 0.657, APACHEII için AUC 0.710 iken her ikisinin toplamı olan RDW+APACHEII için AUC 0.741 olarak anlamlı bulundu (Şekil 3).



	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
RDW (%) (yatış)	16,95	0,679	0,653	0,665 (0,547-0,784)	0,011
APACHEII	15,50	0,893	0,458	0,710 (0,601-0,820)	0,001
RDW (%) (yatış) + APACHEII	35,30	0,786	0,611	0,743 (0,632-0,854)	<0,001

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence İnterval, güven aralığı

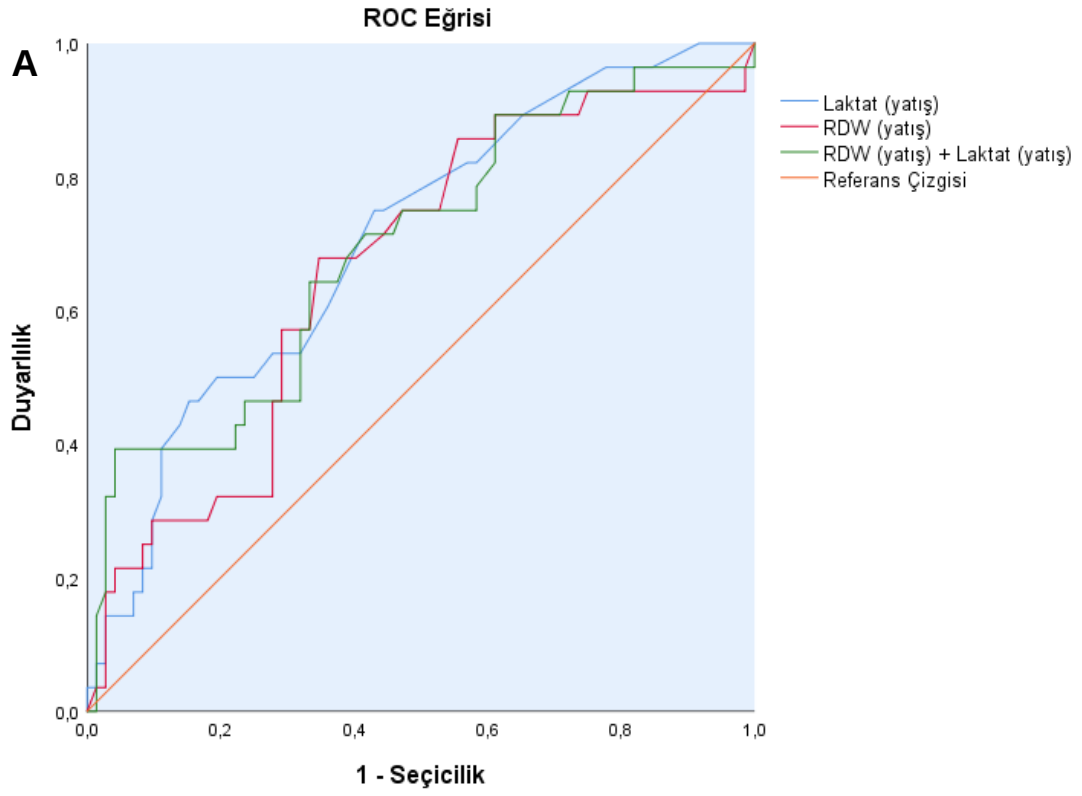


Biyobelirteç	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
RDW (%) (72. saat)	15,95	0,786	0,486	0,657 (0,536-0,779)	0,015
APACHEII	15,50	0,893	0,458	0,710 (0,601-0,820)	0,001
RDW (%) (72. saat) + APACHEII	37,50	0,714	0,722	0,741 (0,630-0,853)	<0,001

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence İnterval, Güven Aralığı

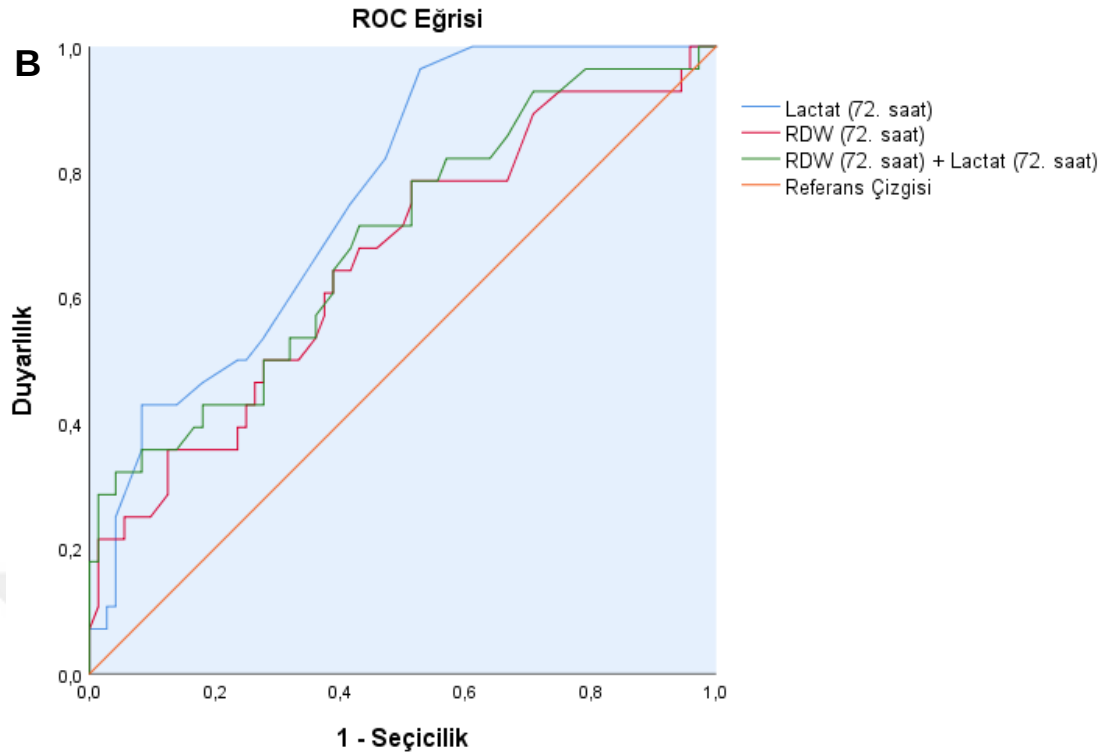
Şekil 3. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında yatış RDW, APACHEII skoru ve RDW+APACHEII değeri (B) 72. saat RDW, APACHEII skoru ve RDW+APACHEII değerinin, 28 günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

Hastaların yatış ve 72. saat laktat, RDW ve laktat+RDW için ROC eğrileri çizildi. Yatış laktat için AUC 0.704 bulunurken iki parametrenin toplamı olan yatış laktat+RDW için AUC 0.695 olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde 72. saat laktat ve RDW parametrelerinin ROC eğrileri çizildi. Laktat 72. saat AUC'si 0.760 bulunurken, iki parametrenin toplamı olan 72. saat laktat+RDW AUC'si 0.690 bulundu ve anlamlı idi (Şekil 4).



Biyobelirteç	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
Laktat (mmol/L) (yatış)	1,15	0,750	0,569	0,704 (0,593-0,815)	0,002
RDW (%) (yatış)	16,95	0,679	0,653	0,665 (0,547-0,784)	0,011
Laktat (mmol/L) (yatış) + RDW (%) (yatış)	22,75	0,393	0,958	0,695 (0,577-0,813)	0,003

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence İnterval, Güven Aralığı

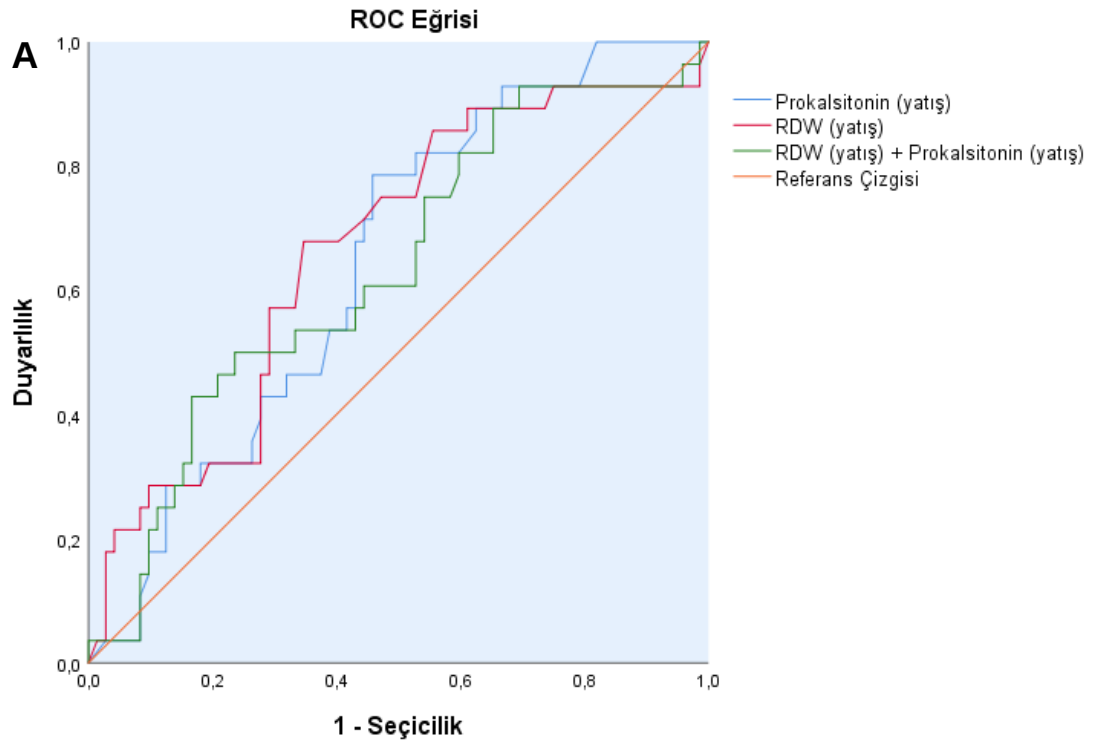


Biyobelirteç	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
Laktat (mmol/L) (72. saat)	0,85	0,964	0,472	0,760 (0,665-0,855)	<0,001
RDW (%) (72. saat)	15,95	0,786	0,486	0,657 (0,536-0,779)	0,015
Laktat (mmol/L) (72. saat) + RDW (%) (72. saat)	17,70	0,714	0,569	0,690 (0,573-0,808)	0,003

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence Interval, Güven Aralığı

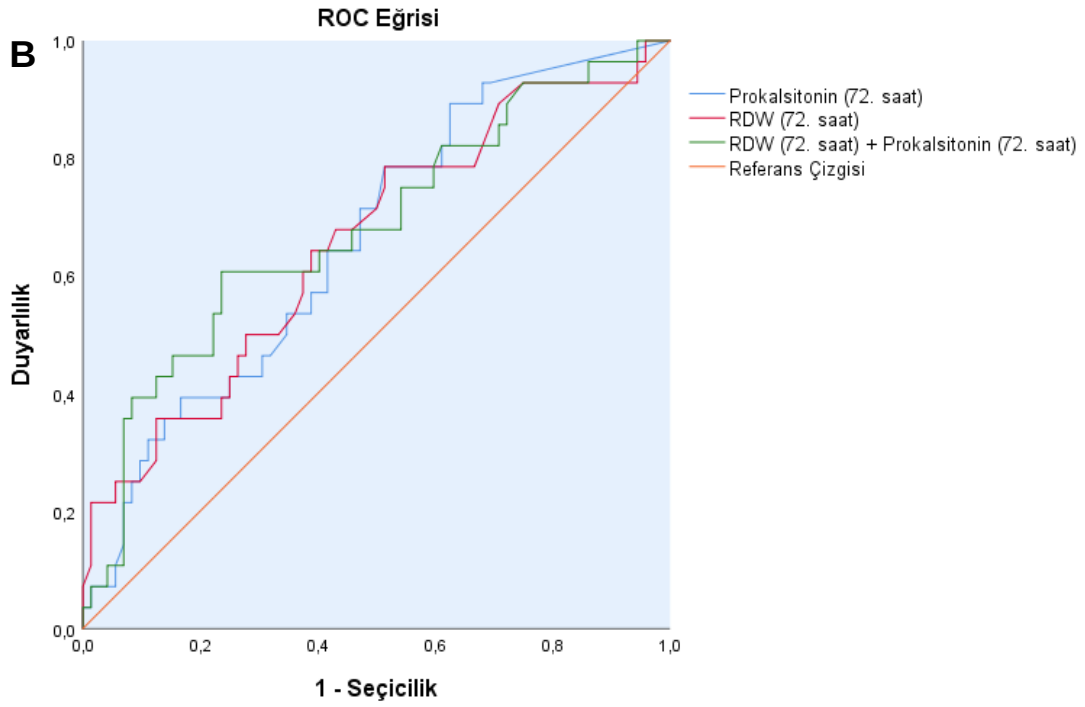
Şekil 4. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında yatış laktat, RDW ve laktat+RDW değerlerinin (B) 72. saat laktat, RDW ve laktat+RDW değerlerinin, 28 günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

Hastaların yatış ve 72. saat PCT, RDW ve PCT+RDW için ROC eğrileri çizildi. Yatış PCT için AUC 0.645 bulunurken iki parametrenin toplamı olan yatış PCT+RDW için AUC 0.633 olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde 72. saat PCT ve RDW parametrelerinin ROC eğrileri çizildi. PCT 72. saat AUC'si 0.660 bulunurken, iki parametrenin toplamı olan 72. saat PCT+RDW AUC'si 0.681 bulundu ve anlamlı idi (Şekil 5).



Biyobelirteç	cutoff	Duyarlilik	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
Prokalsitonin (ng/mL) (yatiş)	0,73	0,786	0,542	0,645 (0,534-0,756)	0,024
RDW (%) (yatiş)	16,95	0,679	0,653	0,665 (0,547-0,784)	0,011
Prokalsitonin (ng/mL) (yatiş) + RDW (%) (yatiş)	22,30	0,500	0,764	0,633 (0,512-0,754)	0,039

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence İnterval, Güven Aralığı

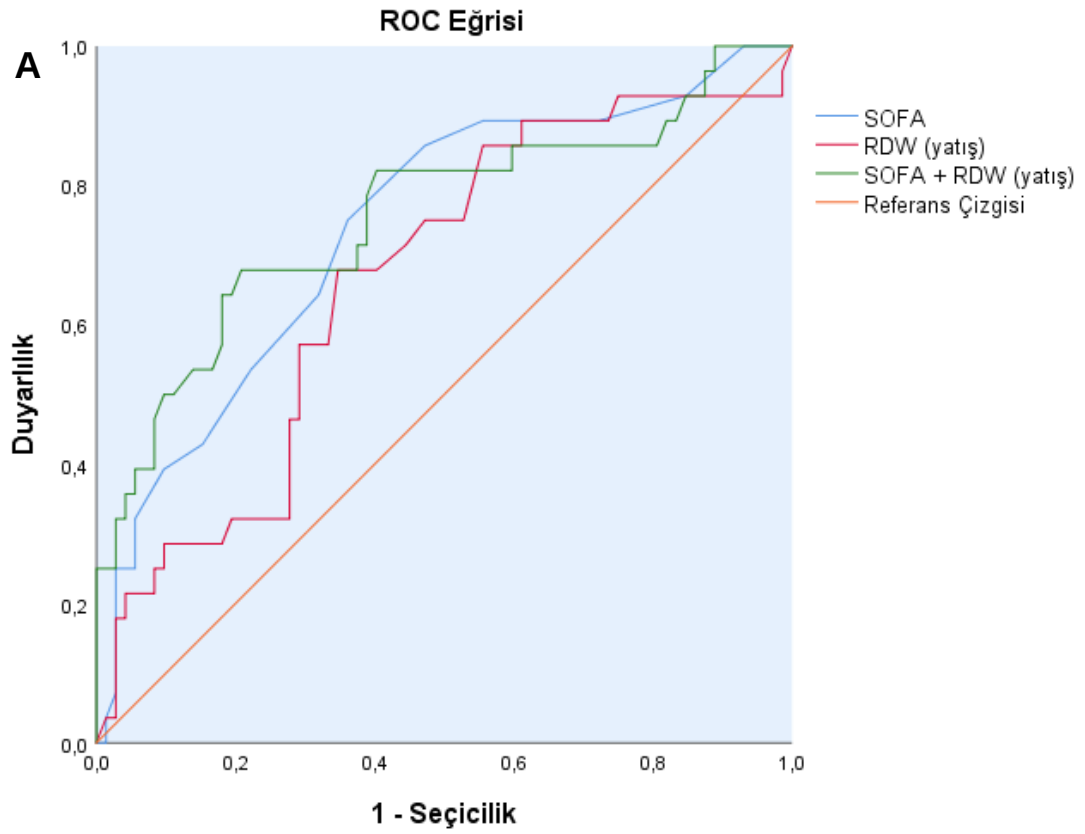


Biyobelirteç	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
Prokalsitonin (ng/mL) (72. saat)	0,32	0,786	0,486	0,660 (0,545-0,775)	0,013
RDW (%) (72. saat)	15,95	0,786	0,486	0,657 (0,536-0,779)	0,015
Prokalsitonin (ng/mL) (72. saat) + RDW (%) (72. saat)	21,14	0,607	0,764	0,681 (0,560-0,802)	0,005

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence Interval, Güven Aralığı

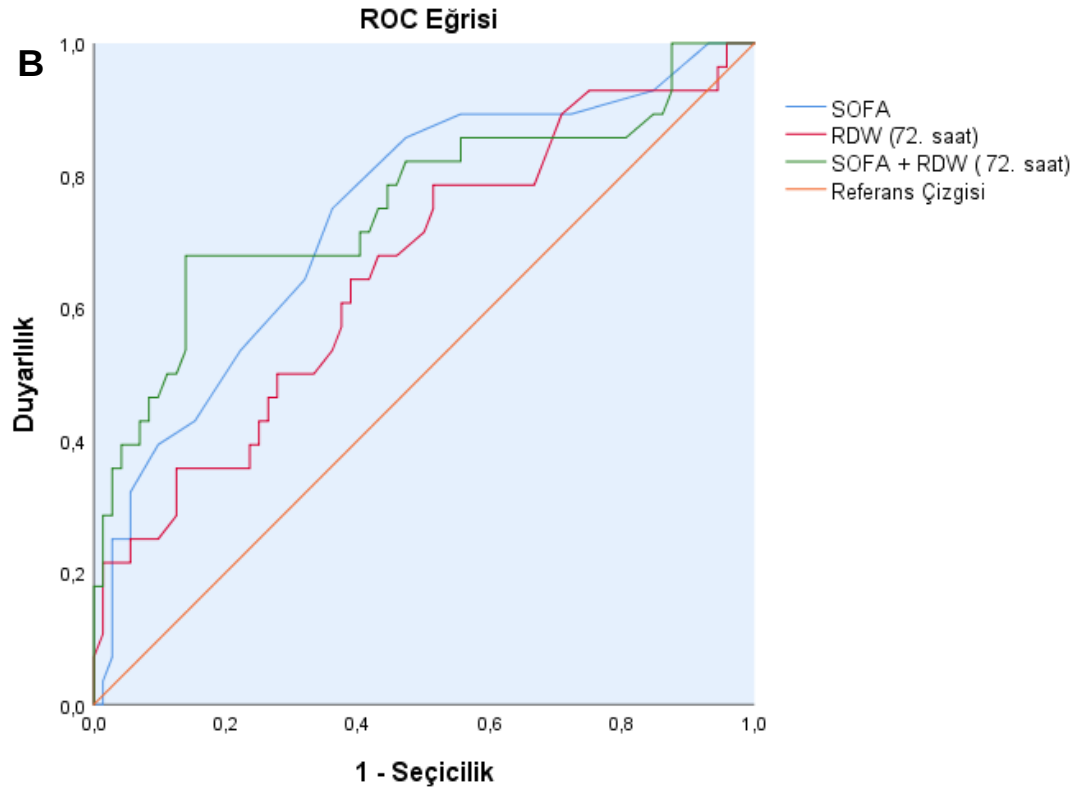
Şekil 5. YBÜ hastalarında mortaliteyi öngören belirleçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında yatış PCT, RDW ve PCT+RDW değerlerinin (B) 72. saat PCT, RDW ve PCT+RDW değerlerinin, 28 günlük mortaliteyi öngörme yetenekleri

Hastaların SOFA, yatış ve 72. saat RDW, SOFA+RDW parametreleri için ROC eğrileri çizildi. SOFA için AUC 0.740 bulunurken iki parametrenin toplamı olan SOFA+RDW (yatış) için AUC 0.756 olarak anlamlı bulundu. Benzer şekilde SOFA+RDW (72. saat) parametresi için ROC eğrisi çizildi ve AUC'si 0.756 olarak anlamlı bulundu (Şekil 6).



Biyobelirteç	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
SOFA	6,50	0,750	0,639	0,740 (0,630-0,850)	<0,001
RDW (%) (yatış)	16,95	0,679	0,653	0,665 (0,547-0,784)	0,011
SOFA + RDW (%) (yatış)	26,25	0,679	0,792	0,756 (0,639-0,873)	<0,001

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence İnterval, Güven Aralığı



Biyobelirteç	cutoff	Duyarlılık	Seçicilik	AUC (%95 CI)	p-Value
SOFA	6,50	0,750	0,639	0,740 (0,630-0,850)	<0,001
RDW (%) (72. saat)	15,95	0,786	0,486	0,657 (0,536-0,779)	0,015
SOFA + RDW (%) (72. saat)	27,55	0,679	0,861	0,756 (0,638-0,875)	<0,001

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, AUC: Area Under Curve, Eğri Altında Kalan Alan, CI: Confidence İnterval, Güven Aralığı

Şekil 6. YBÜ hastalarında mortalitye öngören belirteçlerin ROC analizleri. (A) YBÜ hastalarında SOFA, yatış RDW ve SOFA+RDW (yatış) değerlerinin (B) SOFA, 72. saat RDW ve SOFA+RDW (72. Saat) değerlerinin, 28 günlük mortalitye öngörme yetenekleri

Son olarak RDW'nin kategorize edildiği cutoff %14.5 değerine göre yatış RDW'nin mortalitye için seçiciliği %15.3, duyarlılığı %92.9 olurken, pozitif prediktif değeri 29.9, negatif prediktif değeri 84.6 bulundu. Aynı şekilde 72. saat RDW' nin mortalitye için duyarlılığı %92.9, seçiciliği ise %11.1 olurken, pozitif prediktif değeri 28.9, negatif prediktif değeri 80.0 bulundu.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda YBÜ'ye yatışı olan hastalar için 28. gün sağkalım ile ilişkili başta öngörülen biyobelirteçlerden RDW olmak üzere diğer biyobelirteçler ve ek olarak hastaların yatış vitalleri, kan gazları, geldikleri servis, yatış sebepleri, skorlama sistemleri, mevcut komorbiditeleri, transfüzyon hikayeleri, entübasyon durumları, nütrisyon parametreleri, böbrek fonksiyonları da değerlendirilerek birçok parametrenin sonucu tahmin etkisi planlanmıştır. Çalışmanın sonucunda hem yatış hem de 72. saat RDW değerinin 28. gün sağkalımı göstermede faydalı olduğu bulundu.

RDW-mortalite ilişkisinin mekanizması açık olmamakla birlikte, bu ilişki inflamasyon ve inflamasyonun hastalık patofizyolojisine katkısı ile ilişkili olabilir (2).

Lippi ve arkadaşlarının, 2009 yılında yayınlanan İtalya'da yapılan 3845 hastada retrospektif çalışmada artan RDW ile inflamatuvar biyobelirteçlerdeki değişiklikler arasındaki ilişki genel hasta popülasyonlarında incelenmiştir. Daha yüksek RDW ayaktan hastalardaki artmış inflamasyon belirteçleri ile ilişkilidir. Çalışma ilk defa çok sayıda karıştırıcı faktörden bağımsız olarak bazal bakılan CRP ve ESR ile RDW'nin güçlü, dereceli bir ilişkisini ($P < 0.001$) göstermektedir (22). RDW'nin inflamasyona bağlı olarak artışına işaret ediyor olabilir. Bu nedenle farklı hasta gruplarında farklı sonuçlar bildiriliyor olabilir. Ancak bizim çalışmamızda CRP ve RDW arasında ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni çalışmamıza alınan hasta sayısının az olması olabilir.

Kritik hastalar üzerinde yapılan çalışmamızda; daha önce yapılmış çalışmaların büyük kısmını doğrular nitelikte olduğu ve RDW ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Meynaar ve arkadaşları (97) retrospektif olarak karma bir YBÜ'de 2915 hastayı inceledi ve başvuru sırasındaki yüksek RDW'nin hastane mortalitesi ile ilişkili olduğunu buldu. Ayrıca çok değişkenli analizde RDW, APACHEII ve yaş mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Bazick ve arkadaşları (98) 51.413 hastanın katıldığı geniş bir YBÜ hasta popülasyonunda yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada RDW beş kategoriye ayırdı ve her bir artan aralığın artan mortalite ve bir kan dolaşımı enfeksiyonu (en sık etkenler koagülaz negatif stafilokok) edinme riskinin artması ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Otero ve

arkadaşları (99) 500 kritik cerrahi hastasını inceledi; %47'si başvuruda yüksek RDW'ye sahipti ve yüksek RDW, mortalitede iki kat artışla ilişkiliydi. Önceki çalışmalara ek olarak, çalışmamızda sağkalım üzerine sadece yatış RDW'si değil 72. saat RDW değerine de bakıldı ve anlamlılığını koruduğu görüldü.

Wang ve arkadaşlarının Çin'de 2011 yılında yapmış olduğu tek merkezli bir çalışmada, 602 kritik hastada (medikal ve travma hastası varken cerrahi hastası dahil edilmedi) artmış RDW ile hastane ölümlerinde 1,6 kat artış bildirilmiştir (100). Aynı zamanda RDW ile APACHEII kullanımının mortaliteyi öngörebilirliğini artırdığı görüldü. Çalışmamız mortalite çalışmalarının çoğu ile uyumlu olup hem yatış hem de 72. saat RDW değerlerindeki artışın 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi. Mortalite çalışmalarında genel olarak hasta sayısı fazla olmasına karşılık, bizim çalışmamızda da hem yatış hem 72. saat RDW'ye bakılması ve karşılaştırılan parametre sayısının fazla olması çalışmamızın üstün olan yönlerinden biridir.

Jandial ve arkadaşları 2017 yılında yayınlanan Hindistan'da yapılan çalışmada başvuru sırasında ağır sepsisli 200 hastanın başvuru sırasındaki RDW ile 30 günlük mortalite arasındaki ilişkiye bakılmış ve şiddetli sepsis hastalarında RDW, 30 günlük mortalite ile dereceli bir ilişki olduğunu göstermesine rağmen 30 günlük mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulunmamıştır. APACHEII skoru ise 30 günlük mortalitenin bağımsız belirleyicisi olarak gözlenmiştir (101).

Özdoğan ve arkadaşlarının Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesinde 103 hastada yapmış olduğu, 2015 yılındaki çok merkezli gözlemsel çalışmasında yoğun bakımda toplum kökenli intrabdominal sepsis nedeni ile izlenen hastaların 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 olduğunu göstermektedir (102). Bu çalışmada sadece intraabdominal sepsis hastaları üzerinde değerlendirme yapılmıştır. Bizim hasta popülasyonumuz, medikal nedenlerle yoğun bakıma kabul edilen farklı tanılarda hastalardan oluşmaktaydı. Septik olan hastalar odaklarına göre ayrı olarak değerlendirilmemişti. Çalışmamızda RDW ile sepsis arasında anlamlı ilişki görülmemiştir, bu durum septik hasta sayısının istatistiksel anlamlılığa ulaşacak sayıda olmamasına bağlı olabilir.

Lorente ve arkadaşları (103) 2014 yılında 297 ağır septik hastayı içeren altı İspanyol Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif, gözlemsel, çok merkezli bir çalışma yaptı. RDW 1, 4 ve 8'inci günlerde bakıldı ve son nokta 30 günlük mortalite idi. Septik hastalarda RDW'nin 1'inci ($p<0.001$), 4'üncü ($p=0.005$) ve 8'inci ($p=0.03$) günlerde 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdi.

Han ve arkadaşları (104) RDW'nin uzun vadeli prognostik değerini araştırdı. Retrospektif gözlemsel çalışmada ağır sepsisli 4264 hasta alındı ve 4 yıllık mortaliteyi öngörmek için RDW ilişkisi bakıldı. RDW'nin AUC 0.64 idi. Sonuç olarak RDW değerleri, kritik hastalardaki uzun vadeli tüm nedenlere bağlı ölümleri anlamlı şekilde öngörmektedir.

Kritik hastaların çoğu çalışması başvuru sırasında elde edilen RDW ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Az sayıda çalışma hastanede yatış boyunca RDW'nin kinetiğini değerlendirmiştir. Kim ve arkadaşları (105) 2013 yılında yayınlanan çalışmada; acil servise kabul edilen şiddetli sepsis veya septik şoku olan 329 hastayı prospektif olarak değerlendirdi. Çalışma bazal ve 72. saat RDW değişiminin Δ RDW'lerin %0.2'den fazla oranında artışının, daha yüksek 28 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Zhang ve arkadaşlarının (106) 2013 yılında yaptığı çalışmaya 1539 hasta katılmış ve YBÜ girişinde ölçülen RDW'nin mortalite ile ilişkili olduğunu, ancak prediktif değerinin suboptimal olduğunu saptadılar (AUC 0.62). Bizim çalışmamızda da yatış RDW için AUC 0.665, 72. saat RDW için AUC 0.657 minimal yüksek olmakla beraber benzer bulundu ancak RDW'nin tekrarlanan ölçümlerinin kritik hastalarda ilave prognostik değer sağlamadığı savunulmuştur. Hastalara yoğun bakım süresince rastgele 3, 6, 10, 13, 17 ve 20. günlerde bakılan RDW sonucunda Δ RDW'lerin hiçbirinin hastanede mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da yatış ve 72. saat RDW arasındaki farkın mortalite ile anlamlı ilişkisi gösterilememiştir (Tablo 8).

Hunziker ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan Amerika'da yapılan gözlemsel kohort çalışmasında farklı YBÜ'lerden elde edilen RDW ölçümleri olan 17.922 YBÜ hastası alındı. Görüldü ki RDW, hastane içi mortalite ile anlamlı olarak ilişkiliydi (RDW'deki %1 artış başına OR:1.14, $p<0.001$). Ayrıca basitleştirilmiş akut

fizyolojik skoruna RDW eklenmesi, hastane içi mortalite ve YBÜ mortalitesini öngörmekte ($P < 0.001$) anlamlı oranda katkı sağladı (107).

Sadaka ve arkadaşları (23) retrospektif olarak septik şoklu 279 hastayı inceledi ve RDW artışının daha yüksek YBÜ mortalitesi ile ilişkili olduğunu gösterdi. Septik hastalarda yüksek RDW ilavesinin APACHEII'de AUROC'u 0.69 dan 0.77'ye çıkardığını gösterdi. Oh ve arkadaşları (108) sürekli renal replasman ile tedavi edilen hastalarda SOFA'ya yüksek RDW eklemenin AUROC' u 0.69' dan 0.75' e çıkardığını buldular. SOFA değerine ek RDW bakılan çalışma yoğun bakım hastalarında yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda, RDW yoğun bakımlarda kaydedilmesi zorunlu olan APACHEII'nin yanı sıra diğer çalışmalardan farklı olarak laktat, PCT, SOFA ile de kombine edildi. Hastalar için RDW değerinin hem tek başına hem de APACHEII, SOFA skoru laktat, prokalsitonin ile kombinasyonlarının değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışmamızda APACHEII için AUC 0.710 iken yatış RDW'nin eklenmesi RDW+APACHEII için AUC 0.743'e çıktı. RDW (72. saat) eklenmesi ise AUC'yi 0.710'dan 0.741'e yükseltti. APACHEII değerine hem yatış hem de 72. saat RDW eklenmesinin anlamlı oranda katkı sağladığı görüldü.

APACHEII'ye RDW'nin eklenmesiyle AUC'de oluşan yükselmeye benzer şekilde; SOFA için 0.740 bulunan AUC değeri yatış ve 72. saat RDW'nin eklenmesiyle her ikisi içinde AUC 0.756'ya yükseldi ve SOFA'ya RDW'nin eklenmesinin 28 günlük mortaliteyi öngörmekte anlamlı katkı sağladığı görüldü. Diğer çalışmalardan farklı olarak RDW ile beraber değerlendirilen PCT ve laktat için yapılan ROC analizi sonucunda yatış ve 72. saat laktata eklenen RDW'nin AUC değerlerinde düşüşe neden olduğu, benzer şekilde yatış PCT'ye eklenen RDW'nin AUC'yi düşürdüğü, 72. saat PCT'ye eklenen RDW'nin ise AUC değerinde yükselmeye neden olduğu görüldü.

RDW'nin mortalite belirleyici çalışmaları sadece YBÜ'de yatan hastalarda değil diğer ayaktan ve sistemik hastalıklarla ilgili de yapılmıştır (Tablo 18).

Perlstein ve arkadaşları tarafından Amerika'da yapılan ve 2009 yılında yayınlanan çalışmada 1988-1994 tarihleri arasında 15.852 yetişkinde RDW'nin tüm nedenlere bağlı ölümlerle ve KVH, kanser ve kronik alt solunum yolu hastalığı mortalitesi ile ilişkisi incelendi. Hastalar 31 Aralık 2000 tarihine kadar mortalite açısından takip edildi. Bütün nedenlere bağlı ölümler için HR 1.23, KVH bağlı ölümler

için HR: 1.22, kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler için HR: 1.32 bulundu (Tablo 18) (2).

Tonelli ve arkadaşlarının yaptığı 2008 yılında yayınlanan Kanada’da yapılan çalışmada RDW ile bazal kalp yetersizliği olan koroner hastalığı olan bir popülasyonda RDW ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki araştırılmış. Toplamda 4111 hasta alınmış. Sonuçta bazal RDW seviyesi ile düzeltilmiş tüm nedenlere bağlı ölüm riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (RDW’de yüzde başına artış oranı, %1,14). Daha önce miyokard infarktüsü geçiren, ancak başlangıçta semptomatik kalp yetmezliği olan kişilerde yüksek RDW düzeyleri ile ölüm riski ve kardiyovasküler olaylar arasında dereceli bir bağımsız ilişki bulunmuş (19). Bizim çalışmamızda 34 kardiyovasküler hastalığa sahip hasta vardı ve RDW yüksekliği ile arasında ilişki görülmedi. Bunun nedeni gruplar arasında hasta sayıları arasındaki belirgin farklılık olması olabilir.

Yapılan çalışmalarda ek olarak yaşlanma ile birlikte RDW’nin kademeli artış olduğu gösterilmiştir (1, 109). Bizim çalışmamızda yaş ile hem RDW hem de sağkalım arasında ilişki bulunmadı. RDW için kategorize edilen gruplar arasındaki hasta sayısı dengesizliğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yapılan başka bir çalışmada (109) erkek hastalarla RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülürken, başka çalışmada (22) kadınlarda erkeklerden (%13.8’e %13.3; $p < 0.001$) biraz daha fazla RDW yüksekliği olduğu gösterilmiş. Bu çalışmaların aksine bir diğer çalışmada (110) RDW grupları arasında anlamlı cinsiyet farklılığı görülmedi. Bizim çalışmamızda cinsiyet ile hem sağkalım hem de RDW değerleri arasında ilişki görülmedi.

Tablo 18. Nüfus bazlı çalışmalarda RDW ile mortalite arasındaki ilişki (6)

Çalışma, Referans	Çalışma popülasyonu	Ortalama takip	Sonuç
Perlstein ve ark. (2)	15852 yetişkin, yaş ≥20 yıl	8,7 yıl	-Bütün nedenlere bağlı ölümler için HR 1.23 (95% CI, 1.18–1.28) -KVH bağlı ölümler için HR: 1.22 (95% CI, 1.14–1.31) -Kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler için HR: 1.32 (95% CI, 1.17–1.49)
Patel ve ark. (1)	8175 yetişkin, yaş ≥45 yıl	7,9 yıl	-Bütün nedenlere bağlı ölümler için HR (en düşük RDW beşte birlik dilimine karşın en yüksek): 2.0 (95% CI, 1.4–2.8) -KVH bağlı ölümler için HR (en düşük RDW beşte birlik dilimine karşın en yüksek): 2.1 (95% CI, 1.3–3.4) -Kanser nedenli ölümler için HR (en düşük RDW beşte birlik dilimine karşın en yüksek): 1.7 (95% CI, 0.8–3.5) -Diğer nedenlere bağlı ölümler için HR (en düşük RDW beşte birlik dilimine karşın en yüksek): 2.0 (95% CI, 1.1–3.6)
Zalawadiya ve ark. (111)	15460 yetişkin, yaş ≥20 yıl	14,5 yıl	- Bütün nedenlere bağlı ölümler için HR: kadınlarda 1.22 (95% CI, 1.14–1.31) ve erkeklerde 1.29 (95% CI, 1.20–1.38) -Koroner arter hastalığına bağlı ölümler için HR: kadınlarda 1.17 (95% CI 1.07–1.28) ve erkeklerde 1.25 (95% CI 1.13–1.39) -Kardiyovasküler ölümler için HR: kadınlarda 1.18 (95% CI 1.03–1.35) ve erkeklerde 1.27 (95% CI 1.17–1.37)
Chen ve ark. (112)	3226 yetişkin, yaş ≥35 yıl	15,9 yıl	-Bütün nedenlere bağlı ölümler için HR: 1.46 (95% CI, 1.17–1.81) -Kardiyovasküler ölümler için HR: 1.45 (95% CI, 0.95–2.21) -Kardiyovasküler nedenli olmayan ölümler için HR: 1.46 (95% CI, 1.13–1.88)
Lappe' ve ark. (113)	449 yetişkin, yaş 59 ± 12 yıl	8,4-15,2 yıl	-Bütün nedenli ölümler için HR: 1.33 (95% CI, 1.15–1.55)
Lam ve ark. (114)	36226 yetişkin ≥65 yıl	10 yıl (maksimum)	-Bütün nedenli ölümler için HR (≤%16,6'ya karşın RDW >%16,6): 2.31 (%95 CI rapor edilmedi; p<0.05)
Arbel ve ark. (115)	3226 yetişkin, yaş ≥40 yıl	5 yıl	-Bütün nedenli ölümler için HR (<%13 RDW' ye karşın >%17): erkeklerde 4.57 (95% CI, 3.35–6.24) ve kadınlarda 3.26 (95% CI, 2.49–4.28)
Horne ve ark. (116)	17197 yetişkin, yaş ≥40 yıl	1,9 yıl	-Bütün nedenli ölümler için HR: 1.46 (95% CI, 1.12–1.89) -Kardiyovasküler ölümler için HR: 1.22 (95% CI, 0.67–2.20)

Malignite için yapılan çalışmalarda kolorektal kanser (20), meme kanseri (117), akciğer kanseri (118), multipl myelom (119) hastalarında RDW yüksekliğinin mortalite için anlamlı olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda 29 malignitesi olan hasta vardı ve RDW ile malignite arasında bir ilişki gösterilemedi. Çalışmamızda malignitesi olan hasta sayısının az olması hem de diğer çalışmalarda bakılan malignite alt çeşitleri için ayrı bir veri olmaması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Birçok çalışmada RDW yüksekliğinin hem diyabetes melitus (120), hem karaciğer hastalığı (121) hem de kronik böbrek yetmezliği (122) olan hastalarda mortaliteye anlamlı etkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bu anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni yapılan çalışmaların mevcut hastalığa etki edebilecek çoklu organ yetmezliği olan kritik hastalar üzerinde yapılmamış olması ve hasta sayısının az olması olabilir.

Çalışmamızın avantajları; hastaların verileri hem yatış hem de 72. saat verileri olarak kaydedildi ve çok sayıda parametre değerlendirmeye alındı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise; hasta sayısının az olması, çalışmanın tek merkezli olması, hastaların nütrisyonel durumlarının YBÜ yatışı ile eş zamanlı değil, mevcut sistemdeki son 6 ay taraması ile bulunup kısıtlı değerlendirilmiş olması, hastaların yatış vitalleri ve kan gazı değerlerinin kayıt edilirken mekanik ventilatör ayarlarının, vazopressör desteği alıp almamasının kayıt edilmemesidir.

Sonuç olarak RDW; yoğun bakım ünitesinde 28. gün sağkalımı öngörebilecek kolay yorumlanabilir, maliyeti uygun bir ölçümdür. Bu korelasyonun altında yatan mekanizmayı ve bu parametreyi pratikte kullanmanın klinik etkisini daha iyi tanımlamak için daha fazla hasta sayısı ve çalışma süresi uzun çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri bakıldığında hastaların skorlama sistemlerinden GKS, SOFA, qSOFA, APACHEII, hastada sepsis, entübasyon ve transfüzyon varlığı, hem yatış hem 72. saat laktat, PCT, RDW, solunum sayısı, lenfosit sayısı, BUN değeri ile 28. gün sağkalım arasında ilişki bulundu. Vücut sıcaklığı için sadece yatış değeri iken, nabız, trombosit sayısı, HCO_3 değerlerinin ise 72. saat değerleri ile sağkalım arasında ilişki görüldü.

RDW'yi normal ve yüksek olarak kategorize ettikten sonra parametreler ile ilişkisine baktığımızda yatış RDW için transfüzyon, PO_2/FiO_2 oranı ve Charlson komorbidite indeksi iki grup arasında farklıyken, 72. saat için nabız, transfüzyon ve Charlson komorbidite indeksi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Hastaların hem yatış hem de 72. saat RDW değerleri ile SOFA, APACHEII, CRP gibi parametreler arasında korelasyon görülmedi.

Hastalar için yatış RDW, sepsis ve APACHEII'nin 28. gün sağkalım için bağımsız risk faktörü olduğu bulundu.

Sonuç olarak yatış ve 72. saat RDW değerleri hem tek başlarına hem de APACHEII skoru ve SOFA skoru ile değerlendirildiğinde 28. gün sağkalım için anlamlı bir biyobelirteçtir. Bu nedenle basit, ucuz, tekrarlanabilir, kolay ulaşılabilir bir belirteç olan RDW, kritik hastalarda kullanılabilecek prognostik bir belirteçtir.

KAYNAKLAR

1. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Archives of internal medicine*. 2009;169(5):515-23.
2. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine*. 2009;169(6):588-94.
3. Ball JAS, Redman JW, Grounds RM. Severity of Illness Scoring Systems. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2002. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 911-33.
4. Zhuang Y, Peng H, Chen Y, Zhou S, Chen Y. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. 2017;22:1344-54.
5. Bergin JJ. Evaluation of anemia: getting the most out of the MCV, RDW, and other tests. *Postgraduate medicine*. 1985;77(8):253-69.
6. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2015;52(2):86-105.
7. Abudalal A. Hemodiyaliz Hastalarında RDW Düzeyi ile EPO Kullanımı Arasındaki İlişki [uzmanlık tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
8. Saxena S, Weiner JM, Carmel R. Red blood cell distribution width in untreated pernicious anemia. *American journal of clinical pathology*. 1988;89(5):660-3.
9. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83-90.
10. Greenberg A, Cheung A, Coffman T, Falk R, Jennette J. Primer on Kidney Diseases. National Kidney Foundation. Chapter. 1994;4:36-41.
11. Albright Jr RC, editor *Acute renal failure: a practical update*. Mayo Clinic Proceedings; 2001: Elsevier.
12. Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, Meir K, Rubinger D, Mevorach D. Acute renal failure and interstitial nephritis in a patient treated with rofecoxib: case report and review of the literature. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(4):670-3.
13. Zorlu A, Bektasoglu G, Guven FMK, Dogan OT, Gucuk E, Ege MR, et al. Usefulness of admission red cell distribution width as a predictor of early mortality in patients with acute pulmonary embolism. *The American journal of cardiology*. 2012;109(1):128-34.
14. Clarkson M, Friedewald J, Eustace J. Acute kidney injury. IN: Brenner BM, Livine SA, Editors. *Brenner and Rectore's the kidney*. 2008:943-86.
15. Abernethy VE, Lieberthal W. Acute renal failure in the critically ill patient. *Critical care clinics*. 2002;18(2):203-22.
16. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *The American journal of medicine*. 1983;74(2):243-8.
17. Khan I, Catto G, Edward N, Macleod A. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1997;90(12):781-5.

18. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. 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*. 2007;50(1):40-7.
19. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163-8.
20. Spell DW, Jones Jr DV, Harper WF, Bessman JD. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer detection and prevention*. 2004;28(1):37-42.
21. Liano F, Pascual J, Group MARFS. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. *Kidney international*. 1996;50(3):811-8.
22. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(4):628-32.
23. Sadaka F, O'Brien J, Prakash S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *Journal of intensive care medicine*. 2013;28(5):307-13.
24. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Meélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123(6):2043-9.
25. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation*. 1999;100(7):713-6.
26. Duke T, Butt W, South M, Karl TR. Early markers of major adverse events in children after cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1997;114(6):1042-52.
27. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99(7):855-60.
28. Verma S, Wang C-H, Li S-H, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-9.
29. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain research*. 2000;887(1):80-9.
30. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunology today*. 1994;15(2):81-8.
31. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology*. 1991;23(2):118-24.
32. Albert R, Slutsky A, Ranieri M. *Clinical Critical Care Medicine*, Akpir K. Tuğrul S(Çeviri) Klinik Yoğun Bakım. 2009.
33. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation*. 1999;100(7):717-22.

34. Shitrit D, Heyd J, Raveh D, Rudensky B. Diagnostic value of the D-dimer test in deep vein thrombosis: improved results by a new assay method and by using discriminate levels. *Thrombosis research*. 2001;102(2):125-31.
35. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1999;14(8):1956-60.
36. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *The Pediatric infectious disease journal*. 1997;16(8):735-47.
37. Kono T, Otsuka M, Ito M, Misawa M, Hoshioka A, Suzuki M, et al. Negative C-reactive protein in children with bacterial infection. *Pediatrics international*. 1999;41(5):496-9.
38. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Annals of surgery*. 1996;224(1):97.
39. Weitkamp J, Stüber F, Bartmann P. Pilot study assessing TNF gene polymorphism as a prognostic marker for disease progression in neonates with sepsis. *Infection*. 2000;28(2):92-6.
40. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1999;55(2):648-58.
41. Wang S, Chen D. The correlation between procalcitonin, C-reactive protein and severity scores in patients with sepsis and their value in assessment of prognosis. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. 2015;27(2):97-101.
42. Riché FC, Cholley BP, Laisné M-JC, Vicaud E, Panis YH, Lajeunie EJ, et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery*. 2003;133(3):257-62.
43. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*. 2004;39(2):206-17.
44. Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, Zulewski H, Keller U, Müller B. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1715-21.
45. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection: CME review article. *The Pediatric infectious disease journal*. 2000;19(8):679-88.
46. Monneret G, Laroche B, Bienvenu J. Procalcitonin is not produced by circulating blood cells. *Infection*. 1999;27(1):34-5.
47. Assicot M, Bohuon C, Gendrel D, Raymond J, Carsin H, Guilbaud J. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-8.
48. Silvestre J, Coelho L, Póvoa P. Should C-reactive protein concentration at ICU discharge be used as a prognostic marker? *BMC anesthesiology*. 2010;10(1):17.
49. Trimarchi H, Dicugno M, Murryan A, Lombi F, Iturbe L, Raña MS, et al. Procalcitonin and inflammation in chronic hemodialysis. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2013;73(5).
50. Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld AJ. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(5):474-81.

51. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Critical Care*. 2010;14(6):R205.
52. Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9713):463-74.
53. Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections. *The Scientific World Journal*. 2010;10:1941-6.
54. Brunkhorst F, Wegscheider K, Forycki Z, Brunkhorst R, editors. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Critical care*; 2000: BioMed Central.
55. Lichtenstern C, Brenner T, Bardenheuer HJ, Weigand MA. Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure? *Current opinion in infectious diseases*. 2012;25(3):328-36.
56. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *The American journal of the medical sciences*. 2015;349(6):499-504.
57. Duflo F, Debon R, Monneret G, Bienvenu J, Chassard D, Allaouchiche B. Alveolar and Serum Procalcitonin Diagnostic and Prognostic Value in Ventilator-associated Pneumonia. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2002;96(1):74-9.
58. Luyt C-E, Guérin V, Combes A, Trouillet J-L, Ayed SB, Bernard M, et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(1):48-53.
59. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *Jama*. 1993;270(14):1724-30.
60. Crawford SO, Ambrose MS, Hoogeven RC, Brancati FL, Ballantyne CM, Young JH. Association of lactate with blood pressure before and after rapid weight loss. *American journal of hypertension*. 2008;21(12):1337-42.
61. Zagari F, Jordan M, Stettler M, Broly H, Wurm FM. Lactate metabolism shift in CHO cell culture: the role of mitochondrial oxidative activity. *New biotechnology*. 2013;30(2):238-45.
62. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Critical care medicine*. 2009;37(5):1670-7.
63. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Critical care medicine*. 2005;33(4):780-6.
64. Luft D, Deichsel G, Schmulling R-M, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *American journal of clinical pathology*. 1983;80(4):484-9.
65. Stanley W, Gertz EW, Wisneski J, Neese R, Morris D, Brooks G. Lactate extraction during net lactate release in legs of humans during exercise. *Journal of applied physiology*. 1986;60(4):1116-20.
66. Davis JW. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *The Journal of trauma*. 1994;36(2):168-72.

67. Chakravarti SB, Mitnacht AJ, Katz JC, Nguyen K, Joashi U, Srivastava S. Multisite near-infrared spectroscopy predicts elevated blood lactate level in children after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2009;23(5):663-7.
68. Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123(5):1361-6.
69. Yolbaş İ, Şen V, Boşnak M, Yel S, Güneş A, Kelekçi S. Çocuk yoğun bakım hastalarında kan laktat düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 4(3):269-73.
70. Matsushita K, Williams EK, Mongraw-Chaffin ML, Coresh J, Schmidt MI, Brancati FL, et al. The association of plasma lactate with incident cardiovascular outcomes: the ARIC study. *American journal of epidemiology*. 2013;178(3):401-9.
71. Vanni S, Socci F, Pepe G, Nazerian P, Viviani G, Baioni M, et al. High Plasma Lactate Levels Are Associated With Increased Risk of In- hospital Mortality in Patients With Pulmonary Embolism. *Academic Emergency Medicine*. 2011;18(8):830-5.
72. Gladden L. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology*. 2004;558(1):5-30.
73. Vincent J-L, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute J-P, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Critical care medicine*. 1983;11(6):449-51.
74. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Critical care medicine*. 2015;43(3):567-73.
75. Rabello Filho R, Rocha LL, Corrêa TD, Pessoa CMS, Colombo G, Assuncao MSC. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis—time for a reappraisal? A retrospective cohort study. *Shock (Augusta, Ga)*. 2016;46(5):480.
76. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock (Augusta, Ga)*. 2014;42(5):383.
77. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettilä V, Kaukonen K-M, Korhonen A-M, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care*. 2013;17(6):R295.
78. Haymond S. Oxygen saturation. *Clinical Laboratory News*. 2006;10-2.
79. Pittman RN. The circulatory system and oxygen transport. *Regulation of Tissue Oxygenation: Morgan & Claypool Life Sciences*; 2011.
80. Yılmaz E, Bor C, Uyar M, Demirağ K, Çankayalı İ. Travma Hastalarının Yoğun Bakıma Kabulündeki Laktat, Albumin, C-reaktif Protein, PaO₂/FiO₂ ve Glukoz Düzeylerinin Mortaliteye Etkisi. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi*. 2014;12(3).
81. Esan A, Hess DR, Raoof S, George L, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1—ventilatory strategies. *Chest*. 2010;137(5):1203-16.
82. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3):818-24.

83. Neto AS, Cardoso SO, Ong DS, Espósito DC, Pereira VG, Manetta JA, et al. The use of the pulse oximetric saturation/fraction of inspired oxygen ratio for risk stratification of patients with severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care*. 2013;28(5):681-6.
84. Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailén M, Rivera-Fernández R, Guerrero-López F, Pola-Gallego-de-Guzmán MD, Vázquez-Mata G. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive care medicine*. 2000;26(11):1624-9.
85. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10.
86. KARABIYIK L. Yoğun Bakımda Skorelama Sistemleri.
87. Are W. Yoğun Bakım Skorelama Sistemleri: Neden, Nasıl, Biz Neredeyiz? 2002.
88. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J-L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama*. 2001;286(14):1754-8.
89. Tee Y-S, Fang H-Y, Kuo I-M, Lin Y-S, Huang S-F, Yu M-C. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. *Medicine*. 2018;97(7).
90. Singer M, S. Deutschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016.
91. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick sepsis-related organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome, and early warning scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(7):906-11.
92. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Critical care*. 2016;20(1):210.
93. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*. 2016;315(8):762-74.
94. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29.
95. Yalçın M, Gödekmerdan E, Tayfur K, Yazman S, Ürkmez M, Ata Y. The APACHE II Score as a Predictor of Mortality After Open Heart Surgery. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation*. 2019;47(1).
96. Naved SA, Siddiqui S, Khan FH. APACHE-II score correlation with mortality and length of stay in an intensive care unit. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2011;21(1):4.
97. Meynaar I, Knook A, Coolen S, Le H, Bos MM, Van Der Dijs F, et al. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *Neth J Med*. 2013;71(9):488-93.
98. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all cause mortality in critically ill patients. *Critical care medicine*. 2011;39(8):1913.

99. Otero TM, Canales C, Yeh DD, Hou PC, Belcher DM, Quraishi SA. Elevated red cell distribution width at initiation of critical care is associated with mortality in surgical intensive care unit patients. *Journal of critical care*. 2016;34:7-11.
100. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Annals of medicine*. 2011;43(1):40-6.
101. Jandial A, Kumar S, Bhalla A, Sharma N, Varma N, Varma S. Elevated red cell distribution width as a prognostic marker in severe sepsis: A prospective observational study. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2017;21(9):552.
102. Özdoğan HK, Karateke F, Özyazıcı S, Özdoğan M, Özaltun P, Kuvvetli A, et al. The predictive value of red cell distribution width levels on mortality in intensive care patients with community-acquired intra-abdominal sepsis. 2015.
103. Lorente L, Martín MM, Abreu-González P, Solé-Violán J, Ferreres J, Labarta L, et al. Red blood cell distribution width during the first week is associated with severity and mortality in septic patients. *PloS one*. 2014;9(8):e105436.
104. Han Y-Q, Zhang L, Yan L, Li P, Ouyang P-H, Lippi G, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcomes in sepsis patients admitted to the intensive care unit. *Clinica Chimica Acta*. 2018;487:112-6.
105. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY, et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Critical care*. 2013;17(6):R282.
106. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *Journal of thoracic disease*. 2013;5(6):730.
107. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Critical care*. 2012;16(3):R89.
108. Oh HJ, Park JT, Kim J-K, Yoo DE, Kim SJ, Han SH, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(2):589-94.
109. Cheng CK-W, Chan J, Cembrowski GS, Van Assendelft O. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Laboratory Hematology*. 2004;10(1):42-53.
110. Borné Y, Smith JG, Melander O, Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of coronary events and case fatality rates: a population-based cohort study. *Heart*. 2014;100(14):1119-24.
111. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L, Ghali JK. Gender and ethnic differences in red cell distribution width and its association with mortality among low risk healthy United State adults. *The American journal of cardiology*. 2012;109(11):1664-70.
112. Chen P-C, Sung F-C, Chien K-L, Hsu H-C, Su T-C, Lee Y-T. Red blood cell distribution width and risk of cardiovascular events and mortality in a community cohort in Taiwan. *American journal of epidemiology*. 2009;171(2):214-20.
113. Lappé JM, Horne BD, Shah SH, May HT, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clinica chimica acta*. 2011;412(23-24):2094-9.

114. Lam AP, Gundabolu K, Sridharan A, Jain R, Msaouel P, Chrysosfakis G, et al. Multiplicative interaction between mean corpuscular volume and red cell distribution width in predicting mortality of elderly patients with and without anemia. *American journal of hematology*. 2013;88(11):E245-E9.
115. Arbel Y, Weitzman D, Raz R, Steinvil A, Zeltser D, Berliner S, et al. Red blood cell distribution width and the risk of cardiovascular morbidity and all-cause mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;112(02):300-7.
116. Horne BD, Anderson JL, Muhlestein JB, Ridker PM, Paynter NP. Complete blood count risk score and its components, including RDW, are associated with mortality in the JUPITER trial. *European journal of preventive cardiology*. 2015;22(4):519-26.
117. Seretis C, Seretis F, Lagoudianakis E, Gemenetzis G, Salemis NS. Is red cell distribution width a novel biomarker of breast cancer activity? Data from a pilot study. *Journal of clinical medicine research*. 2013;5(2):121.
118. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PloS one*. 2013;8(11):e80240.
119. Lee H, Kong S-Y, Sohn JY, Shim H, Youn HS, Lee S, et al. Elevated red blood cell distribution width as a simple prognostic factor in patients with symptomatic multiple myeloma. *BioMed research international*. 2014;2014.
120. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich SS, Ramesh K, Afonso L. The association of red cell distribution width with glycated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus. *Cardiology*. 2012;122(2):129-32.
121. Yang W, Huang H, Wang Y, Yu X, Yang Z. High red blood cell distribution width is closely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(2):174-8.
122. Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I. Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *British journal of haematology*. 2013;161(5):715-25.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda eritrosit dağılımı aralığı (RDW) ve diğer rutin değerlendirilen bazı parametrelerin (kalp hızı, SOFA skoru, qsofa skoru, APACHEII skoru, CRP, prokalsitonin, serum laktat seviyesi, lenfosit/lokosit sayısı, PaO2/FiO2) prognostik değerlerinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BULGULARI	Karar No:16-1066-18	Tarih:8 Ekim 2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurui üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULU N ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İvi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Irfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.U. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Zafer ŞİNOCAK	Hukuk	A.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.U. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Selam Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Onder İLÇİTİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.U. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Funda AYKAL KILIÇ
AÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Yoğun bakıma kabul edilen kritik hastalarda eritrosit dağılım aralığı (RDW) ve diğer rutin değerlendirilen bazı parametrelerin (kalp hızı, SOFA skoru, qsofa skoru, APACHE II skoru, CRP, prokalsitonin, serum laktat seviyesi, lenfosit/lokosit sayısı, PaO2/FiO2) prognostik değerlerinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Neriman Defne ALTINTAŞ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Yoğun Bakım			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz Gözlemsel Kesitsel					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:



Funda BAYKAL KILIÇ
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Adayıdır