

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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Volkan İNAL

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA,
YATIŞ GÜNÜ PLATELET, CRP VE ALBÜMİN
DÜZEYLERİ İLE SAĞKALIM İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nilgün TABAKOĞLU

EDİRNE 2018



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlığım süresince eğitimimde katkıda bulunan tüm hocalarıma, tezimin hazırlanmasındaki katkıları nedeniyle değerli hocam Doç. Dr. Volkan İnal' a, istatistik yardımı için Prof. Dr. Necdet Süt' e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
YOĞUN BAKIM	3
TROMBOSİTLER	6
ALBÜMİN	8
C-REAKTİF PROTEİN	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER	12
BULGULAR	14
TARTIŞMA	23
SONUÇLAR	28
ÖZET	29
SUMMARY	31
KAYNAKLAR	33
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

Alb	: Albümin
APACHE II	: Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
AUC	: Eğri Altında kalan Alan (Area Under the Curve)
CRP	: C-reaktif protein
DF	: Doku Faktörü
PLT	: Trombosit
ROC	: İşlem Karakteristik Eğrisi (Receiver Operating Characteristics)
SOFA	: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi (Sequential Organ Failure Assessment)

GİRİŞ VE AMAÇ

Genel olarak, yoğun bakım takip ve tedavisi gerektiren hastaların mortalite oranları, diğer hasta gruplarına göre oldukça yüksektir. Sağ-kalımı açısından; (1) hasta durumunun süratle değerlendirilmesi, (2) zaman kaybetmeden tanıya yönelik müdahale/tedavi sürecinin başlatılması hayati önemdedir. İlk kısım, yani süratli evaluasyon; öncelikle hastanın vital bulgularına dayanan ve ayrıntılı laboratuvar değerlerine kadar uzanan bir yelpazede, kabul görmüş ve kullanılagelen bir takım skorlama sistemleri ile sağlanır. Bu aşama esasen zamana karşı bir yarış olup, süratle elde edilebilecek, hassasiyeti ve keskinliği yüksek kriterlere ihtiyaç gösterir. İkinci kısım ise daha çok mevcut kaynaklar ve kullanımı bağımlıdır. Neticede kısıtlı kaynaklar ile süratli ve doğru hasta yaklaşımı, tüm yoğun bakımların ortak sorunudur.

Yoğun bakımlar için geliştirilmiş olan skorlama sistemleri bu amaca hizmet etmektedir. Bunun yanında, hassasiyeti/keskinliği ispatlanmış kullanılagelen skorlama sistemleri genellikle zaman alıcı ve ileri tetkik gerektiren yöntemlerdir. Bu nedenle son zamanlardaki çalışmalarda, daha az kaynak ihtiyacı gösteren ve daha süratli ulaşılabilen, daha keskin ve daha hassas sonuç veren parametreler üzerinde durulmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında ileri yaş kullanılan birçok değerlendirme sistemi için mortalite üzerine etkili bir parametredir. Benzer şekilde, yapılan çeşitli çalışmalarda yüksek C-reaktif protein (CRP) ve düşük albümin (Alb) düzeyleri de hasta mortalitesi ile ilişkilendirilmiştir (1). Trombositler (PLT) ile enflamatuvar süreçlerin ilişkisi de araştırmalar ile ortaya konulmuştur (2). Aslında, hasta ister hastane içi ister hastane dışından kabul edilmiş olsun, yoğun bakıma geldiği anda bahsi geçen bu değerleri ya mevcuttur ya da elde edilmesi oldukça kolaydır.

Bu nedenle çalışmamızda; bu dört parametrenin (CRP, Alb, PLT, yaş) birlikte kullanılarak yoğun bakım hastaları için mortalite riskini öngörebilme hassasiyeti ve keskinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Tezimiz; CRP, Alb, PLT ve yaş parametrelerinin birlikte kullanımıyla, her biri için ayrı ayrı ilişkilendirilen mortalite hassasiyeti ve keskinliğinden, daha iyi bir sonuç elde edileceğidir. Araştırmamızın faydası; mortalite riskinin kolaylıkla ulaşılabilen parametrelerle ve süratle değeriendirilebilmesi, hızlı müdahale ve verimli kaynak kullanımının sağlanabilmesidir.



GENEL BİLGİLER

YOĞUN BAKIM

Yoğun bakım üniteleri ciddi hastaların yakın takibinin yapıldığı, her türlü yaşamsal desteğin sağlandığı, teknolojik açıdan üstün tıbbi cihazların bulunduğu ünitelerdir (3). Yoğun-bakıma kabul edilen hastalar arasında mortalite oranı yüksektir. Altta yatan neden başta olmak üzere, yaş, mekanik ventilasyon süresi ve hastalığın şiddeti gibi birçok etkene bağlı olarak mortalite oranları %15 ile %60 arasında değişmektedir (4-6).

Yoğun Bakım Kavramının Gelişimi

Modern yoğun bakım kavramının, Florence Nightingale'in 1852 Kırım Savaşı sırasında ağır hastaları yoğun hemşirelik hizmeti uygulamak amacıyla ayrı bir yerde toplaması ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir. 1900'ların başından itibaren yapay solunum ile ilgili çalışmalar ve kaydedilen ilerlemeleri, 1920'li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde ameliyat sonrası izleme odalarının oluşturulması izlemiş ve maalesef II. dünya savaşı, Kore ve Vietnam savaşları yoğun bakım konusunda önemli gelişmelere beraberinde getirmiştir (7).

Florence Nightingale'den yüz yıl sonra, 1950'lerde polio epidemisi sırasında Danimarka'da Ibsen tarafından elle uygulanan ventilasyon ile hastalar yaşamda kalabilmiş ve bu dönemde hastalar yoğun bakım ünitesine benzer özel ünitelerde toplanmıştır. 1950'lerin sonlarına doğru mekanik ventilasyondaki gelişmelere paralel olarak Avrupa ve Kuzey Amerika'da birçok merkezde solunum yoğun bakım üniteleri kurulmuştur. Yoğun bakımların gelişme süreci mekanik solunum ile ilgili çalışmalara paralellik göstermektedir. Kontrollü solunumdaki gelişmeler hasta sağ-kalımın artmasını sağlamıştır. Bu süreç içerisinde, uzamış

yatak istirahatinin sonuçları, hareketsizlik, doğal bağışıklık mekanizmalarının bozulmasının sonuçları gibi birçok ders öğrenilmiştir. 1940'larda Kolff heparin ve selofan membran kullanarak ilk başarılı hemodiyaliz makinesini, 1956'da Paul Zoll kalbi yeniden çalıştıracak ilk defibratörü geliştirmiştir. Kardiyo pulmoner resusitasyonun doğuşu ise 1960'larda olmuştur. 1970'lerdeki uzay araştırmalarından öğrenilenler yoğun bakım monitörizasyonunda uygulanmıştır (7).

Türkiye'de Yoğun Bakım Ünitesi Tarihçesi

Türkiye'de yoğun bakımın tarihçesi 1950'li yılların sonuna doğru Haydarpaşa Numune Hastanesinde zamanın başhekim Dr. Ali Rıza Tezel'in destekleri, Dr. Sadi Sun ve Dr. Cemalettin Öner'in çalışmaları ile 4 yataklı müstakil batı örneği ilk Yoğun Bakım Servisini kurulması ile başlar. Daha sonra bunu zaman içinde; Taksim Hastanesi, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, A.Ü. Tıp Fakültesi izler. Günümüzde yoğun bakımlar tüm yurttan yaygın olarak hizmet ve eğitim hastanelerinde, sağlanabilen tedavi ve destek hizmetlerinin düzeyine göre 1.,2. ve 3. basamak olmak üzere, çağın son teknoloji ve bilgileri ışığında hizmet sağlamaya devam etmektedir (8).

Yoğun Bakımlarda Prognostik Göstergeler

Yoğun bakım hastalarının bakım ve tedavisinde, zaman, tedavinin yoğunluğu ve kaynak kullanımı, mortalite ve morbidite üzerine etki etmektedir. Bu nedenle, kaynakların verimli ve etkili kullanımı için kritik hastaların durumunun ve sonucunun doğru tahmin edilmesini sağlayacak metodlara yönelik çalışmalar son yıllarda önem kazanmaktadır (9,10).

Skorlama sistemleri; hastalık ciddiyetini değerlendirerek mortaliteyi tahmin eden "prognostik skorlama sistemleri" ve morbiditeyi değerlendiren "organ yetmezliği skorlama sistemleri" olmak üzere iki esas kısımdan oluşur. Ancak aynı zamanda, skorlama sistemleriyle belirlenen organ yetmezliğinin derecesi ile mortalite arasında da iyi bir korelasyon vardır.

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, kronolojik yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir. Yoğun bakıma yatışı sırasında pek çok hastanın tanısı belirlenememiş olabilmektedir. Bu nedenle tanıya dayalı skorlama sistemlerinin uygulanabilmesi mümkün olmadığından, fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık

Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation= APACHE), Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (Simplified Acute Physiology Score= SAPS), Mortalite Tahmin Modeli (Mortality Prediction Model= MPM), Çoklu Organ Yetmezliği Skoru (Çoklu Organ Dysfunction Score= MODS), Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru (Logistic Organ Dysfunction Score= LODS) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score= SOFA) gibi sistemlerde, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır (11-13).

İdeal bir model olarak kabul edilebilmesi için bir skarlama sistemi:

1. Rutin ve kolay belirlenebilen değişkenlere dayanmalı,
2. İyi kalibre edilebilmeli,
3. Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalı,
4. Değişik hasta popülasyonlarında uygulanabilir olmalı,
5. Farklı ülkelerde uygulanabilmeli,
6. Yoğun bakımdan taburcu olduktan sonraki fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini

öngörebilmelidir.

Yoğun bakım hastalarında skarlama sistemlerinin kullanılmasıyla:

- Yatışı gereken hasta gruplarının tanımlanması standardize edilebilir,
- Hastalık ciddiyetini belirleyerek morbidite ve mortalite öngörülebilir,
- Hastanın tedavisi düzenlenebilir ve izlenebilir,
- Bir yoğun bakım ünitesinin değişik zaman dilimlerindeki performansı değerlendirilebilir,
- Yoğun bakımlar arasında performans karşılaştırılabilir,
- Klinik çalışmalara katılacak hasta grupları tanımlanabilir,
- Sağlık alanında kaynakların daha iyi kullanılması sağlanabilir.

Yoğun bakım skarlama sistemleri kullanılırken göz önünde tutulması gereken kısıtlılıklar:

- Hastaların yoğun bakıma gelmeden önce bulunduğu klinik ve bu klinikte kaldığı süre ve uygulanan tedaviler nedeniyle, verilerin toplanmaya başlandığı sıfır zamanının tanımlanmasının zor olması,
- Skarlama sistemleri genel yoğun bakımlarda yatan hastaların verilerine ait değişkenlerden elde edildiğinde, özel hastalık gruplarına uygulanmaları ve tedaviden bağımsız olmalarının mümkün olamaması,
- Sedasyon ya da nöromusküler blokaj uygulanan hastalarda nörolojik durumun değerlendirilmesinde, elde edilen puanların gerçek durumu yansıtmaması,

- Prognostik modellerin, yoğun bakımda ilk 24 saatten sonra oluşabilecek akut durumları ya da herhangi bir iyatrojenik komplikasyonu belirleyememesidir.

TROMBOSİTLER

3-5 mikron çapında olup dolaşımdaki sayısı 150-400.000/mm³'tür. Ortalama yaşam süreleri 10,5 gündür. Damarsal bütünlük için günlük yaklaşık 7000/mm³ PLT gereksinim vardır. Damarsal hasarlanmalarda, PLT şekli değiştirerek hasarlanan bölgeye yapışırlar ve ilk hemostatik geçici tıkaçı oluştururlar (14). Ayrıca salgıladıkları sitokinlerle hem koagülasyon sistemini aktive ederler ve hem de damarsal yapının onarım fonksiyonuna katkıda bulunurlar (15). Bu nedenle PLT damarsal bütünlüğün sürdürülmesinin vazgeçilmez yapı taşlarıdır. Ayrıca; doğal bağışıklığın da önemli bir ögesidirler. Lökosit ve damar endotel hücreleri arasında bir köprü görevi oluşturarak pro-inflamatuar yanıtta görev alırlar (16). PLT sayıca azalması; basit çürük ve peteşiden kafa içi kanama ve ölüme değin değişen klinik tablolara neden olabilir. Yapılan pek çok transfüzyonu destekleyen çalışmanın yanısıra son yıllarda yapılan çalışmalar PLT transfüzyonlarının, bağışıklığın düzenlenmesi, pro-inflamatuar ve pro-trombotik etkileri nedeni sanılanın aksine hiç de zararsız olmadığını göstermiştir (Multi organ yetmezliği, Akut akciğer hasarı, bakteriel sepsis, erken lösemik yineleme gibi) (2). Bu nedenle son çalışmalar; PLT transfüzyonlarında önlemden çok tedaviye önem verilmesini ve sürdürülebilir damarsal bütünlük için gerekli olan şimdiki tetik değerlerin yeniden gözden geçirilmesini öngörmektedirler (17).

Patogenezi henüz tam olarak anlaşılmasa da sepsis ve trombositopeni birlikteliği iyi bilinmektedir (18). Yaygın Damar içi Pıhtılaşması çoğu kez buna neden olsa da diğer immun olan ve olmayan mekanizmalar da bu sürece katkıda bulunabilirler. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların yaklaşık %30'unda Non-Spesifik PLT ilişkili antikorlar (Örn: GP IIb/IIIa, ya da GP Ib/X'a karşı) saptanmıştır (immun trombositopeni). Hemofagositoz bir diğer neden olabilir (19). PLT yapım azalması ve aktive endotelde PLT yıkımının artması da nedenler arasındadır.

Trombositler, hemostazdaki görevlerine ek olarak doğal immun yanıtta da önemlidirler. Lökosit ve endotel hücreler arasında bir köprü görevi üstlenerek lökositlerin inflamasyon alanına göçünü destekler. Trombositler ve lökositler arasındaki ilişki, PLT yüzeyindeki P-Selectin Glikoprotein Ligand-1 aracılığıyla olur (20). Gerçekten bu başlangıç aşamasının bloke edilmesi, ileriki sıkı birlikteliğin engellenmesi ve sepsisin tetiklediği akut akciğer hasarının düzelmesinde önemlidir.

Trombositler ayrıca patojenlerin moleküler yapılarını tanıma özelliğine sahip Toll-Like Reseptörlere sahiptirler (21). Bakteriyel liposakkaridlerin bu reseptörlerin aracılık ettiği immun

mekanizmalar ile PLT antikorları oluşturması ve PLT fagositozunu arttırması trombositopeniye sonuçlanır.

Sonuç olarak, hem PLT yıkım artışı ve hem de immünolojik mekanizmalar, sepsisteki trombositopeniyi izah eder gibi görünse de henüz bilinmeyen diğerk etken ve mekanizmaların da rol alması muhtemeldir ve araştırılması gerekir.

Ateşin PLT refrakterliğıindeki rolü kesin olarak bilinmese de ateşe eşlik eden enfeksiyon ve ilaç kullanımının buna neden olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyonlarda sıklıkla dolaşımdaki immün kompleksler-PLT bağlanırlar ve daha sonra mononuklear fagotik sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırlar (22).

İnflamasyon ile koagulasyon sistemi arasındaki temel ilişki Doku Faktoru (DF) aracılığı ile endotoksin varlığında gelişir. Enfeksiyon varlığında özellikle endotoksinlerin salınımı ile damar endoteli, mononukleer hucreler ve kan hucrelerinde DF ekspresyonu belirgin olarak artmaktadır (22).

Yoğun bakım hastalarında, trombositopeni çok sık görülen bir laboratuvar bozukluğudur. Trombositopeni için farklı tanımlamalar olmakla beraber tam kan sayımındaki trombosit sayısının 150.000/ μ L altında olması, bazı yazarlar tarafından ise 100.000/ μ L olarak kabul edilmektedir. Trombositopeninin altında yatan nedeni belirlemek hasta yönetimi ve tedavi kararı açısından önem arz eder. Yoğun bakımlarda sepsis en önde gelen trombositopeni nedenleri arasında olup, bunu dissemine intravaskuler koagulasyon ve ilaç ilişkili trombositopeni izlemektedir. Sepsis hastalarının yarısından çoğu trombositopeniktir. Trombosit üretiminin baskılanması, periferde trombosit tüketiminin artması, trombositlerin dalak ya da endotelyal yüzeylerde sekestrasyonu, hemofagositoz ve immün fenomen trombositopeniden sorumlu olabilir. Yoğun bakımda trombositopeni ($<150 \times 10^9/l$) neredeyse her üç hastadan birinde mevcut olup, her dört hastadan birinde trombosit sayısı $<100 \times 10^9/l$ ve her sekiz hastadan birinde de $<50 \times 10^9/l$ civarındadır. Cerrahi ve travma hastasında trombositopeni insidansı daha da yüksektir. Tipik olarak, trombosit sayısı yoğun bakıma alınmayı takiben ilk dört gün içinde azalmaktadır. Trombositopeninin derinliğinin kanama riski açısından belirleyici olabilmekle birlikte, multivariate analizlerde mortalite belirlenmesinde kullanılan standart skorumlama sistemlerinden daha güçlü bir bağımsız olabileceği de iddia edilmektedir.

Yoğun bakım hastalarında sık karşılan durumlar olan akut veya kronik zeminli karaciğer ve böbrek fonksiyon bozuklukları / yetmezlikleri, toksisiteler, folat ve K vitamini eksikliği trombositopeni nedenleri arasında gösterilmektedir. Başta HIV ve HCV olmak üzere viral enfeksiyonlar ve tedavide kullanılan antimikrobiyal ilaçlar (vankomisin gibi) immün

trombositopeni yapabilir. Ayrıca, massif (yoğun) transfüzyonu trombositler dilüsyona neden olmaktadır. Yoğun bakımlarda trombositopeni daha kötü sonuçlarla ilişkili olmasına rağmen, trombosit sayısının zamanla seyri ve mortalite oranı arasındaki ilişki de öne sürülmektedir (23,24).

ALBÜMİN

Albümin, Latince albus (beyaz) sözcüğünden gelen, gene Latince, albumen (yumurta beyazı) sözcüğünden türemiştir. Proteinlerin ilk tanımlandığı dönemlerde, suda çözünür ve sıcakta pıhtılaşan proteinler sınıfına bu ad verilmiştir. Serumda bulunan en yaygın protein de bu özellikleri taşıdığından ona "serum albümini" adı verilmiştir. Gene bu özellikte olan yumurtadaki ovalbümin, sütteki laktalbümin gibi proteinler de benzer şekilde adlandırılmışlardır, ancak bunların serum albümini ile başka bir ortaklıkları yoktur (25).

Albüminin ilk tanımlayıcı özelliği, ısıtıldığı zaman pıhtılaşması olmuştur. Fransız doktoru Antoine Fourcroy, 1800'lerde kimyasal testler yaparak hayvan dokularının üç ana bileşiğinin Alb, fibrin ve jelatin olduğunu yayımlamıştır. 19. yüzyılın başlarında vücut sıvıları ve Alb üzerine araştırma yapan çeşitli araştırmacılar arasında İngiliz doktoru John Bostock, Fransız Louis-Jacques Thenard, İngiliz Alexander Marcet ve İsveçli J.J. Berzelius bulunur. Berzelius geliştirdiği hassas yöntemlerle serumdaki Alb miktarını ölçmüş (1812), "Protein" sözcüğünü ilk tanımlayan Gerit Jan Mulder ise 1839'da serum Alb element birleşimini yayımlamıştır. 1765'te Domenico Cotugno idrarın normalde ısıtıldığında berrak kalmasına karşın, ödemli bir hastanın idrarını ısıttığında pıhtılaştığına dair gözlemini yayımlamıştır. Bunu izleyen yıllarda başka araştırmacılar da bu olguyu incelemiş, nihayet Richard Bright 1827'de idrar pıhtılaşması, ödem ve böbrek bozukluğunun (glomerülonefrit) birbirleriyle ilişkili olduğunu ilan etmiştir. Bright, idrar testini şöyle anlatır: "albüminin varlığını anlamanın en kolay yolu, bir kaşığa ufak bir miktar idrar doldurup bunu bir mum ateşinde ısıtmaktır. Eğer albüminin varsa, sıvı kaynama noktasına varmadan şeffaflığını kaybeder, bazen kaşığın ucunda sütümsü bir görünüm belirir, bu sonra kaşığın ortasına doğru genişleyip orada beyaz bir çökelek olarak kesilir." Alb amino asit dizini 1976'da çözülmüş, 1992'de üç boyutlu yapısının kalp şeklinde olduğu bulunmuştur (25).

Albüminin, insan ve diğer memeli hayvanların kan plazmasında bulunan en yaygın proteindir. Kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturur. Ayrıca, doku sıvılarında, özellikle kas ve deride, az miktarda gözyaşı, ter, mide suları ve safrada da bulunur. Vücuttaki toplam Alb %30-40'ı kadardır. Plazmadaki miktarı normalde 3.5- 4.5 g/dl'dir. Yağ asitleri ve çeşitli

başka maddeleri kanda taşımasının yanı sıra en önemli işlevi, kan ile doku sıvıları arasında suyun dengelenmesini sağlamaktır (26).

Büyük proteinler kılcal damarlardan geçemedikleri için kandaki sıvıların sızma eğilimini dengelerler. Bu yüzden Alb, kılcal damarlardan dokulara su ve suda çözünür maddelerin geçmesine neden olan kolloid osmotik basınç, veya onkotik basıncı düzenleyen başlıca proteindir. Onkotik basıncın %70'i Alb tarafından karşılanır, bu yüzden Alb damarların içiyle dışındaki dokular arasındaki sıvının dengelenmesinde gereklidir (26).

Albüminin en ilginç özelliği taşıyabildiği maddelerin çeşitliliğidir. Alb, suda çözünürlükleri düşük olan yağ asitlerinin kandaki başlıca taşıyıcısıdır. Bunun yanı sıra, oksijen serbest radikallerine bağlanarak bunları kontrol altına alır, bilirubin gibi suda çözünmeyen bazı toksik metabolizma ürünlerine bağlanarak onları zararsız kılar. Alb, bir kısmı yüksek konsantrasyonda zehirli olabilecek olan çeşitli metal iyonlarına da bağlanabilir. Pek çok fizyolojik süreçte yer alan nitrik oksit'in kandaki başlıca taşıyıcısı da gene Alb'dir. Bu maddelere bağlanması sayesinde Alb hem bu maddelerin kandaki konsantrasyonlarını düşük ve zararsız düzeylerde tutar, hem de onların ihtiyaç duyuldukları yerlere ulaşmalarını sağlar (27).

Albüminde uzun yağ asidi moleküllerinin (oleik, linoleik, linolenik, arasinonik, palmitik ve miristik asit gibi) bağlanabildiği, ikisi sıkı, dördü gevşek olmak üzere altı bağlanma yeri vardır. Bu yağ asitleri Alb tarafından hücrelere taşınıp oralarda kullanılırlar (27).

Yağ asitlerinin bağlandıkları yerlerden farklı olarak ayrıca küçük organik iyonların bağlanabildiği de iki yer vardır. Bunlardan biri küçük aromatik karboksilik asitleri tercih eder, öbürü negatif yük içeren çok halkalı bileşikler tercih eder. Bu yerlerde tiroid hormonu ve diğer steroid hormonlar ve bilirubin taşınabilir. Tedavi amaçla vücuda alınan çoğu ilaç da bir ölçüde buralarda Alb bağlanırlar. Piridoksal (vitamin B6) da Alb tarafından taşınır (27).

Albümin, yukarıda belirtilen bileşikler dışında çeşitli ağır metal iyonlarına da bağlanarak onların kandaki konsantrasyonunu kontrol eder. Alb proteininde iki metal iyonu bağlanma yeri vardır ve bunlara çinko, bakır, kadmiyum, cıva, altın, gümüş ve nikel dahil olmak üzere çeşitli iyonlar bağlanabilir.

Kalsiyum ve magnezyum da Alb bağlandığından Alb bu iki iyonun kandaki konsantrasyonlarına etki edebilir. Alb bir diğer özelliği de kan pH'sini kısmen tamponlanabilmesidir (27).

Birçok epidemiyolojik yoğun bakım çalışması serum albumin düzeyi ne kadar düşük ise mortalitenin de o oranda yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca yoğun bakımda malnutrisyon, artmış katabolizma, inflamasyon gibi nedenlerle hipoalbuminemi gelişmektedir. Düşük albümin düzeyleri interstisyel ödeme neden olarak yara iyileşmesini etkilemektedir.

Serum albumin düzeyi 3,5 mg/dL'nin altında olan hastalarda bası yaraları yaklaşık beş kat daha fazla görülmektedir. Bunun yanında, albümin replasmanının sürviyi iyileştirdiği tartışmalıdır.

C-REAKTİF PROTEİN

C-Reaktif Protein, molekül ağırlığı 118.000 d olan pentraxin ailesinin bir üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlı 5 eş globüler subünitten oluşur. Karaciğerde fosfoester halkasına kalsiyum bağlanması ile sentezlenir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumlarında S. pneumoniae'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna C-reaktif protein adını vermişlerdir. CRP sadece bakteri, mantar ve protozoal parazitlerde bulunan polisakkaridlere bağlanmaktadır (28).

C-Reaktif Protein sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda bulunur (<1mg/dl) ve değeri gün içerisinde değişiklik göstermez. CRP'nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Akut enfeksiyonlar, romatolojik hastalıklar, maligniteler ve akut miyokard enfarktüsü gibi doku hasarı olan birçok durumda diğer pozitif akut faz reaktanları gibi CRP'nin de düzeyi artmaktadır. CRP düzeyi inflamasyonun başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır.

Normal düzeyinin 100 ila 2000 katına kadar yükselebilir. CRP düzeyi inflamasyon ve doku hasarı devam ettiği sürece yüksek kalır, yarı ömrü 4-7 saat arasında değiştiğinden inflamasyon sonlandığında ancak 3-7 gün içerisinde normale döner. CRP metabolizmasındaki bu hızlı değişiklik doku zedelenmesi ve tamiri ile sıkı bir paralellik gösterir (28).

Serum CRP konsantrasyonu laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Bu yüzden hastalığın aktivitesinin gösterilmesinde, değişim hızı çok daha yavaş ve az olan diğer akut faz reaktanlarına göre CRP'nin üstünlüğü vardır (28).

C-Reaktif Protein bakteri, mantar ve parazitlerde bulunan fosforilkolin, galaktoz parçaları, diğer polisakkaridler ve peptidosakkaridlere bağlanır. CRP polivalan bir ligandla kompleksleştiği zaman kompleman sistemini C1q ile başlayan klasik yoldan aktive eder ve kendisi bir opsonin gibi davranır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kompleman sisteminde yer alan faktör H'nin CRP'ye bağlandığını ve bu bağlanmanın alternatif yolu ve C5 konvertazları güçlendirdiğini göstermektedir. CRP, antikorlar gibi opsonizasyonu, fagositozu, inflamatuvar tepkimenin bir yanıtı olarak invaze olan hücrelerin lizisini başlatabilmektedir (28).

C-Reaktif Protein ve kompleman komponentleri, mikroorganizmanın eliminasyonunda doğrudan rol oynayan akut faz proteinleridir.

İnvitro çalışmalar CRP'nin nötrofilleri aktive ettiğini, PLT agregasyonunu inhibe ettiğini, PLT degranülasyonunu başlattığını, natural killer hücrelerinin aktivitesini arttırdığını, monosit ve makrofajların tümörosidal aktivitesini arttırdığını ve enfekte hücrelere karşı gelişen hücre bağımlı sitotoksik yanıtı potansiyel olarak kolaylaştırdığını göstermektedir (1).

Klinikte CRP tayini, organik bir hastalığın varlığını taramak, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların aktivitesini saptamak, yeni doğanda sepsis ve menenjit takip etmek amacı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar CRP'nin indirekt bir kardiyovasküler risk faktörü olduğunu da göstermektedir (1).

Diğer hasta popülasyonun tersine, yoğun bakım hastalarında serum CRP düzeyi nadiren normal değerlerdedir. Normal sağlıklı bir popülasyonda CRP yüksekliği tespit edildiğinde infeksiyon lehine yorumlanması kolaydır. Çünkü bu popülasyonda bazal CRP düzeyi normal değerlerdedir. Ancak yoğun bakım gibi komplike hastaların yattığı ünitelerde CRP yüksekliğinin her zaman infeksiyon bulgusu olarak yorumlanması güçtür. C-reaktif protein yüksekliği infeksiyon, travma, cerrahi operasyon, inflamasyon gibi infeksiyon dışı başka uyarılarla da ortaya çıkmaktadır.

Yoğun bakım ünitelerinde çok sayıda inflamatuvar uyarıya maruz kalan hastaların yatması, yoğun bakımda gelişen infeksiyonların tanısını güçleştirmektedir. Bundan dolayı, yoğun bakım hastalarında, serum CRP konsantrasyonundaki belli düzeyde artışın ya da CRP için belirlenen bir eşik değerinin, infeksiyon tanısında daha yararlı olabileceği düşünülebilir. CRP ile yapılan mortalite öngördürücü çalışmalarda farklı sonuçlar alınmış. CRP'nin mortalite için bir belirteç olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmakla beraber, daha çok CRP'nin mortaliteyi öngördürücü değeri olmadığı yönündedir (29).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Yoğun Bakım BD kliniğinde, 1 Ocak 2013 – 31 Aralık 2013 arasında yatarak tedavi görmüş olan hastaların verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Hastalara ait veriler T.Ü. Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Bilgi İşlem hasta veri tabanı ve yatan hasta dosyaları geriye dönük taranarak elde edildi. Çalışmaya; 18 yaş ve üzeri, erkek veya kadın, incelenen verilerine sağlıklı olarak ulaşılabilen tüm hastalar dahil edildi. Bu özellikler dışındaki hastalar ile aynı hastaya ait mükerrer yatışlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, sağ-kalım durumları, PLT (K/uL), CRP (mg/dl) ve Alb (gr/dl) düzeyleri ortak bir veri tabanında toplandı. Veriler, sağ-kalım sonucuna etkileri açısından istatistiksel olarak incelendi.

Bu çalışma T.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu 18.01.2017 tarih, TÜTF-BAEK 2017/13 protokol ve 02/03 karar izniyle gerçekleştirildi. Etik kurul onay yazısı ve çalışma verileri ekte sunulmuştur.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ve sayı (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Hastalar sağ-kalım durumlarına göre (ölüm-Ex ve Sağ) olarak sınıflandırılarak Sağ ve Ex grupların yaş değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi, PLT, Alb ve CRP değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı.

Trombosit, Alb ve CRP değerlerinin sağ-kalımı tahmin etmedeki prognostik değerlendirmeleri ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yöntemiyle yapılarak söz

konusu değişkenler için cut-off noktaları ve bu noktalar için sensitivite ile spesifite değerleri hesaplandı. Ayrıca eğri altında kalan alan (AUC - Area Under the Curve) değerleri de hesaplandı.

Yaş, PLT, Alb ve CRP değerlerinin sağ-kalım üzerine etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenerek söz konusu faktörlere ilişkin odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

İstatistiksel analizler T.. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20.0 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=311) demografik-klinik özellikleri Tablo 1’de gösterildi. Hastaların yaş ortalaması $67,5 \pm 16,9$ olup yaş aralığı 18,2 ile 102,1 arasında değişmekteydi. PLT düzeyleri 7,7 ile 808 K/uL arasında ortalaması $236,0 \pm 140,1$ K/uL olarak, 1,1 ile 4,8 gr/dl arasında değişen Alb düzeyleri ortalaması $3,1 \pm 0,7$ olarak ve 0,1 ile 47,9 arasında değişen CRP düzeyleri ortalaması $10,9 \pm 11,1$ mg/dl olarak bulundu.

Tablo 1. Hastalara ilişkin demografik-klinik özellikler

	Toplam (n=311)				
	Ortalama	Standart sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum
Yaş, yıl	67,5	16,9	69,7	18,2	102,1
PLT (K/uL)	236,0	140,1	220,0	7,7	808,0
Alb (gr/dl)	3,1	0,7	3,1	1,1	4,8
CRP (mg/dl)	10,9	11,1	7,4	0,1	47,9

PLT: Trombosit; **Alb:** Albümin; **CRP:** C-reaktif protein.

Hastaların demografik-klinik özelliklerinin sağ-kalım durumuna (Sağ – Ex) göre karşılaştırılması Tablo 2’de gösterildi. Ex grubun yaş ortalaması ($69,7 \pm 15,6$) Sağ grubun yaş ortalamasından ($65,3 \pm 17,8$) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,021$).

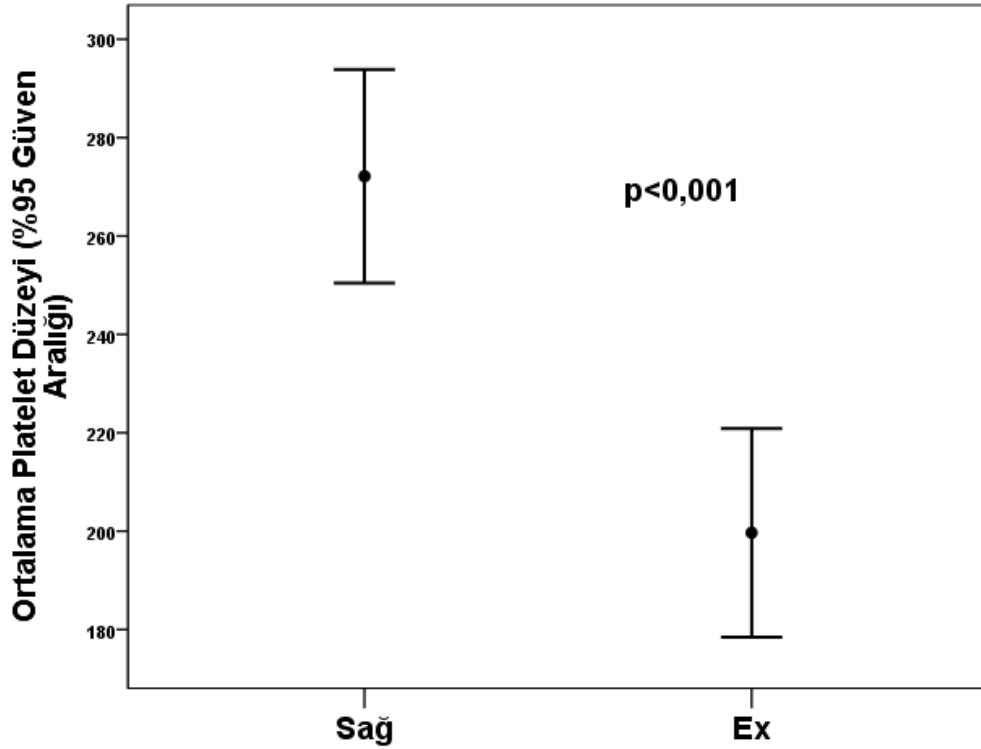
Tablo 2. Hastaların demografik-klinik özelliklerinin sağ-kalım durumuna göre karşılaştırılması

	Sağ (n=156)		Ex (n=155)		p*
	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (Min-Max)	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (Min-Max)	
Yaş, yıl	65,3±17,8	68,1 (18,2 - 90,6)	69,7±15,6	72 (23,9 - 102,1)	0,021
PLT (K/uL)	272,1±137,3	259,5 (16 - 808)	199,7±133,7	178 (7,7 - 588)	<0,001
Alb (gr/dl)	3,3±0,6	3,3 (1,8 - 4,7)	2,9±0,7	2,9 (1,1 - 4,8)	<0,001
CRP (mg/dl)	8,3±9,5	3,6 (0,1 - 47,9)	13,4±11,9	10,2 (0,3 - 47,5)	<0,001

PLT: trombosit; Alb: albümin; CRP: C-reaktif protein.

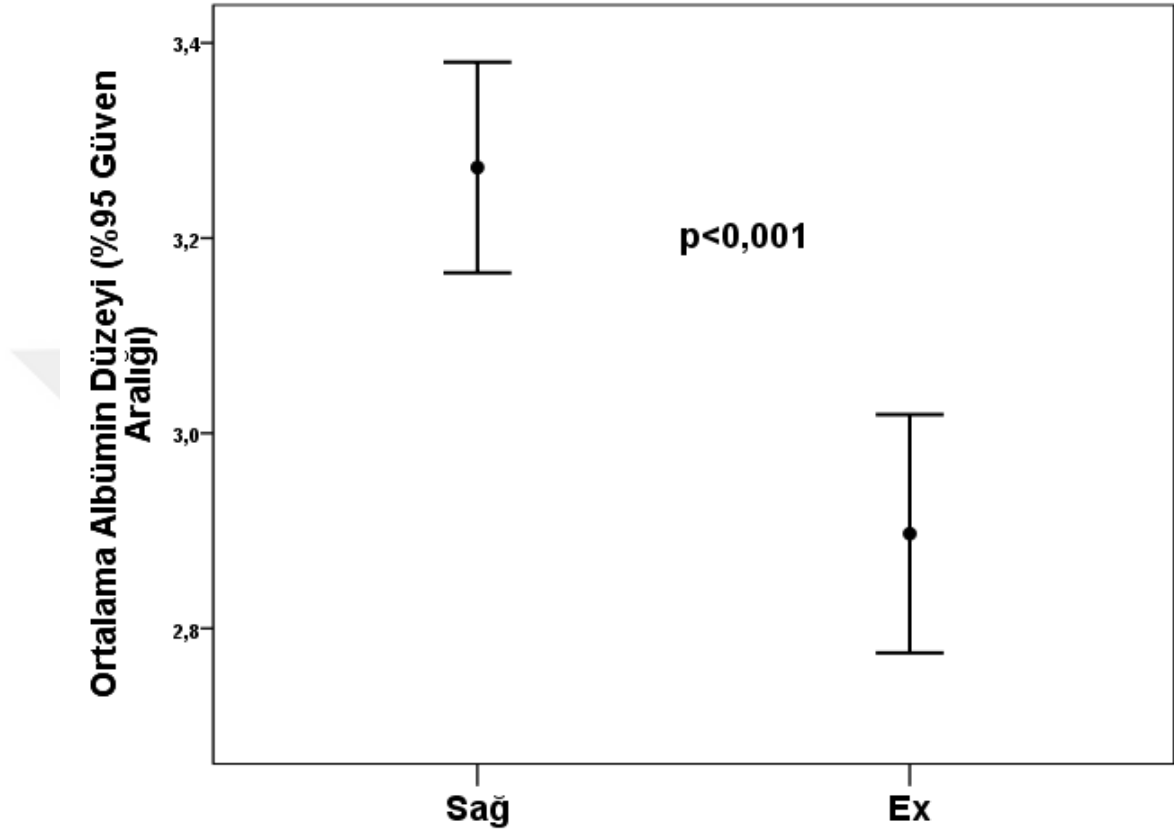
*Ki-Kare testi.

Ex grubun PLT ortalaması (199,7±133,7 K/uL) ile Sağ grubun PLT ortalaması (272,1±137,3 K/uL) arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Bu fark Ex grubun PLT ortalamasının Sağ grubun PLT ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 1).



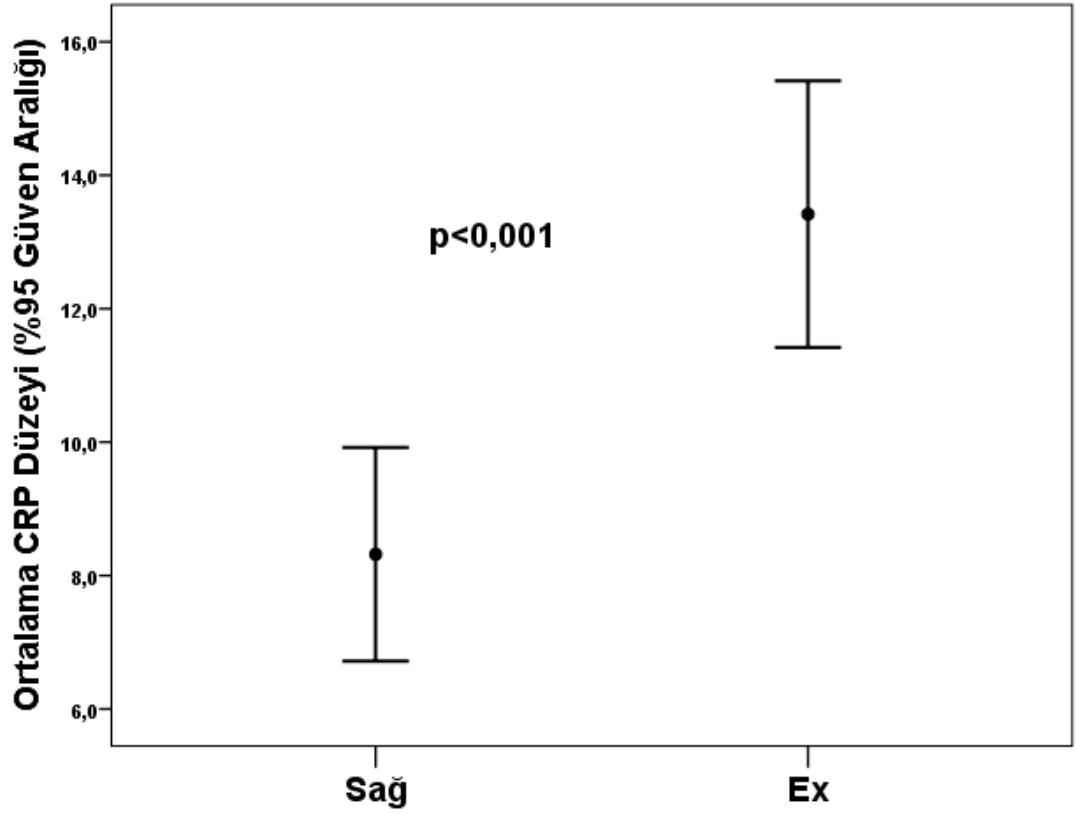
Şekil 1. Sağ-kalım durumuna göre trombosit (K/uL) değerleri

Ex grubun Alb ortalaması ($2,9 \pm 0,7$ gr/dl) ile Sağ grubun PLT ortalaması ($3,3 \pm 0,6$ gr/dl) arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Bu fark Ex grubun Alb ortalamasının Sağ grubun Alb ortalamasından düşük olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2. Sağ-kalım durumuna göre albümin (gr/dl) değerleri

Ex grubun CRP ortalaması ($13,4 \pm 11,9$ mg/dl) ile Sağ grubun CRP ortalaması ($8,3 \pm 9,5$ mg/dl) arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$). Bu fark Ex grubun CRP ortalamasının Sağ grubun CRP ortalamasından yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3. Sağ-kalım durumuna göre C-reaktif protein (mg/dl) değerleri

Trombosit, Alb ve CRP değerlerinin mortaliteyi tahmin etmeye ilişkin ROC analizi sonuçları Tablo 3'te gösterildi.

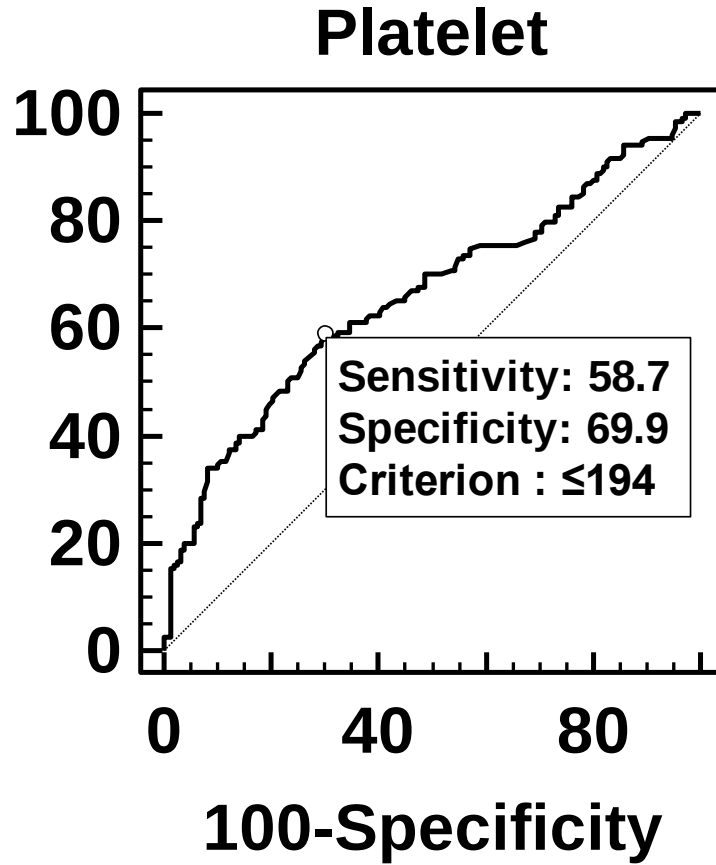
Tablo 3. Trombosit, Albümin ve C-reaktif protein değerlerinin mortaliteyi tahmin etmeye ilişkin ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi sonuçları

	Cut-off	AUC	p*	Sensitivite	Spesifite
PLT (K/uL)	≤194	0,660	<0,001	58,7	69,9
Alb (gr/dl)	≤2,8	0,654	<0,001	44,0	81,3
CRP (mg/dl)	>3,34	0,647	<0,001	76,3	47,8

AUC: Area Under Curve; **PLT**: Trombosit; **Alb**: Albümin; **CRP**: C-reaktif protein.

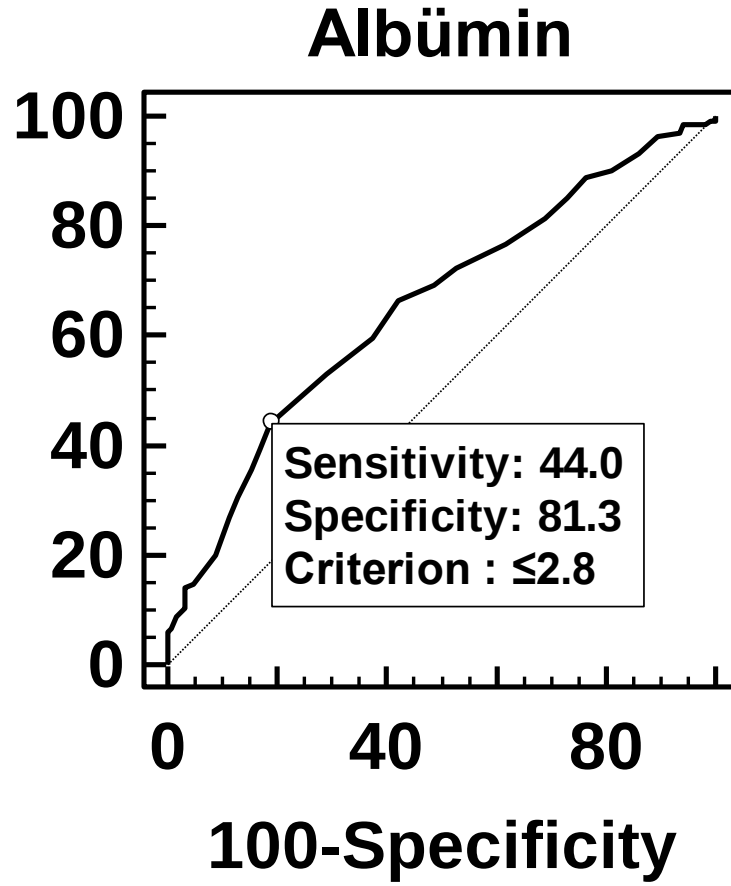
* Receiver Operating Characteristics analizi

Trombosit için cut-off değeri ≤ 194 K/uL olarak belirlendi ve bu noktada sensitivite değerinin %58,7 ve spesifite değerinin %69,9 olduğu bulundu. Trombositin Ex ve Sağ ayırdetme gücünü gösteren eğri altında kalan alan değeri AUC=0,660 ($p<0,001$) olarak bulundu (Şekil 4).



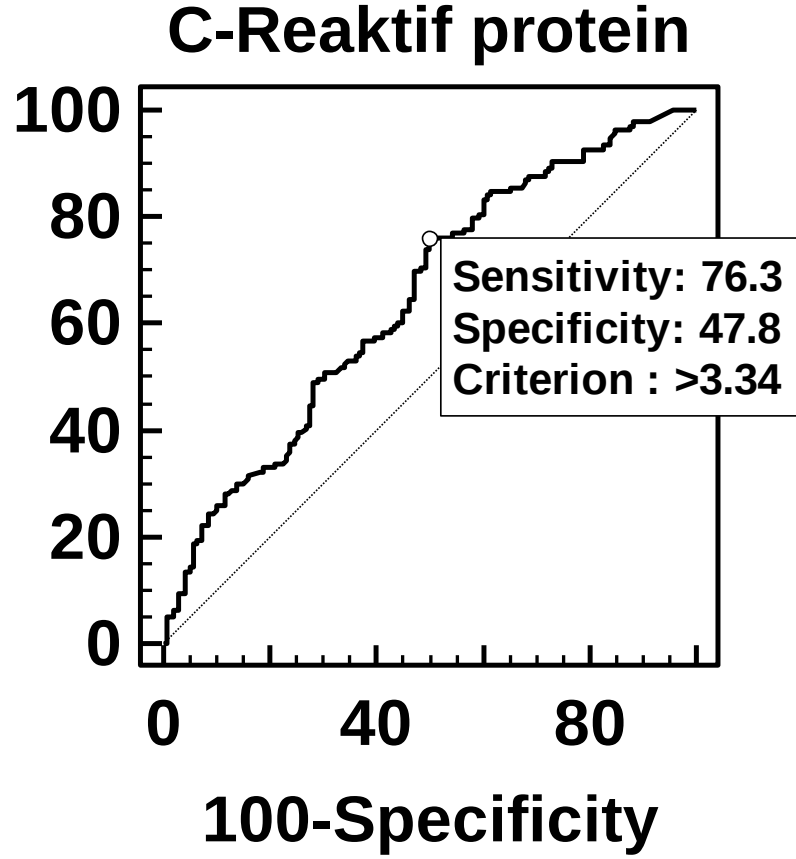
Şekil 4. Trombosit (K/uL) değerinin mortaliteyi tahmin etmeye ilişkin ROC (Receiver Operating Characteristics)eğrisi

Albümin için cut-off değeri $\leq 2,8$ gr/dl olarak belirlendi ve bu noktada sensitivite değerinin %44,0 ve spesifite değerinin %81,3 olduğu bulundu. Albüminin Ex ve Sağ ayırt etme gücünü gösteren eğri altında kalan alan değeri $AUC=0,654$ ($p<0,001$) olarak bulundu (Şekil 5).



Şekil 5. Albümin (gr/dl) değerinin mortaliteyi tahmin etmeye ilişkin ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi

C-reaktif protein için cut-off değeri $>3,34$ mg/dl olarak belirlendi ve bu noktada sensitivite değerinin %76,3 ve spesifite değerinin %47,8 olduğu bulundu. CRP'nin Ex ve Sağ ayırt etme gücünü gösteren eğri altında kalan alan değeri $AUC=0,647$ ($p<0,001$) olarak bulundu (Şekil 6).



Şekil 6. C-reaktif protein (mg/dl) değerinin mortaliteyi tahmin etmeye ilişkin ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi

Hastalara ilişkin demografik klinik faktörlerin mortalite üzerine etkisinin incelendiği çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4’te gösterildi. Bu modele göre yaş, PLT, Alb ve CRP’nin mortaliteyi etkilediği bulundu.

Yaş (odds ratio=1,02 ; p=0,027) artmasının mortalite riskini arttırdığı bulundu.

Trombosit düzeyinin ≤ 194 K/uL olmasının mortalite riskini odds ratio=3,32 kat arttırdığı, Alb düzeyinin $\leq 2,8$ gr/dl olmasının mortalite riskini odds ratio=2,51 kat arttırdığı ve CRP düzeyinin $> 3,4$ olmasının mortalite riskini odds ratio=1,70 kat arttırdığı bulundu.

Tablo 4. Hastalara ilişkin demografik klinik faktörlerin mortalite üzerine etkisi

	p*	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı
Yaş, yıl	0,027	1,02	1,00 - 1,03
PLT (K/uL)			
>194		1	
≤ 194	<0,001	3,32	1,83 - 6,01
Alb (gr/dl)			
>2,8		1	
$\leq 2,8$	0,006	2,51	1,31 - 4,83
CRP (mg/dl)			
$\leq 3,34$		1	
>3,34	0,091	1,70	0,91 - 3,16

PLT: Trombosit; **Alb:** Albümin; **CRP:** C-reaktif protein.

*çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Hastaların yaş, PLT, Alb ve CRP düzeylerine bağlı olarak yoğun bakımda ölme olasılığını hesaplayan denklem lojistik regresyon fonksiyonu yardımıyla aşağıdaki gibi bulundu.

$$\frac{1}{1 + \exp^{-(1,12354 + (0,01616 * \text{Yaş}) - (0,00322 * \text{Platelet}) - (0,53455 * \text{Albümin}) + (0,02357 * \text{CRP}))}}$$



TARTIŞMA

Bu çalışmada; yoğun bakım hastaları için kolaylıkla ve süratle ulaşılabilen parametreler olan CRP, Alb, PLT ve yaş değerlerini kullanarak mortalite riskini öngörebilmek amaçlandı.

Parametrelerimizden hasta yaşı ilerledikçe hayatta kalım oranının düşmesi, beklenildiği gibi daha önceki çalışma ve skorlama sistemleri ile benzer bulundu (5,30,31). Ex grubun yaş ortalaması ($69,7 \pm 15,6$) Sağ grubun **yaş** ortalaması ($65,3 \pm 17,8$) ($p=0,021$) olarak hesaplandı. Çalışmamız sonuçlarının değerlendirmesinde dikkat çeken bir bulgu da, ortalama yaş 65'ten 70'lere çıktığında hayatta kalma oranının belirgin biçimde düştüğüdür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi de yaş artışının mortalite riskini arttırdığını gösterdi (odds ratio=1,02; $p=0,027$). Bu oran Simlified Acute Physiologic Score II (SPAS II) için belirgin daha düşüktür (odds ratio=1,002) (31,32). Bu farkın nedeni SAPS II skorlama sistemi oluşumunda 13,000'den fazla hasta verisi dahil edilmiş olması, buna oranla bizim çalışmamızın zayıf yönü olarak hasta sayısının oldukça düşük kalmasıdır. Bunun yanında bu oran APACHE II için yaklaşık odds ratio=2 kadardır (11). Bu durum da, hem çalışma örneklem sayımızın azlığı, hem de APACHE II (yaklaşık 5,800 hasta, 0-71 arası puanlama) skorlama sisteminde 15'in üzerinde parametre dahil edilmiş olması olarak açıklanabilir (11).

SAPS ve APACHE benzeri skorlama sistemlerinin prediktif değeri ispatlanmış ve kabul edilmiş olup, bizim çalışmamızda örneklem sayımız görece olarak oldukça az olsa da, yaş açısından uyumludur.

Sağ grubun **yaş** ortalaması ($65,3 \pm 17,8$) ($p=0,021$) olarak hesaplandı. Çalışmamız sonuçlarının değerlendirmesinde dikkat çeken bir bulgu da, ortalama yaş 65'ten 70'lere çıktığında hayatta kalma oranının belirgin biçimde düştüğüdür. Sağ grubu platelet ortalamasına ($272,1 \pm 137,3$ K/uL) göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Uygulanan ROC analizinde

platelet cut-off değeri ≤ 194 K/uL alındığında %58,7 sensitivite ve %69,9 spesifite ile mortaliteyi işaret ediyordu (AUC=0,660; $p < 0,001$). Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizi Platelet ≤ 194 K/uL değeri için mortalite riskinin odds ratio=3,32 kat arttırdığı gösterdi. Diğer skorlama sistemlerini değerlendirdiğimizde; APACHE II skorlama sistemi parametreleri içinde platelet sayısının yer almadığını görmekteyiz (11). Bunun yanında SOFA skorlama sisteminde yer alsa da ancak $< 150,000$ durumunda önem kazanmakta ve mortalite için anlam ifade etmektedir (12). Bunlara ek olarak Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) $< 120,000$ ve Logistic Organ Dysfunction System (LODS) $< 50,000$ platelet düzeyleri mortalite açısından önemli görülmektedir (33,34).

Plateletler ile enflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu ilişkisi uzun süredir çalışmalara konu olmaktadır (14). Enflamatuvar durumun platelet aktivasyonuna neden olduğu, platelet aktivasyonunun da ayrıca enflamatuvar süreci arttırdığı kabul edilmektedir (15). Endotel platelet interaksiyonu buradaki kilit mekanizma olarak görülmektedir. Zira, hem endotel hem plateletler ortak progenitörden gelmektedir (16). Yoğun bakım hastalarında trombositopeni sıklığı %20-35 arasında olup, bunun en sık sebebi olarak %35-60 oranında sepsis gösterilmektedir (21). Bunun yanında, yoğun bakım hastalarında trombositopeni nedeni olabilecek; heparin, antikoagülasyon uygulamaları, post-transfüzyonel nedenler, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC), heparine bağlı trombositopeni (HIT), dilüsyonel, çeşitli ilaçlar ve ITP, TTP, HUS gibi diğer nedenler de göz ardı edilmemelidir. Her durumda, trombositopeninin ağırlığı ile mevcut hastalık sürecinin ağırlığının birlikte seyrettiğini söylemek yanlış olmaz (16).

Bizim çalışmamızın bulgularının destekleyen, aynı zamanda hasta örneklem sayısı da benzer olan, Vanderschueren ve ark.'nın 329 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları araştırmada; platelet sayısı ≤ 150 K/uL olan hastaların mortalite oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu, ya da ilk sayıma göre %50 ve daha fazla düşüş göstermesinin mortaliteyi altı kat (OR;6,0) arttırdığı gösterilmiştir (35).

Strauss ve ark. da, 154 yoğun bakım hastası üzerinde yaptıkları araştırmada platelet sayımı ≤ 150 K/uL olan hastaların mortalite oranının daha yüksek olduğunu ($p=0,03$), bunun yanında platelet sayısında %30 ve daha fazla bir düşüşün (OR; 3,65) daha önemli bir mortalite belirteci olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Bu çalışma örneklem olarak bizim çalışmamızdan daha düşük olsa da sonuçları açısından benzerdir. Akça ve ark. 1,449 hastalık çalışmalarında, platelet sayımı ≤ 150 K/uL baz alarak, hastaların ilk platelet sayımından ziyade süreç içinde izlediği düşüş ve yükseliş paterninin daha önemli olduğunu, yatış sürecinde tespit edilen düşüşün mortaliteyi arttırdığını, yükselmenin ise azalttığını ileri sürmüşlerdir (24). Bu

çalışmada iki haftalık hasta takibi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece platelet giriş değerleri üzerinde çalışılmış olup, takipleri hakkında veri mevcut değildir.

Budak ve ark.'nın belirttiği gibi son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet/lenfosit oranı (PLR) gibi, platelet indekslerine yöneliktir (36). Bu çalışmalar MPV ve PLR değerlerinin yüksek oluşunu mortalite ile ilişkilendirmektedir (36,37).

Tüm bu çalışmaların ortak noktası, platelet değerlerinin düşmesi ile yoğun bakım hasta mortalitesinin arttığı yönünde olup, bizim çalışmamızın bulgularıyla benzer niteliktedir. Bunun yanında daha güvenilir sensitivite, spesivite ve odds değerleri için daha yüksek örneklemli çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

Negatif bir akut faz reaktanı olarak kabul edilen albümin düzeyleri açısından bakıldığında, çalışmamızdaki Ex grubu albümin ortalaması ($2,9 \pm 0,7$ gr/dl), Sağ grubu albümin ortalamasına göre ($3,3 \pm 0,6$ gr/dl) ($p < 0,001$) anlamlı düzeyde düşük bulundu. Çalışmamızın bu sonucu da, klasik bilgi olan enflamatuvar durumlarda albümin düzeylerinin düşmesi ile uyumludur (27). Yakın zamanlı bir çalışma da benzer şekilde, düşük plazma albümini ile yüksek sitokin düzeylerinin birlikteliğini, ayrıca bu durumun yoğun bakım hasta mortalitesi ile anlamlı biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir (38). Çalışmamızda, albümin cut-off değeri $\leq 2,8$ gr/dl olarak alındığında; %44,0 sensitivite ve %81,3 spesifite ile (AUC=0,654) ($p < 0,001$) hasta mortalitesine işaret etti. Ayrıca, çok değişkenli lojistik regresyon analizi de albümin düzeyi $\leq 2,8$ gr/dl için mortalite riskinin odds ratio=2,51 kat arttığını gösterdi. Bizim bulgumuzu kuvvetle destekleyen, 120 hastalık yakın zamanlı bir çalışmada da; albümin düzeyi $\leq 2,8$ gr/dl için mortalite riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (39).

Ranzani ve ark. 334 hastalık çalışmaları da bizim bulgularımızı kuvvetle desteklemektedir: çalışmalarında geliş albümin düzeyleri sağ grubunda 2,5 mg/dl ve ex grubunda 2,3 mg/dl ile istatistiksel olarak anlamlı farklı ($p=0.001$) bulunmuştur. Ayrıca, albümin cut-off değeri $\leq 2,5$ gr/dl aldıklarında; %65,0 sensitivite ve %51,0 spesifite ile (AUC=0,621) ($p=0,001$) hasta mortalitesine işaret ettiğini bildirmişlerdir (40). Tüm bunların yanında genele baktığımızda ise sık kullanılan ve kabul görmüş yoğun bakım skorlama sistemleri içinde albümin düzeylerinin kendisine yer edemediği görülmektedir (9).

Albüminin aksine pozitif bir akut faz reaktanı olan CRP, doğal immun yanıtın bir parçası olarak kabul edilmekte, enflamatuvar durumlarda sitokinler ile birlikte yükselmekte, hem hayati gereklilik arz edip hem de birçok patolojik antiteden de sorumlu tutulmaktadır (28). Dolayısıyla bizim çalışmamızda da Ex grubu CRP ortalamasının ($13,4 \pm 11,9$ mg/dl) Sağ grubu CRP ortalamasından ($8,3 \pm 9,5$ mg/dl) anlamlı olarak yüksek bulunması şaşırtıcı olmadı

($p<0,001$). Ayrıca, CRP cut-off değeri $>3,34$ mg/dl alındığında; %76,3 sensitivite ve %47,8 spesifite ile hasta mortalitesine işaret etti $AUC=0,647$ ($p<0,001$). Yukarıda bahsi geçen Ranzani çalışmasında da bizim değerlerimizden daha yüksek olsa da Ex grubu CRP ortalamasının 20,0 mg/dl ve Sağ grubu CRP ortalamasından 16,2 mg/dl anlamlı olarak yüksek ($p=0,024$) bulunduğu göze çarpmaktadır (1). Yine aynı çalışmada, CRP cut-off değeri $>19,6$ mg/dl alınmış; %52,0 sensitivite ve %67,0 spesifite ile hasta mortalitesine işaret ettiği görülmüştür $AUC=0,590$ ($p=0,024$) (1). Anlamsal ve istatistiksel olarak bizim bulgularımız ile paralellik taşısa da, Ranzani çalışmasındaki CRP değerlerinin bizim çalışmamızdaki CRP değerlerine göre belirgin yüksek olmasının en önemli nedeni; bizim çalışmamızın tüm hasta gruplarını kapsamaması, Ranzani çalışmasının ise sadece “sepsis ve septik şok hastalarında” yapmış olması olup, bizi yanıltmamalıdır (1).

Ranzani ve ark karışık hasta grubu üzerine yaptıkları diğer bir çalışmalarında da ise; temel CRP düzeylerinden ziyade yatış süreci içinde CRP düzeylerindeki düşüş oranının hasta yatış süresi ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (41). Bizim çalışmamız bir takip çalışması olmayıp, sadece hasta geliş değerlerini içerdiğinden, bu tür bir değerlendirme yapabilmek mümkün değildir. Saad ve ark., 2016 yılında acil servise başvuran 50 ağır sepsis hastası ile yaptıkları bir çalışmada; ölümle sonuçlanan vakalarda geliş CRP düzeylerinin %83 sensitivite ve %78 spesifikle, hayatta kalanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ($10,5\pm3$ / $6,4\pm3$ mg/dl, $p=0,001$) ileri sürmüştür (42).

Bu çalışma bulguları da, bizim çalışmamıza göre güç ve yöntem olarak daha zayıf gözükse de, benzerlik taşımakta ve bulgularımızı desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda, çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile CRP $>3,4$ mg/dl değerlerinin, mortalite riskini odds ratio=1,70 kat arttırdığı bulgusu da, Ranzani çalışmalarına benzerdir (1,41).

Bizim bulgularımıza aksi yönde sayılabilecek bir çalışma 2014 yılında Mahrous ve ark. tarafından 100 akut akciğer hasarı (ALI) hastası üzerine yapılan çalışmadır (43). Bahsi geçen çalışma yöntem ve takip olarak kuvvetli bir çalışma sayılabilir olup, CRP düzeyi yüksekliği ile ALI hastalarında sağ kalımın daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Bu çalışmanın, bizim çalışmamızdan farklı yönde bulgularının olması, yine spesifik bir hasta grubu üzerinde yapılmış olmasıyla açıklanabilir. Tüm bunların yanında, albümün düzeylerine benzer şekilde, CRP düzeyleri de sık kullanılan ve kabul görmüş yoğun bakım skorlama sistemleri içerisinde kendine bir yer edinememiştir (9).

Tüm bu verileri ışığında, çalışmamızın en çarpıcı bulgusu olarak; hastaların yaş, PLT, albümin ve CRP düzeylerine bağlı olarak yoğun bakımda ölme olasılığını hesaplayan denklem, lojistik regresyon fonksiyonu yardımıyla aşağıdaki gibi bulundu;

$$\frac{1}{1 + \exp^{-(112354 + (0,01616 * \text{Yaş}) - (0,00322 * \text{Platelet}) - (0,53455 * \text{Albümin}) + (0,02357 * \text{CRP}))}}$$

Bu modele göre örneğin; 60 yaşında, PLT düzeyi 70 K/uL, albümin düzeyi 3 gr/dl ve CRP düzeyi 1,52 mg/dl olan bir hasta için ölüm olasılığı 0,57 olarak hesaplanmaktadır.

Hasta yaşı ve PLT düzeyleri kabul görmüş yoğun bakım skorlama sistemleri içinde yer alıyor olsa da, albümin ve CRP düzeyleri kendilerine yer bulamamışlardır (9). Buna rağmen, albümin ve CRP düzeyleri üzerine, tek başlarına veya başka parametreler ile birlikte, hatta albümin/CRP oranlarıyla yoğun bakım hasta mortalitesini araştıran çalışmalar, yukarıda bir kısımdan bahsedildiği üzere, hiç de az değildir. Yoğun bakım hastaları üzerinde prognostik olabilecek modeller üzerine çeşitli çalışmalar süregelmektedir (29). Bundaki amaç, kolaylıkla uygulanabilecek ve en doğru yaklaşımı sağlayabilecek bir modele ulaşmaktır.

Bunun yanında, hasta popülasyonunun çeşitliliği ve merkezlere göre farklılaşması, yeterli sayıda güç analizi değerlerini sağlayacak sayılara ulaşılması, parametrelerin çokluğu, kullanılan istatistiksel yöntemler vs. şeklinde uzayan bir liste nedeniyle, bu durum hiç de kolay değildir. Ayrıca; ortaya koyulan bir modelin geçerliliğinin ve kabul edilebilirliğinin sağlanabilmesi için; uygulanabilirliği, klinik kredibilitesi, metodolojik kalitesi, internal ve eksternal validasyonu, model performansı, klinik etkinliği vb. majör öneme haiz noktalarda başarılı olması gerekmektedir (44).

Bizim çalışmamız bu iddia ve hipotezle planlanıp yapılmadı, dolayısıyla bu tür istatistiksel değerlendirmeler de gerçekleştirilmedi, bunun yanında bulguları açısından bize anlamlı olabilecek bir model işaret etti. Dolayısıyla, umut vadeden bu modelimizin geçerliliğini ve kuvvetini arttırmak ve test etmek üzere, daha yüksek popülasyonlu ve ayrıntılı planlanmış, ileri istatistiksel sınamaları sağlayacak, gelecek çalışmaların planlanması faydalı olacaktır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda; CRP, Alb, PLT, yaş parametrelerinin birlikte kullanılarak yoğun bakım hastaları için mortalite riskini öngörebilme hassasiyeti ve keskinliğinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz; Yoğun bakıma yeni yatmış hastalarda

1. Yaş yüksekliği mortalite ile ilişkilidir.
2. CRP yüksekliği mortalite ile ilişkilidir.
3. Albumin düşüklüğü mortalite ile ilişkilidir.
4. Platelet düşüklüğü mortalite ile ilişkilidir.
5. Bu faktörler bir arada olduğunda mortalite yüksekliği daha da anlamlı artmaktadır.
6. CRP, Alb, PLT, yaş parametrelerinin birlikte kullanılarak bir formülasyon ile yoğun

bakıma kabul edilen hastalarda yüzde kaç olasılıkla mortalite gelişeceğini tahmin eden bir yazılım geliştirilmiştir.

ÖZET

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi tahmin edecek parametreler tedavinin gerekliliğini, yerini, hızını belirlediğinden önemlidirler. Kullanılan skorlama sistemleri karmaşık olması nedeniyle pratik kullanımları sınırlıdır. Biz çalışmamızda CRP, Alb, PLT ve yaş parametrelerinin değerlerini kullanarak mortalite riskini belirlemeyi amaçladık

T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Yoğun Bakım BD kliniğinde, 1 Ocak -31 Aralık 2013 arasında yatarak tedavi 18 yaş ve üzeri, incelenen verilerine sağlıklı olarak ulaşılabilen tüm hastalar dahil edildi. Bu özellikler dışındaki hastalar ile aynı hastaya ait mükerrer yatışlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, sağ-kalım durumları, PLT (K/uL), CRP (mg/dl) ve Alb (gr/dl) düzeyleri ortak bir veri tabanında toplandı. Veriler, sağ-kalım sonucuna etkileri açısından istatistiksel olarak incelendi.

Çalışmamızda ex grubun yaş ortalaması($69,7 \pm 15,6$). Sağ grubun **yaş** ortalaması ($65,3 \pm 17,8$) ($p=0,021$) olarak hesaplandı. Çalışmamız sonuçlarının değerlendirmesinde dikkat çeken bir bulgu da, ortalama yaş 65'ten 70'lere çıktığında hayatta kalma oranının belirgin biçimde düştüğüdür. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi yaş artışının mortalite riskini arttırdığını gösterdi (odds ratio=1,02; $p=0,027$).

Çalışmamızda Ex grubu platelet ortalaması ($199,7 \pm 133,7$ K/uL), Sağ grubu platelet ortalamasına ($272,1 \pm 137,3$ K/uL) göre belirgin olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Uygulanan ROC analizinde platelet cut-off değeri ≤ 194 K/uL alındığında %58,7 sensitivite ve %69,9 spesifite ile mortaliteyi işaret ediyordu ($AUC=0,660$; $p<0,001$). Ayrıca çok değişkenli lojistik regresyon analizi Platelet ≤ 194 K/uL değeri için mortalite riskinin odds ratio=3,32 kat arttırdığı gösterdi. Ex grubu albümin ortalaması ($2,9 \pm 0,7$ gr/dl), Sağ grubu albümin ortalamasına göre ($3,3 \pm 0,6$ gr/dl) ($p<0,001$) anlamlı düzeyde düşük bulundu. albümin cut-off değeri $\leq 2,8$ gr/dl

olarak alındığında; %44,0 sensitivite ve %81,3 spesifite ile (AUC=0,654) ($p<0,001$) hasta mortalitesine işaret etti. Ayrıca, çok değişkenli lojistik regresyon analizi de albümin düzeyi $\leq 2,8$ gr/dl için mortalite riskinin odds ratio=2,51 kat arttığını gösterdi. da Ex grubu CRP ortalamasının ($13,4\pm 11,9$ mg/dl) Sağ grubu CRP ortalamasından ($8,3\pm 9,5$ mg/dl) anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,001$). Ayrıca, CRP cut-off değeri $>3,34$ mg/dl alındığında; %76,3 sensitivite ve %47,8 spesifite ile hasta mortalitesine işaret etti AUC=0,647 ($p<0,001$).

Çalışmamızın en çarpıcı bulgusu olarak; hastaların yaş, PLT, albümin ve CRP düzeylerine bağlı olarak yoğun bakımda ölme olasılığını hesaplayan denklem, lojistik regresyon fonksiyonu yardımıyla aşağıdaki gibi bulundu;

$$\frac{1}{1 + \exp^{-(112354 + (0,01616 * \text{Yaş}) - (0,00322 * \text{Platelet}) - (0,53455 * \text{Albümin}) + (0,02357 * \text{CRP}))}}$$

Sonuç olarak; yoğun bakıma yeni yatmış hastalarda yaş yüksekliği, CRP yüksekliği, Albumin düşüklüğü, platelet düşüklüğü yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuş olup, bu parametrelerin hepsinin birarada olması durumunda mortalite riski daha da anlamlı olarak artmaktadır. Bu parametrelerinin birlikte kullanılarak bir formülasyon ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda yüzde kaç olasılıkla mortalite gelişeceğini tahmin eden bir yazılım geliştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım, skoreleme sistemleri, albümin, CRP, platelet, mortalite.

STUDY ON RELATIONSHIP BETWEEN THE FIRST DAY LEVEL OF ALBUMIN, PLATELET, CRP AND AGE OF PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT AND PATIENT SURVIVAL

SUMMARY

The parameters to predict mortality in intensive care patients are important because they determine the necessity, location and speed of treatment. Due to their complexity, the practical use of the scoring systems is limited. In our study, we aimed to determine the mortality risk by using the values of C-reactive protein (CRP), albumen (Alb), platelet (PLT) and age parameters.

All patients who were inpatient treatment in the intensive care unit of Department of Internal Medicine in Trakya University between 1 January and 31 December 2013, aged 18 yr. and whom we were able to access all the necessary data were included in the study. Recurrent hospitalizations of the same patient and patients who didn't have the characteristics given above were excluded from the study. During the study, age and gender information, survival, PLT, CRP (mg / dl) and Alb (gr / dl) levels were collected in a common database. All the data were analysed statistically in terms of their effects on survival.

The average age of the group of death in our study (69.7 ± 15.6) and the average age of the survival group was calculated as ($65,3 \pm 17,8$) ($p = 0,021$). The remarkable finding of our study is that, the significantly decrease of survival rate when the average age increased from 65 to 70. Multivariate logistic regression analysis showed that increased age increased the risk of mortality. (odds ratio=1,02; $p=0,027$).

In our study, the platelet average of the death group ($199,7 \pm 133,7$ K / uL) was significantly lower than the group of survivors ($272,1 \pm 137,3$ K / uL) ($p < 0,001$). In the ROC analysis, when platelet cut-off value is taken as ≤ 194 K / uL, death was measured with sensitivity of 58.7% and specificity of 69.9%. (AUC = 0.660; $p < 0.001$). In addition, multivariate logistic regression analysis showed that the mortality risk for Platelet ≤ 194 K / uL increased odds ratio = 3.32 times.

The average level of albumin in the death group (2.9 ± 0.7 gr / dl) was significantly lower than the group of survivors (3.3 ± 0.6 gr / dl) ($p < 0.001$). Albumin indicated patient mortality with sensitivity of 44.0% and specificity of 81.3% (AUC = 0.654) ($p < 0.001$) when the cut-off value is taken as $\leq 2,8$ gr / dl. Furthermore, multivariate logistic regression analysis showed that the mortality risk for albumin level $\leq 2,8$ gr / dl increased by odds ratio = 2,51. The median CRP level was significantly higher in the of the deceased group (13.4 ± 11.9 mg / dl) than the survivors group (8.3 ± 9.5 mg / dl) ($P < 0.001$). When CRP cut-off value is taken as $> 3,34$ mg/dl; in the study the patient mortality measured with 76.3% sensitivity and 47.8% specificity AUC = 0.647 ($p < 0.001$).

As the most striking finding of our study; The equation which was found with the help of logistic regression function and which calculates the probability of decease of patients in intensive care unit depending on their age, PLT, albumin and CRP levels can be seen below;

$$\frac{1}{1 + \exp^{-(1,12354 + (0,01616 * Age) - (0,00322 * Platelet) - (0,53453 * Albumin) + (0,02357 * CRP))}}$$

As a result; The elevated age, CRP elevation, low albumin, and low platelet levels were associated with high mortality risk for patient who newly admitted to intensive care unit. If all of these parameters are combined, the risk of mortality even increases significantly. A software has been developed with a formulation that uses these parameters to estimate the mortality rate of patients admitted to intensive care.

Key Words: Intensive care, scoring systems, albumen, C-reactive protein, platelet, mortality.

KAYNAKLAR

1. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/ albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. PLoS One 2013;8(3):e59321.1.
2. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K. Platelet-neutrophil-interactions: linking hemostasis and inflammation. Blood Rev 2007;21(2):99-111.2. Zimmerman JE,
3. Vincent JL. Critical care – where have we been and where are we going? Crit Care 2013;17(1):2.
4. Kramer AA, Knaus W. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. Crit 2013;17(2):81.
5. Society of Critical Care Medicine. Criticaql Care Statistics. http://www.sccm.org/Commun_cat_ons/Pages/Cr_t_calCareStats.aspx
6. Capuzzo M, Volta CA, Tassinati T, Mureno RP, Valentin A, Guidet B, et al. Hospital mortality of adults admitted to Intensive Care Units in hospitals with and without Intermediate Care Units: a multicentre European cohort study. Critical Care 2014;18(5):551.
7. Kelly FE, Fong K, Hirsch N and Nolan JP. Intensive care medicine is 60 years old: the history and future of the intensive care unit. Clin Med 2014;14(4):376–9.
8. Çelikel T. Dünyada ve Türkiye’de yoğun bakım uzmanlığı. Yoğun Bakım Dergisi 2001;1(1):5-9.
9. Özdemir L. Yoğun bakım ünitelerinde skorlama sistemlerinin kullanımı. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fak Derg 2014; 91–100.
10. Mohan A, Shrestha P, Guleria R, Pandey RM and Wig N. Development of a mortality prediction formula due to sepsis/severe sepsis in a medical intensive care unit. Lung India 2015;32(4):313–9.

11. Knaus VA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
12. Minne L, Abu-Hanna A and Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008;12(6):161.
13. Kılıç YA. Yoğun bakım skorlama sistemleri: neden, nasıl, biz neredeyiz? *Yoğun Bakım Derg* 2002;2(1):26-31.
14. Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology* 2005;10(1):129-31.
15. Levi M, Poll T, Schultz M. New insights into pathways that determine the link between infection and thrombosis. *Neth J Med* 2012;70(3):114-20.
16. Warkentin TE, Aird WC and Rand JH. Platelet-Endothelial Interactions: Sepsis, HIT, and Antiphospholipid Syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;497-519.
17. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Afessa B. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care* 2013;1(1):9.
18. Lakshman R, Purushothaman S, Balakrishnan S and Nair S. Thrombocytopenia in Septic Patients - An Observational Cohort Study in Medical Intensive Care Unit. *Austin Crit Care J* 2016;3(1):1-7.
19. Neame PB, Kelton JG, Walker IR, Stewart IO, Nossel HL, Hirsh J. Thrombocytopenia in septicemia: the role of disseminated intravascular coagulation. *Blood* 1980;56(1):88-92.
20. Antier N, Quenot JP, Doise JM, Noel R, Demaistre E, Devilliers H. Mechanisms and etiologies of thrombocytopenia in the intensive care unit: impact of extensive investigations. *Ann Intensive Care* 2014;2(4):24.
21. Aird WC. The hematologic system as marker of organ dysfunction in sepsis. *Mayo Clin Proc* 2003;78(7):869-81.
22. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, Selimoglu SH, Abakay O, Demir M et al. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J* 2015;9(4):403-8.
23. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG. Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 2002;30(8):1765-71.
24. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30(4):753-6.
25. Peters T, Jr. Historical Perspective. In: Peters T, Jr. (Ed.). *All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications*. Academic Press; 1995:1-8.

26. Peters T, Jr. The Albumin Molecule- Its Structure and Chemical Properties. In: Peters T, Jr. (Ed.). All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Academic Press; 1995:9-75.
27. Peters T, Jr. Clinical Aspects- Albumin in Medicine. In: Peters T, Jr. (Ed.). All About Albumin: Biochemistry, Genetics, and Medical Applications. Academic Press; 1995:251-84.
28. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38(2-3):189-97.
29. Labarère J, Renaud B, Fine MJ. How to derive and validate clinical prediction models for use in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 2014;40(4):513-27.
30. Rocker G, Cook D, Sjøkvist P, Weaver B, Finfer S, McDonald E, et al. Clinician predictions of intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2004;32(5):1149-54.
31. Gilani MT, Razavi M, Azad AM. A comparison of simplified acute physiology score II, acute physiology and chronic health evaluation II and acute physiology and chronic health evaluation III scoring system in predicting mortality and length of stay at surgical intensive care unit. *Niger Med J* 2014;55(2):144-7.
32. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270(24):2957-63.
33. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638-52.
34. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The logistic organ dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU scoring group. *JAMA* 1996;276(10):802-10.
35. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000;28(6):1871-6.
36. Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochem Med* 2016;26(2):178-93.
37. Kutlucan L, Kutlucan A, Basaran B, Dağlı M, Baştürk A, Kozanhan B, et al. The predictive effect of initial complete blood count of intensive care unit patients on mortality, length of hospitalization, and nosocomial infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(8):1467-73.
38. Quispe E Á, Li XM, Yi H. Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6, IL-10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. *Cytokine* 2016;81:94-100.

39. Pan SW, Kao HK, Yu WK, Lien TC, Chen YW, Wang JH, et al. Synergistic impact of low serum albumin on intensive care unit admission and high blood ureanitrogen during intensive care unit stay on post-intensive care unit mortality in critically ill elderly patients requiring mechanical ventilation. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13(1):107-15.
40. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/ albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One* 2013;8(3):e59321.
41. Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG, Battaini LC, Pinaffi JV, Setogute YC, et al. Failure to reduce C-reactive protein levels more than 25% in the last 24 hours before intensive care unit discharge predicts higher in-hospital mortality: a cohort study. *J Crit Care* 2012;27(5):9-15.
42. Saad S, Zied AA, Shemally AE, Ismail S. Clinical value of two scoring systems, C-reactive protein and lactate clearance in patients with severe sepsis at the emergency department. *Int J Surg Med* 2016;2(4):208-13.
43. Mahrous AA, Hassanien AA, Atta MS. Predictive value of C-reactive protein in critically ill patients who develop acute lung injury. *Egyptian J Chest Dis Tuberculosis* 2015;64(1):225-36.
44. Minne L, Ludikhuize J, de Jonge E, de Rooij S, Abu-Hanna A. Prognostic models for predicting mortality in elderly ICU patients: a systematic review. *Intensive Care Med* 2011;37(8):1258-68.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/13				
	PROTOKOL ADI	Yoğun Bakım Hastalarında; Yatış Günü Platelet, Crp ve Albümin Düzeyleri ile Sağkalım İlişkisinin Araştırılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Volkan İNAL				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02/03	Tarih: 18.01.2017				
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Volkan İNAL'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. NİLGÜN TABAKOĞLU'nun tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Rügül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Ahmet Muzaffer ESKİOCAK
Dekan

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.