

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR

**DAHİLİ YOĞUN BAKIM HASTALARINDA
ÇEVRESEL KANDA ERİTROBLAST GÖRÜLMESİNİN
YAŞAM SÜRESİNE ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Çiğdem KAPLAN

EDİRNE-2011

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmam sırasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren tez danıőman hocam Hematoloji Bilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'e, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. Gülbin ÜNSAL'a, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, yoğun emeği ve yardımlarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Baőkanı Doç. Dr. Necdet SÜT'e teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HEMATOPOEZ	3
ERİTROPOEZ.....	7
YENİDOĞANDA ERİTROBLASTEMİ.....	10
ERİTROBLASTEMİ İLE İLİŞKİLİ MEKANİZMALAR.....	10
ERİTROBLASTEMİNİN GÖRÜLDÜĞÜ DURUMLAR.....	15
ERİTROBLAST SAYIM YÖNTEMLERİ	18
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	25
TARTIŞMA	41
SONUÇLAR	50
ÖZET	53
SUMMARY	55
KAYNAKLAR	57
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AIDS:	Acquired İmmune Deficiency Syndrome
ALT:	Alanin transaminaz
APACHE:	The Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS:	Akut Respiratuar Distress Sendromu
BFU-E:	Burst-Forming-Unit Erythrocyte
CFU-E:	Colony-Forming-Unit Erythrocyte
CFU-GEMM:	Colony-forming-unit-granulocyte, erythrocyte, macrophage and megakaryocyte
Cr:	Kreatinin
CRP:	C-reaktif protein
DYB:	Dahili Yoğun Bakım
EB:	Eritroblast
EDTA:	Etilendiamintetraasetik asit
Epo:	Eritropoetin
G-CSF:	Granulocyte colony-stimulating factor
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GM-CSF:	Granulocyte monocyte colony-stimulating factor
Hb:	Hemoglobin
HBF:	Hematopoetik büyüme faktörleri
IL-1:	İnterleukin-1
IL-11:	İnterleukin-11

IL-12:	İnterleukin-12
IL-3:	İnterleukin-3
IL-4:	İnterleukin-4
IL-5:	İnterleukin-5
IL-6:	İnterleukin-6
iv:	intravenöz
M-CSF:	Macrophage colony-stimulating factor
MIP-1:	Makrophage İnflamatory Peptid 1
MPM:	The Mortality Probability Model
PaO₂:	Arterial Oxygen Partial Pressure
Plt:	Platelet (Trombosit)
SaO₂:	Arteryal oksijen saturasyonu
SAPS:	The Simplified Acute Physiology Score
SCF:	Stem cell factor
SOFA:	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TGF-β:	Transforming Growth Factor- β
TNF-α:	Tumor Necrosis Factor- α
Tpo:	Trombopoetin
WBC:	White Blood Cell (Lökosit)

GİRİŞ VE AMAÇ

Homeostatik dengenin bozulması ile oluşan organ yetersizliklerini erken tanıyabilmek son derecede önemlidir. Hastaların yaşam sürelerinin öngörülebilmesi için klinik ve laboratuvar verilerinin iyi bir şekilde değerlendirilebilmesi gereklidir. Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta grubu, homeostatik dengenin bozulduğu ve yaşamın büyük risk altında olduğu hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastaların iyi değerlendirilebilmesi için rutin genel sağlık skora yöntemleri yanında, pratik ve ekonomik diğer laboratuvar yöntemleri de araştırılmaktadır. Organ yetersizliklerine, inflamasyona ve diğer değişik uyaranlara hızlıca yanıt veren organların başında kemik iliği gelmektedir. Bu nedenle kemik iliği erken uyarı mekanizması ile bazı değişimler göstermekte ve bu değişimlerin yansıması çevresel kanda görülebilmektedir. Normalde kemik iliğinde var olan ama çevresel kana çıkmayan bazı hücreler, yukarıda belirtilen değişik uyaranların etkisi ile çevresel kana çıkabilmektedir. Bu hücrelerin çevresel kanda görülmesinin altta yatan hastalığın şiddeti ve hastanın yaşam süresine olan etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmeye çalışılmıştır.

Eritroblast (EB), eritrositin öncül hücresi olup, çekirdekli eritrosit olarak tanımlanır. Eritroblastemi, dolaşımda çekirdekli eritrositlerin bulunmasıdır (1). Normal şartlarda sağlıklı erişkinlerin kanında EB bulunmamakta, sadece fötüs ve yenidoğanın kanında bulunmaktadır (2).

Erişkinlerde lösemi, miyeloproliferatif hastalıklar, miyeloskleroz, ekstremitaller hematopoez ve hemolitik anemi gibi kan hastalıklarında, çevresel kanda EB görülebilmektedir. Kan hastalıklarının dışında ciddi enfeksiyon, hipoksi, akut ağır kanama gibi kemik iliği stresi oluşturan durumlarda da erişkin kanında EB görülebilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre yoğun bakım hastalarının, altta yatan hastalıklarından

bağımsız olarak, çevresel kanlarında EB görülmesi kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmektedir (2-4).

Çevresel kanda EB varlığının diğer laboratuvar göstergeleri ile ilişkisi de incelenmiştir. Eritroblast yüksekliği, kreatinin ve lökosit artışı ve protrombin zamanında kısalma ile ilişkili bulunmuştur (4). Yaptığımız çalışmada homeostazisin bozulmasının en önemli göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) ile EB sayımları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Homeostatik denge bozukluğunun organizmada yol açtığı olumsuzlukların başında hipoksi gelmektedir. Hipoksik olgularda, olayın şiddetine göre kemik iliği bir yanıt oluşturmakta ve buna bağlı olarak çevresel kanda EB görülebilmektedir. Literatürde erişkin hastalarda hipoksi ile EB'nin çevresel kanda görülmesini araştıran az sayıda bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışma dahili yoğun bakım (DYB) hastalarında hipoksi ile çevresel kanda EB ilişkisini inceleyen ilk çalışma olmaktadır.

Klasik olarak EB sayımı, mikroskopik olarak çevresel kan yaymasında manuel yöntemle yapılır. Son yıllarda otomatik kan sayım cihazları ile çevresel kandaki EB daha kolay olarak değerlendirilebilmektedir. Bu çalışmada her olguda her iki sayım yöntemi de kullanılmıştır.

Çalışmamızda DYB hastalarında kanda EB saptanması ve EB sayısı ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişkinin incelenmesi, çevresel kanda EB sayımı konusunda klasik mikroskopik sayım yöntemi ve otomatik cihaz ile sayımın karşılaştırılması ve EB sayısı ile CRP düzeyinin karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla aşağıda verilen başlıklar gözden geçirilmiştir.

1. Dahili yoğun bakım olgularında en az bir kez EB saptanan hasta sayısı ve kaçınıcı gün saptandığı
2. Ölen olgularda EB saptanma oranı ve EB saptanan olguların ölüm oranı
3. Olguların esas hastalık grupları ile EB oranı arasındaki olası ilişki
4. Hastaların DYB ünitesinde yatış süreleri ile EB varlığı arasındaki ilişki
5. Eritroblast sayımı ile diğer bazı rutin laboratuvar parametrelerinin ilişkisi
6. Özellikle EB sayımının CRP ve hipoksi ile ilişkisi
7. Eritroblast ile dirençli hipertansiyon ve dirençli hiperglisemi ilişkisi saptanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Kemik iliğinde eritroid serinin gelişimi morfolojik olarak tanınabilen en genç hücreden olgun hücreye doğru proeritroblast, bazofil eritroblast, polikromatofil eritroblast, ortokromatofil eritroblast, retikülosit ve eritrosit şeklinde sıralanmaktadır (5). Eritroblast, kırmızı çekirdekli kan hücre öncülü hücreye verilen isimdir. Eritroblastemi, dolaşımda çekirdekli eritrositlerin bulunması olarak tanımlanmaktadır (1).

HEMATOPOEZ

Hematopoez, kan hücrelerinin üretimi anlamına gelir ve gebeliğin 3. haftasında fetal sarı kesede (yolk sack) başlar. Çekirdekli kan hücrelerinin küçük kümeleri sarı kesenin mezenkimal ve endodermal yaprakları arasında bulunmaktadır. Bu kırmızı kan hücreleri (hematositoblastlar) öncül megaloblastik eritropoezin ürünüdürler ve gebelik süresi ilerledikçe nihai normoblastik eritropoez oluşur ve morfolojik olarak eritrositlere farklılaşırlar.

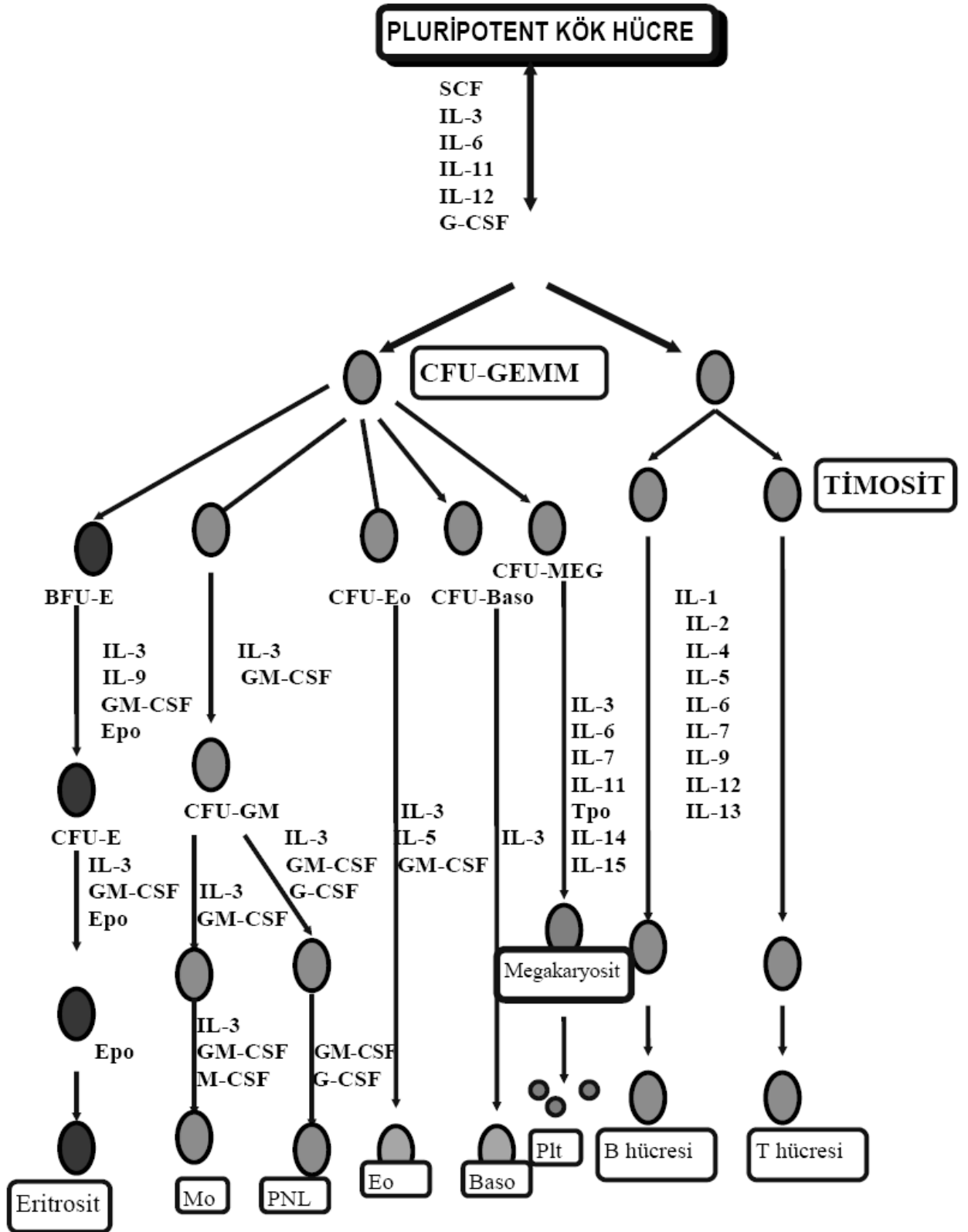
Gebeliğin 12. haftasında karaciğer ve dalak hematopoezde etkin rol oynamaya başlar. Otuzuncu gebelik haftasından sonra ise, kan elemanlarının üretiminde kemik iliği asıl rolü üstlenmektedir (6).

Altı ile 8. gebelik haftasında, karaciğer eritrosit üretiminde başlıca bölge olarak sarı kesenin yerini alır. Karaciğerdeki eritrosit üretimi gebeliğin 3 aylık ikinci zaman diliminde azalmaya başlar. Bu sırada kemik iliğinde eritropoez artışı olur. Kemik iliğinde eritroblastlar, ilk olarak 8 ile 9. gebelik haftasında görülebilir. Üçüncü 3 aylık zaman diliminin sonunda eritropoezin tamamına yakını kemik iliğinde gerçekleşir (7). Kemik iliği doğum sonrası yaşam boyunca hematopoezin başlıca anatomik bölgesi olarak kalır.

Hematopoetik kök hücreler, kendi kendini yenileme yeteneği olan aşırı çoğalma ve farklılaşma kapasitesi ile tanımlanan hücrelerdir. Hızlı gelişim gösterme ve karmaşık psödopodlu formlar oluşturma yeteneğine sahiptir ve mobiliteleri yüksektir (8). Multipotent hücrelerden sonra gelen ara kök hücreler, progenitör hücrelerdir. Bir veya birden fazla diziyi oluşturabilme yetenekleri vardır, ancak kendilerini yenileyebilme yeteneklerini farklılaşma sırasında giderek kaybetmektedirler (9).

Nötrofil, eritrosit, makrofaj ve megakaryositleri içeren klonları geliştiren multipotent kök hücrelere colony-forming-unit-granulocyte, erythrocyte, macrophage and megakaryocyte (CFU-GEMM) adı verilir. Bu koloniler bazen eozinofil ve mast hücreleri içerirler. Bunlar gerçek pluripotent kök hücreden, daha sınırlı kendini yenileme özellikleri ve bir seriye farklılaşma görevleri ile ayrılırlar. CFU-GEMM'den nesilleri oluşturma görevi almış unipotent kök hücreler; colony-forming-unit-erythrocyte (CFU-E), colony-forming-unit-granulocyte monocyte (CFU-GM), colony-forming-unit-eosinophil (CFU-Eo), colony-forming-unit-basophil (CFU-Baso) ve colony-forming-unit-megakaryocyte (CFU-Meg) dir (Şekil 1).

Pluripotent, multipotent ve unipotent kök hücrelerde farklılaşma ve kendi kendini yenileme mekanizmasının rastgele olduğu düşünülmesine rağmen, hematopoetik hücrelerde oluşan nesillerin yaşamını devam ettirmesi ve çoğalmasının, hematopoetik büyüme faktörleri (HBF) ile düzenlendiği görülmektedir. Pek çok tanımlanmış HBF ve sitokin bulunmaktadır. Hematopoetik büyüme faktörleri, hematopoetik progenitör hücreleri stimule eden, onları proliferasyona ve maturasyona sevk eden, heterojen bir sitokin grubudur. Eritropoetin (Epo) ve trombopoetin (Tpo) haricinde genellikle kemik iliğinin lokal ortamında sentezlenip, etki göstermektedirler (9). Hematopoetik kök ve progenitör hücre popülasyonları ve bunlardan gelişecek hücre grupları, bu hücrelerin sitokin yanıtılılığı büyük ölçüde sitokin reseptör fenotipi tarafından belirlenmektedir. Sitokinler yenilenme, çoğalma, yaşam süresi ve farklılaşma üzerinde etkili olmakta; bu etkileri inhibitör veya stimulatör yönde olabilmektedir. Sitokinler ayrıca erken kök hücrelerin (göç ve hücre adezyonu gibi) intrensik fonksiyonlarını da desteklemektedir (9).



Mo: Monosit, **PNL:** Polimorfonükleer lökosit, **Eo:** Eozinofil, **Baso:** Bazofil, **Plt:** Trombosit

Şekil 1. Hematopoez (7)

Hematopoetik büyüme faktörlerinden her biri kültür ortamına eklendiğinde ya uyarıcı yada baskılayıcı etkileri görülmesine rağmen, çoğu diğer büyüme faktörleri ile birlikte daha karmaşık işlevler göstermektedir. Pek çok faktörün hematopoetik sistem dışında diğer sistemlerde de önemli işlevleri vardır.

Kemik iliğinin hematopoetik çevresini oluşturan hücresel elemanlar; bağ dokusu hücreleri (yağ hücreleri, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar) ve yardımcı hücreler (T lenfosit ve monositler)'dir. Bağ dokusunun başlıca hücreleri fibroblastlardır. Bu hücreler venöz sinüslerin etrafında bulunurlar ve endotelin luminal yüzeyinin etrafında bir kabuk oluştururlar. Diğer fibroblastlar, ilik kordonlarında yerleşmişlerdir ve iliğin çeşitli bölümlerinde bulunan, olgunlaşmış hematopoetik hücrelerle yakın ilişki kuran, ince uzantılar oluşturmuşlardır. Bağ dokusunun fibroblastlardan sonraki başlıca elemanlarını makrofajlar oluşturur. Bu hücreler presinüzoidal alanda eritroblastoid adacıkların içinde, merkezde yer alırlar ve olgun hematopoetik hücrelerle yakından ilişkilidirler. Eritroid adacıkların ortasında yer aldıkları için hücreler arası iletişimi direkt olarak sağlayan ve eritroid olgunlaşma için gerekli HBF üreten yardımcı hücre görevi gördüklerine inanılmaktadır. Hematopoetik hücrelerin arasına yayılmış olan diğer makrofajlar öncü hücrelerin olgunlaşmasını destekleyen HBF'yi düzenlerler. Presinüzoidal yerleşimli makrofajların görevi ise, dolaşımdaki yaşlanmış hücreleri uzaklaştırmaktır. Yağ ve endotel hücreleri de bağ dokusunun önemli bileşenidirler. Yağ hücreleri kemik iliğinin büyük bir kısmını doldurur ve muhtemelen HBF üretme yetenekleri vardır (7).

Hematopoetik mikroçevre kök hücrelerin yerleşip çoğalmasında aktif rol oynamaktadır. Hematopoetik büyüme faktörlerinin, ilkel kök hücreleri üzerinde düzenleyici etkileri bulunmamaktadır. Bu ilkel kök hücrelerin kemik iliğindeki mikroçevreden (stroma hücreleri) etkilendikleri sanılmaktadır. Hematopoetik mikroçevrenin, hematopoezin pozitif ve negatif düzenleyiciliğini yaptığı, büyüme faktörlerini stabilize ettiği düşünülmektedir (9).

Bağ dokusu hücreleri pek çok farklı mekanizmayla hematopoezi düzenlemektedir. Bu hücreler direkt olarak hücre-hücre ilişkisini sağlayabilmekte, ekstrasellüler matriksi oluşturmada ve büyüme faktörlerini üretebilmektedir. Yapılan in vitro ve in vivo çalışmaların çoğu öncü kök hücrelerin klonal genişlemesinin başlaması için bağ dokusu hücreleri ile ilişkide olmalarının gerekli olduğunu ortaya koymuştur. Mikroçevre kolajen, fibronektin, laminin ve proteoglikandan oluşan ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır. Ekstrasellüler matriks molekülleri, iliğin özel yapısını oluşturmakla birlikte aktif olarak hematopoeze katılmakta ve HBF'yi oluşturmaktadır (7).

Primitif hematopoetik pluripotent kök hücrelerin hareketsiz durumda kalması için bazı HBF'ler gereklidir. Buna karşılık, diğer bazı HBF'ler de farklılaşma yoluna girmiş kök hücrelerin çoğalmasını uyarmaktadırlar. İnterleukin-1 (İL-1) ve İnterleukin-3 (İL-3) birlikte fare hematopoetik kök hücrelerin çoğalmasını destekleyici etki gösterirler. İnterleukin-11 (İL-11), interleukin-12 (İL-12), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ve stem cell factor (SCF) hareketsiz kök hücrelerin koloni oluşturmada sinerjistik etki göstermektedir. Stem cell factor, siklusu kontrol etmede rol alan faktörler arasında en önemlisidir. Bu faktör, hematopoezin orta kısmında rol alan İL-3 ve granulocyte monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) ile sinerjik etkiye sahiptir. İnterleukin-6 (İL-6), İL-11, İL-12, G-CSF ve SCF birlikte pek çok nesil kolonisinin oluşumunu sağlamaktadır (7).

Diziye özgü olmayan ve hematopoezin orta kısmında rol alan faktörler İL-3, interleukin-4 (İL-4) ve GM-CSF'dir. Bu faktörler multipotent kök hücrelerin çoğalmasını desteklemektedir. Etkili olabilmeleri için, hematopoetik hücrelerin hareketsiz durumdan çıkması gerekmektedir.

Diziye özgü faktörler, farklılaşmış unipotent kök hücrelerin olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlarlar. Bu grubun üyeleri arasında Epo, G-CSF, interleukin-5 (İL-5), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) ve Tpo yer almaktadır.

Pek çok sitokinin hematopoezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Bunlar arasında interferonlar, makrophage inflammatory peptid-1 (MIP-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α) ve transforming growth factor- β (TGF- β) sayılabilir. Interferonlar ve TNF- α hematopoezi diziye özgül olmadan inhibe ederler. TGF- β ise hematopoezin erken döneminde etkili büyüme faktörleri ile etkileşerek primitif pluripotent kök hücrelerin çoğalmasını inhibe etmektedir (7).

ERİTROPOEZ

Kemik iliğinde bulunan pluripotent kök hücreler, tüm kan hücrelerini geliştirebilme özelliğindedirler. Bu hücreler, kişinin yaşamı boyunca kan hücresi üretir, fakat sayıları yaşla azalmaktadır. Kök hücreler unipotent kök hücrelere dönüşerek eritrosit, lökosit veya trombosit gibi diziye özgü hücrelerin gelişimini sağlarlar. Bu hücrelere yönlendirilmiş "committed" hücreler denir.

Unipotent kök hücrenin eritrosite dönüşümüne kadar geçen evreler, farklı blastik aşamaların oluşumu ile açıklanmaktadır. İlikte kök hücre ile eritrositler arasındaki farklı isimlerle adlandırılan tüm hücre dizi kümesine "eritron" adı verilir. İnsanlarda en ilkel, tek bir seriye şartlanmış eritroid progenitör, burst-forming-unit erythrocyte (BFU-E)'dir. BFU-E,

Epo ve İL-3 veya GM-CSF kombinasyonuna in vitro bir yanıt olarak CFU-E oluşturmak için bir kaç kere bölünür. Daha sonra onlardan her biri daha olgun eritroblastlar ve hatta retikülosit oluşturmaya devam eden büyük bir proeritroblast kolonisi oluşturur. Tüm süreç in vitro olarak iki haftadan daha uzun bir süreyi gerektirmektedir (7).

BFU-E'nin normalde in vivo olarak şiddetli anemi durumları hariç eritroblast oluşturmadığına inanılır. Bunun yerine in vivo olarak bölünen tek CFU-E'ye dönüşür. Düşük Epo konsantrasyonları altında tek ve göreceli olarak küçük EB kolonileri oluşturur. Bu süreç ise in vitro olarak yaklaşık bir haftadır (7).

Proeritroblast Kolonisindeki Hücrelerin Morfolojik Özellikleri

Proeritroblast: Proeritroblastlar, eritroid dizinin tanınabilen en genç hücreleridir. Bunlar bölünme, çekirdek yoğunlaşması, nukleusun hücre dışına atılması ve hemoglobin birikmesini kapsayan değişik evrelerden geçerek olgunlaşırlar. Ortalama olarak her bir eritroblast yaklaşık 8 retikülosit oluşturur. Sitoplazması bazofilik olup, çekirdek ince kromatin ağına sahiptir. Çekirdekte bir veya birden fazla çekirdekçik vardır. Elektron mikroskopu ile incelendiğinde, sitoplazmada poliribozom, bol miktarda mitokondri, endoplazmik retikulum ve ferritin moleküllerinin bulunduğu gözlenir.

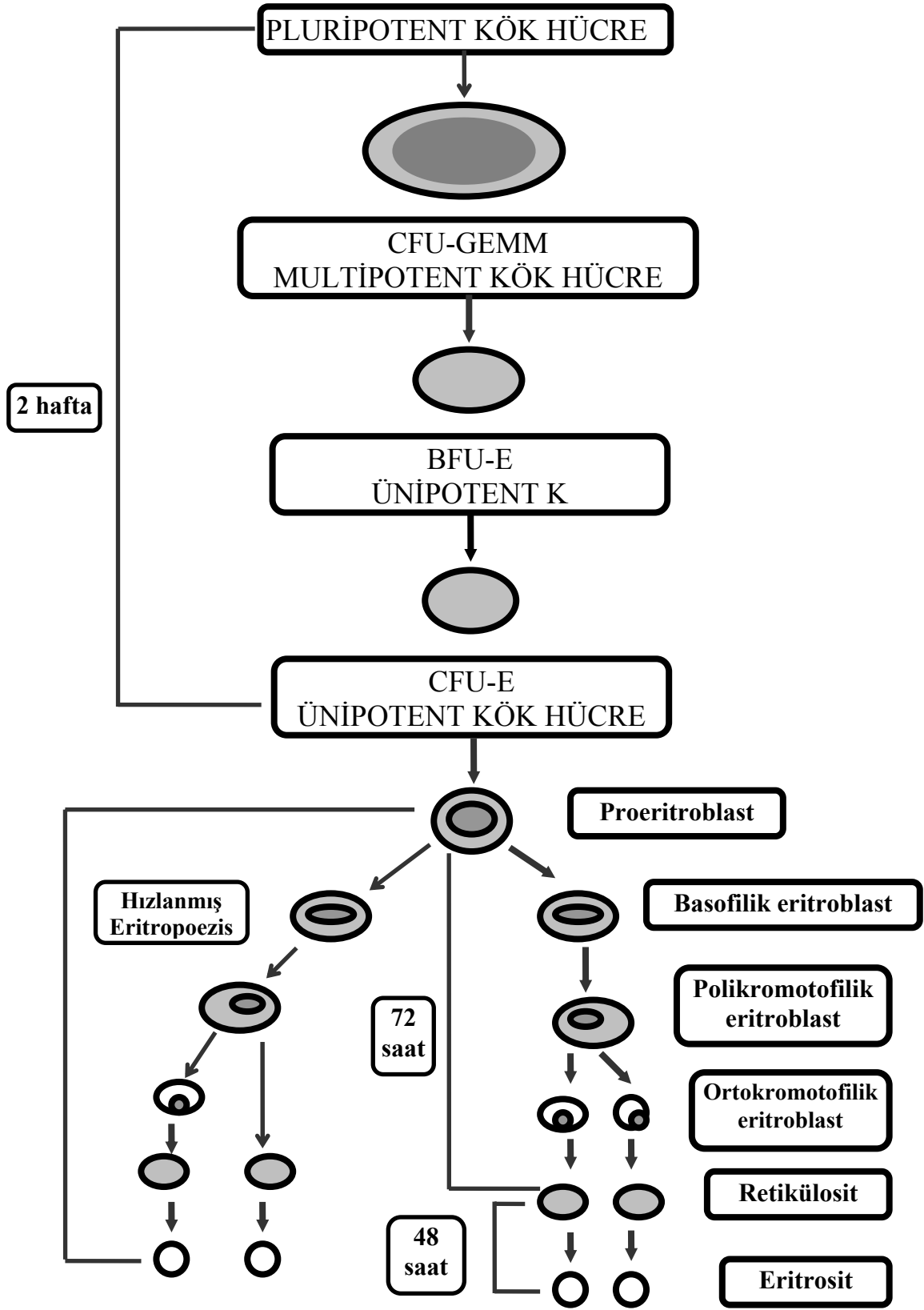
Bazofilik eritroblast: Sitoplazma bazofilik olup, çekirdekte kromatin ağı yoğunlaşmış, kabalaşmıştır. Çekirdekçik kaybolmuştur.

Polikromatofilik eritroblast: Kromatin kümeler halinde toplanmıştır. Hemoglobin oluşumu bu safhada başlar. Hemoglobin içeriği yükseldikçe mitokondri sayısı azalır.

Ortokromatofilik eritroblast (Çekirdekli eritrosit-Nucleated red blood cells – NRBC): Nükleus küçük ve koyu olup piknotik dejenerasyon başlamıştır. Çekirdeğe oranla daha geniş olan sitoplazma hemoglobin içeriği nedeni ile pembe boyanır. Ortokromatofilik eritroblast çekirdeğini kaybeder ve retikülosit haline dönüşür.

Retikülosit: Retikülositlerde mitokondriler hücre çevresinde gruplanır. Ribozom, mitokondri ve golgi gibi organeller bir iki gün içinde kaybolur. Dejenere organellerin sindiriminden sonra, eritrositler meydana gelir (Şekil 2).

Pluripotent kök hücreden olgun eritrosit üretimi pek çok HBF tarafından yönlendirilir. Eritropoetik büyüme faktörleri karaciğer makrofajları ve kemik iliği stroma hücreleri gibi yardımcı hücrelerden üretilir ve kırmızı kan hücre üretiminin çeşitli evrelerinde olgunlaşma, büyüme ve farklılaşmayı uyarırlar. Tüm büyüme faktörleri kan yapımını kolaylaştırmasına rağmen, en önemli görev Epo'nundur.



Şekil 2. Eritropoezis (7)

YENİDOĞANDA ERİTROBLASTEMİ

Normal şartlarda EB sadece fetus ve yenidoğan kanında bulunur (10,11). Hayatın 8. gününde $0.03-1.1 \times 10^9/L$ düzeyinde EB fetus kanında bulunmaktadır. Sağlıklı bir kord kanındaki EB düzeyi $0.03-4.8 \times 10^9/L$ aralığındadır. Normalde bir kemik iliği hücresi olan EB'nin, yenidoğanlarda çevresel kanda görülmesi prematür doğum ya da fetal hipoksiye bağlıdır (7,10). Bir istisna olarak, yenidoğan bebeklerde ilk hafta süresince kanda çok sayıda EB bulunması normaldir. Bu durum prematürite, anemi veya obstetrik komplikasyon sonucunda antenatal hipoksinin şiddetlenmesi ile normal denilebilecek düzeydeki EB sayısının artması ile ilişkilidir (1). Muhtemelen normal yenidoğanlarda eritroblastemi, kemik iliğindeki hücreleri dolaşım dışında tutan mekanizmanın olgunlaşmasındaki eksiklikten (1) veya hiposplenizmden (10) kaynaklanmaktadır. Yenidoğan dönemi sonrasında çevresel kanda EB varlığı patolojiktir (1,3,4,10). Sağlıklı erişkin kanında EB bulunmamaktadır (1-4,10)

ERİTROBLASTEMİ İLE İLİŞKİLİ MEKANİZMALAR

Kemik iliği, farklı etmenlerin önemli değişikliklere yol açabildiği bir yapıdır. Normal olgun kemik iliği hücreleri şekil değiştirebilir yapıdadırlar ve bu nedenle çevresel kana endotelyumdaki küçük porları kullanarak geçebilirler. Bununla birlikte EB'ler ve olgun olmayan hücreler daha az şekil değiştirebilme özelliğine sahiptirler ve nadiren dolaşıma çıkarlar. Öncül hücrelerin çevresel kanda bulunması kemik iliği bariyerinin bozulduğu ya da ekstramedüller hematopoezin aktive olduğu anlamına gelir (10).

İnsanlarda normal kan hücre üretimi, kemik iliği (hemopoetik kompartman) dışı ekstramedüller alanlarda da ortaya çıkmakta, oluşan öncül hücreler vücudun ihtiyacına göre dolaşımında olgun hücrelere dönüşmektedir. Hemopoetik kısımdan dolaşıma olgun hücre hareketini kontrol eden faktörler yeteri kadar anlaşılammıştır. Eritrositler bu harekete, kendi ameboid hareketleriyle ortak olmaktadır. Kemik iliğinde intramedüller basınçtaki ufak değişiklikler ve hücresel çoğalma buna etken olabilmektedir. Hemopoetik dokunun sabit hacimli genişlemeyen kemik kavitesine yerleşmiş olduğu göz önünde bulundurulduğunda, her gelişen yeni hücre, sabit hacimi sürdürmek için kemik iliğinden ayrılmak zorundadır. Böylelikle, hemopoetik kısımdaki hücre çoğalmasının yoğunluğu ile kemik iliği kavitesinden çevresel kana hücre transferi gerçekleşebilmektedir (1).

Kemik iliği sinüs endotel hücreleri ince olmakla birlikte, bazal lamina da kesintilidir. Kemik iliği sinüslerinin endotelyumu, aktif potansiyel açıklıklar (por) içermektedir. Hücreler bu açıklıklardan geçerek hemopoetik kısımdan çevresel dolaşıma ilerlemektedir. Kırmızı çekirdekli hücrelerin akışkan sitoplazması porlardan geçişi kolaylaştırır, fakat rijid çekirdeği

porlarından geçişi zorlaştırır. Ancak çekirdeklerini kaybettiklerinde kana geçerler (1). Kemik iliği sinüs endotel hücreleri, kemik iliğinden perifere hücre geçişinin düzenlenmesinde özelleşmişlerdir. Normalde bir kırmızı hücre çekirdekli iken dolaşıma geçmeye başlarsa, sinüs endotelyum hücreleri geçişi engellemektedir. Perisite benzer ağsı sinüs endotel hücrelerinin hematopoetik hücrelerin geçişinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (12). Sinüs endotelyumunun etrafındaki makrofajlarla birlikte, dolaşıma hücre akışını kontrol ettiğini gösteren kanıtlar vardır. Sinüs endotelyumunun çevresindeki makrofajların sitoplazmasındaki çıkıntılar aracılığı ile, total veya kısmi porların üzerini kapatma özelliği vardır. Üzeri kapatılan por miktarı, hücre trafiğinin yoğunluğuna göre değişmekte ve geçen hücreler için çeşitli bölgelerin elenmesini sağlamaktadır. Böylelikle, hematopoetik kısımdan dolaşıma hücre geçişinde ‘sinüs elemesi’ gerçekleşmektedir. Sonuçta kırmızı çekirdekli hücreler nadiren dolaşıma geçebilmektedir. Hücrelerin rijiditesinden dolayı, bazı hücreler dalak sirkülasyonunda yakalanmakta, dalak tarafından ya çekirdeksiz hale getirilmekte veya imha edilmektedir (1).

Anemi ve Kompansatuvar Eritropoez

Tüm ciddi anemi tiplerinde (hemolitik, besinsel ya da kan kaybı nedeniyle) hipoksik eritropoetin ile indüklenmiş kompansatuvar eritropoez nedeniyle EB ortaya çıkmaktadır (13). Anemik kanın azalmış oksijen taşıma kapasitesi dokunun kırmızı çekirdekli hücre üretimi açısından ana uyarıcısı olan hipoksiye uğramasına neden olur. Hipoksi ortaya çıktığında, böbrekler Epo üretirler ve bu üretilen eritropoetin aşırı artması halinde yoğun bir kemik iliği aktivasyonu meydana gelir (10). Sonuçta hemopoetik hücre üretim hızı sinüs engelleme kapasitesini aşar. Kemik kavitinin sınırlı oluşundan dolayı EB’ler çevresel kana geçer (1).

Öte yandan akut eritrosit gereksinimi artışında, sinüs engellemesi ortadan kalkmakta ve anlamlı eritroid hiperplazi gelişiminden önce bazı EB’ler dolaşıma karışmaktadır. Bu durum hipotansiyon ve hipovoleminin eşlik ettiği kan kaybı durumlarında eritroblastemi görülmesinin mekanizmasıdır (1).

Kemik iliğinde eritropoezin efektif veya inefektif olacağı ise altta yatan anemi sebebine bağlı olan bir durumdur. Efektif eritropoez ile birlikte, ortaya çıkan artmış kompansatuvar aktivite çevresel kanda belirgin retikülositoz, polikromazi, immatür granüositler ve bazen de EB’lerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu hücrelerin hangisinin hangi durumlarda ortaya çıkacağı ise aneminin şiddetine ve kemik iliğinin gösterdiği yanıtla göre değişkenlik göstermektedir. Kemik iliği yanıtının abartılı olması halinde çevresel kanda

çok sayıda retikülosit ile birlikte EB'ler görülmektedir. Eritropoezin ineffektif olması halinde EB'ler, retikülositozis olmaksızın prematür bir biçimde çevresel kana salınabilir (10).

Hiposplenizm veya Aspleni

Hiposplenizm retiküloendotelyal sistemin gelişimsel immatüritesini yansıtmakla birlikte neonatallarda ortaya çıkan fizyolojik eritroblasteminin bildirilmiş bir nedenidir. Kemik iliğinden kaçan EB'lerin normalde dalak tarafından temizlenmeleri nedeniyle, çevresel kanda EB bulunuyor olması hiposplenik bir durum olduğunu göstermektedir (10). Hiposplenizm dalağın işlevsel olmaması veya damar dışı hemolizde olduğu gibi normal işlevlerinin aşılması durumunda ortaya çıkmaktadır (12). Miyeloproliferatif bozukluklara sahip hastalarda, aşırı selüler yüklenme halinde splenik işlevlerin kapasitesi aşılabılır. Bu fenomenin benzeri bir durum ise, anormal kırmızı çekirdekli hücrelerin splenik işleyişe oldukça fazla yük getirdiği bir durum olan orak hücreli anemili hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, kemik iliği stresi ve fazla sayıda EB'nin salınması da normal dalağın bunları dolaşımdan temizleyebilme kapasitesini bozabilir. Bu durum hipoksi, hemolitik anemi, tedavi altındaki anemi, megaloblastik anemi, ineffektif eritropoez, kollajen vasküler hastalıklar, malign neoplazmlar ve kemoterapi tedavisi gibi durumlarla birlikte ortaya çıkmaktadır (10).

Talasemi gibi kronik hemolitik anemili, miyeloid metaplazili, miyelofibrozisli hastalarda, dalak filtrasyonunun ortadan kaldırılması olan splenektomi işlemi sonrasında, var olan eritroblastemi derecesi şiddetlenmektedir (1).

Kemik İliğinin Yer Değiştirmesi ve İnvazyonu

Normal kemik iliği hücrelerinin yer değiştirmesi lösemi, miyelom ya da lenfoma gibi primer bir hematolojik hastalığın olması durumunda ortaya çıkmaktadır. Bu durum aynı zamanda habis tümör hücrelerinin kemik iliği invazyonu, sarkoidoz varlığı ya da mikobakteri ve mantar gibi ajanlarla enfeksiyonun olması gibi sekonder hasarlar sonucunda da ortaya çıkabilmektedir (10). Primer habis hastalık tanısı varlığında yeni gelişen lökoeritroblastik kan tablosu, hastalığın kemik iliği invazyonunu göstermektedir (14). Hem primer hem de sekonder durumlarda normal kemik iliği yapısını değiştiren bir kemik iliği fibrozisi (miyelofibrozis) ortaya çıkmaktadır. Bu durum ise dolaşıma EB'lerin ve öncül hücrelerin salınmasına yol açacak bir biçimde kemik iliği-kan bariyerinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca, kemik iliğinin aşırı derecede infiltre olması ve yer değiştirmesi normal hematopoetik hücrelerin mekanik bir biçimde "dışarıya itelenmelerine" ve bu durum hücrelerin çevresel kana geçerek dalak, karaciğer ve lenf nodları gibi diğer organlara

yerleşmesine sebep olmaktadır. Dolayısıyla bu süreç ekstramedüller hematopoeze katkıda bulunmaktadır (10).

Ekstramedüller Hematopoez

Splenomegali ya da hepatomegali varlığı ile klinik olarak tanınan ekstramedüller hematopoez; anemi, akut hematopoetik hastalıklar ile ilişkili kemik iliğinin yer değiştirmesi veya diğer nonhematopetik infiltratif süreçler (miyelofitizis) nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Büyük olasılıkla hepatomegali yada splenomegali sebebi olacak bir biçimde hematopoetik hücreler, kemik iliğinden proliferere oldukları dalak yada karaciğere yer değiştirmektedirler. Splenomegali aynı zamanda kemik iliğinin fibrozisi nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir. Dalağın immatür hücreleri kemik iliğindeki kadar etkili bir biçimde elinde tutamaması, lökoeritroblastik kan tablosu yani çevresel kanda miyeloid prekürsör ve EB'lerin varlığı ile sonuçlanmaktadır. Normal yeni doğanların yanı sıra ciddi hemolitik kriz içerisindeki talasemi majör hastalarında ya da kanama, postsplenektomi, sepsis ve G-CSF tedavisi gibi durumlarda da kemik iliği infiltrasyonu olmaksızın bir lökoeritroblastik reaksiyon ortaya çıkabilmektedir (10).

Hipoksi

Dokulara taşınan oksijen miktarını azaltan herhangi bir durum kırmızı kan hücresi üretiminde artışa neden olmaktadır. Hipoksemi durumunda eritrositoz, kanın doku kapillerine doğru oksijen basıncını sürdürmeye yönelik kompensatuvar bir mekanizmadır (13). Eritrositoz veya eritrositozdan bağımsız olarak eritroblastemi, hem anemide hem de kardiyopulmoner hastalıklarda hipoksiye bir yanıt olarak ortaya çıkmaktadır. Anemi durumunda, azalmış hemoglobün konsantrasyonunun kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalmaya yol açması halinde hipoksi ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte, kardiyopulmoner hipoksi ise, akciğerlerden kanın perfüzyonunda yetersizlik, alveollerin yetersiz ventilasyonları ya da kanın sağdan sola intrapulmoner şantı gibi çeşitli mekanizmalar sonucu ortaya çıkabilmektedir. Dokulara oksijene kanın yetersiz dağılımına neden olacak bir kardiyovasküler dolaşım bozukluğu veya kalp yetersizliğinin olması da hipoksi sebebi olabilmektedir (10). Eritrositin yaşam süresinin, hipoksemi veya kronik obstruktif pulmoner hastalık nedeniyle bir şekilde kısaldığı da bilinmektedir. Hipoksi-hipoksemi sonucunda genç kırmızı hücreler istisnai bir durum olarak dolaşıma salınmaktadır (13,15).

Diğer Mekanizmalar

Üremi, sepsis, karaciğer hastalığı ve yanık durumlarında çevresel kanda eritroblastemi görülmesinin mekanizması henüz tam bilinmemektedir. Kemik iliği-kan bariyerinin yıkıldığı bilirse de, bu yıkımın sebebi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (10).

Eritroblasteminin görüldüğü durumlar ve ilişkili mekanizmalar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Eritroblastemi ile ilişkili durumlar (10)

Hiposplenizm, aspleni	Yenidoğan (fizyolojik) Orak hücreli anemi Splenektomi Esansiyel trombositosis Hemolitik anemi Malarya
Anemi, kompensatuar eritropoezis	Hemolitik anemi Demir eksikliği anemisi Tedavi edilmekte olan anemi Mikroanjiopatik hemolitik anemi Akut kanamaya bağlı anemi
Hipoksi	Akciğer hastalıkları Konjestif kalp yetersizliği Siyanotik kalp hastalıkları
Kemik iliği invazyonu	Lösemi Lenfoma Miyelodisplazi Miyelofibrozis Multiple myelom Miyeloproliferatif hastalıklar Nöroblastoma Gaucher ve diğer depo hastalıkları Granüloma (tüberküloz) Kollojen vasküler hastalıklar Fungal enfeksiyonlar Histiositosis Sarkoidoz Osteopetrozis
Ekstramedüller hematopoez	Lösemi Miyelofitizis Osteopetrozis Miyeloid metaplazi Miyelofibrozis Kronik hemolitik anemi Polistemia vera
Diğer	Üremi Sepsis Karaciğer hastalıkları Diabetik ketoasidoz İnflamatuvar bağırsak hastalığı Renal transplantasyon Yanık Kemoterapi

ERİTROBLASTEMİNİN GÖRÜLDÜĞÜ DURUMLAR

Neoplastik Kemik İliği İnfiltrasyonu

Hematolojik ve nonhematolojik neoplazilerin her ikisinde de çevresel kanda EB görülebilmektedir (1,2,10,16). Hematolojik kanserler arasında eritroblastemi lösemi, hodgkin lenfoması ve diğer lenfomalar (1,2,10,11), miyelom (10) ve sıklıkla miyeloproliferatif (1,2,10,11) hastalıklarla birliktelik göstermektedir.

Kemik iliği tutulumu olan nonhematolojik kanserler arasında prostat, meme, akciğer, tiroid ve gastrointestinal sistem kanserleri sayılmaktadır (1).

Kemik İliğinin Nonneoplazik İnfiltratif Hastalıkları

Eritroblastemi, osteitis fibroza sistika (von Recklinghausen hastalığı), Gaucher hastalığı, diğer lipid depo hastalıkları ve sarkoidoz (10) gibi kemik iliğinin infiltratif nonneoplastik hastalıklarında da görülebilmektedir (1).

Hemolitik Hastalıklar

Hemolitik hastalıklar arasında, eritroblastozis fetalis ve talasemi major (1,2,10) sıklıkla en çok eritroblastemi ile ilişkili olanlardır. Pernisiyöz anemi (11), sideroblastik anemi, orak hücreli aneminin akut ağırlı krizleri (2) gibi ineffektif eritropoezis ile ilişkili durumlarda da görülebilmektedir (1).

Demir Eksikliği ve Kan Kaybı

Eritroblastlar demir eksikliği anemili hastaların kanlarında nadiren görülebilir (1). Akut masif kanama ve kanamaya bağlı hipovolemi (1) durumunda da çevresel kanda EB görülebilmektedir.

Enfeksiyonlar

Çok çeşitli enfeksiyonlar sırasında eritroblastemi rapor edilmiştir (1,10). Enfeksiyona yanıtta eritroblastemi lökomoid reaksiyonun bir parçası olarak görülmektedir (1).

Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinde (1-4,10) sürekli siyanoz ve hipoksemi sonucunda eritroblastemi görülmektedir (1). Cabot'un incelediği kalp yetersizlikli anemik hastalar dikkate alındığında,

çevresel eritroblasteminin, özellikle belirgin siyanozu olan veya oldukça anemik olan kalp yetersizlikli hastalarında ortaya çıktığı görülmüştür. Bunun sonucu olarak da eritroblasteminin en önemli sebebinin hipoksi olduğu bildirilmiştir (15). Kalp yetersizliğine bağlı eritroblastemi varlığında üriner eritropetin seviyesi yüksek veya normal düzeyde saptanabilmektedir. Kalp yetersizliği genellikle sağ kalp yetersizliği şeklindedir. Sıklıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner infarkt ile ilişkilidir. Cabot ile Frank ve Hartmann (15) tarafından tanımlanan çevresel kanda EB bulunan kalp yetersizlikli olguların tümünde kalp yetersizliği ciddidir, hastalar dekompanse durumdadır ve eritroblastemiye neden olan herhangi spesifik bir kalp hastalığı tipi tanımlanamamıştır. Bu olgularda eritroblastemi, dekompanzasyondan çok hastalardaki ek trombüs veya infarkt varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalarından komplikasyonlu tüm olguları çıkarmış olan Walter, Blumgart ve Volk'a (15) ait olguların kanlarında bu yazarların EB bulamamış olmaları trombüslü ve infarktli vakaların çalışmadan çıkarılmış olmasına bağlanmıştır. Dolayısıyla, kalp yetersizliğinde çevresel kanda EB varlığı, bu durumun kalpte veya pulmoner arterde bir mural tromboz ile komplike olduğunu ya da pulmoner emboli ile komplike olduğunu ya da bu her iki durumun birlikteliği ile komplike olduğunu gösteriyor olabilir (15).

Eritroblastemi serebral vasküler olaylarla da ilişkilendirilmiştir. Fakat bu hastalarda bulunan ek hastalıklar konusunda yeterli veri mevcut değildir (1).

Böbrek Graft Rejeksiyonu

Böbrek allogreftini takiben kanda EB'lerin ortaya çıkması, nakledilen böbreğin reddedileceğinin habercisidir. Graft rejeksiyonu ile ilişkili renal hipoksemiden kaynaklanan eritropoetin salgısındaki artışın, eritroblastemiden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (1).

Yoğun Bakım Hastalarında Eritroblastemi

Bir dizi ciddi hastalığa sahip olgularda, çevresel kanda EB saptanmasının artmış ölüm oranı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1-4,10,11,16). Kalp yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları, akut-kronik böbrek yetersizliği, serebrovasküler olaylar, karaciğer yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, pulmoner emboli gibi çeşitli tanılarla yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan hastalarda, bu hastalıkların üzerine eklenen sepsis, masif kanama, ciddi hipoksi gibi kemik iliği stresi oluşturan herhangi bir durum EB'lerin çevresel kana salınımı ile sonuçlanmaktadır (2-4,11). Yoğun bakım hastalarında çevresel kanda EB saptanması kötü prognoz göstergesidir (1-4,10,17,18). Stachon ve ark. (4) DYB'de kanda bir kez EB saptanan hastalarda ölüm oranını %50.7 olarak

saptamışlardır. Oysaki EB saptanmayan hastaların ölüm oranı %9.8'dir. Stachon ve ark. (19) kardiyotorasik cerrahi sonrası postoperatif ölüm oranını değerlendirdikleri bir diğer çalışmada, çevresel kanda EB saptanan hastalarda ölüm oranını %45.6 olarak saptamışlarken, EB saptanmayan hastaların ölüm oranı %3 olarak anlamlı derecede düşüktür.

Çevresel kanda saptanan EB sayısı ve çevresel kanda EB'lerin saptandığı süre ile ilişkili olarak ölüm oranı artmaktadır. Dahili yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmada, EB sayısına göre hastalar 0/ml, 1-100/ml, 101-200/ml ve >200/ml şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. Eritroblast sayısı arttıkça bir üst gruba geçilmiştir. Eritroblast gruplarının içindeki her 1 artışın, 4 APACHE II skorundaki artışa karşılık geldiği belirtilmiştir (4). Bir diğer çalışmada EB saptanan hastalarda ölüm oranı %42 EB saptanmayan hastalarda %5.9'dur. Ölüm oranı artan EB sayıları ile de artış göstermektedir: Yüz $10^6/L$ üzerinde EB'ye sahip 12 hastanın 8'i (%66.6) ölümcül seyrederken, $500 \times 10^6/L$ üzerindeki EB sayımları tüm hastaların ölmeleri ile sonuçlanmıştır (3). Eritroblast saptanan gün sayısı ile ilişkili olarak da ölüm oranı artmaktadır. Stachon ve ark.nın (3,4) çalışmasında EB'lerin 10 günden fazla çevresel kanda saptanması durumunda ölüm oranı %80 iken, 15 günden daha uzun süre kanda saptanmaları durumunda ölüm oranı %100'dür (3). Çevresel kandaki EB sayısı azaldığında prognoz tekrar iyileşmekte, EB saptanan hasta, tekrar EB saptanmaması durumunda ölüm oranı azalmaktadır.

Yoğun bakım hastalarının ölüm riskinin belirmesinde, günlük EB sayımları kullanılabilir. Günlük rutin EB ölçümleri ile hastaların günlük risk değerlendirmesi yapılabilir ve yüksek riskli hastalar erken tespit edilebilir (2-4). EB'nin yoğun bakım hastalarında ölüm riski açısından prognostik önemi, diğer laboratuvar ve klinik risk parametrelerinden bağımsızdır (3,4).

Hastaların çevresel kanlarında EB saptandığı sürece yoğun bakım ihtiyacı devam ediyor olabilir. Eritroblast saptanan yoğun bakım hastası çevresel kanda EB bulunduğu sürece servise çekilmemeli, yoğun bakımda takip edilmelidir. Stachon ve ark. (3,4) tarafından çevresel kanda EB bulunmayıp servise çekilen hastaların ölüm oranı %8.6 iken; EB saptanan yoğun bakım ünitesinden servise çekilen hastaların ölüm oranı %27.6 olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Yoğun bakım hastalarında çevresel kanda EB saptanmasının altta yatan patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır (3,18,19). Kanda EB'lerin görülmesine, kemik iliğinde patolojik bir uyarılmanın mı yoksa kemik iliğinde bir hasarlanmanın mı yol açtığı henüz bilinmemektedir (16). Kanda EB varlığı açısından IL-6 ve Epo'nun önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür (3). Eritroblastların kanda gözükmelerine neden olacak bir kemik iliği fonksiyon bozukluğunun, bozuk bir sitokin ortamı nedeniyle ortaya çıkıp çıkmadığı

bilinmemektedir (16). Çevresel kanda EB görülmesi, sistemik veya lokal bozukluklar nedeniyle azalmış doku oksijenasyonu tarafından artmış Epo üretiminin indüklenmesi sonucunda gelişiyor olabilir. Eritroblastların hipoksik ve inflamatuvar hasarları toplayıcı bir belirteç olarak göz önünde tutulması gerektiği belirtilmiştir (3). Kanda EB varlığının artmış Epo, IL-3 ve IL-6 konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı, eritroblastemi durumlarında, Epo'nun hipoksik; IL-3 ve IL-6'nın inflamatuvar hasarları değerlendirme açısından bir parametre olarak göz önünde bulundurulabilecekleri belirtilmiştir [Stachon ve ark.(16)].

ERİTROBLAST SAYIM YÖNTEMLERİ

Eritroblast ölçümünde klasik yöntem, May-Grünwald-Giemsa metodu ile boyanan periferik yaymanın mikroskopik olarak değerlendirilmesidir. Bu yöntemde 100 lökosit (WBC) içindeki EB sayısı belirlenip, bu sayı WBC sayısından çıkarılarak WBC sayısı düzeltilmektedir. 'Düzeltilmiş WBC = Total WBC x 100 / (EB+100). Mutlak EB Sayısı =Düzeltilmiş WBC x100 WBC'ye karşılık saptanan EB sayısı' şeklinde hesaplanmaktadır (7).

1996 yılına dek EB sayımındaki tek yöntem, çevresel kan yaymasının mikroskop altında değerlendirilmesiydi. Bu yöntem hücrelerin morfolojisine dayandığından deneyimli eleman gerekliydi ve zaman alıcıydı. Manuel metodlarla hücrelerin küçük bir kısmı sayılabilmekteydi. Fakat çok sayıdaki hücre sayımını kesin ve hassas ölçümlerde yapabilen cihazlara ihtiyaç vardı (20).

Çok yakın zamana dek otomatik kan sayım cihazları EB'leri WBC'den ve bir alt grubu olan lenfositlerden ayırt edememekteydiler (21). Eritroblastların büyüklük farklılıkları ve lizis duyarlılıkları nedeniyle cihaz sayımlarında farklılıklar vardı ve tanımlanmaları güçtü. Bu yüzden elektronik sayaçlar, EB'leri WBC'ler içinde veya bir alt grup olarak lenfositler içinde veya tanımlanamayan bileşen ismiyle ayrı bir grup olarak saymaktaydılar. EB'ler psödolenfositozisin bir nedeniydi ve cihaz sonuçlarında lenfoproliferatif hastalıklara benzetilmekteydiler. Son dönemdeki gelişmeler sonrasında, 1996'dan bu yana otomatik cihazlar, EB'leri WBC'lerin dışında ayrı bir grup olarak tanımlayıp, sayabilmeye başladılar (2,20-24). Yeni kan sayım cihazlarında, EB'ler; WBC dağılım eğrisindeki hücrelerden düşük volümdeki pikleri ile ayrılabilenkte, volüm/yayılm (scatter) analizörleri tarafından WBC dışında tanımlanabilenkte, hücre popülasyonlarının iletkenliğine dayanarak lenfositlerden farklı bir grup olarak seçilebilmektedir (20,22,23). Bu cihazlarda WBC ve EB düzeltme hesaplamaları otomatik olarak yapılmaktadır (3). Periferik yayma yöntemi ile düşük EB sayılarının saptanması zorken (<200/μl), geliştirilen otomatik sayıcılar ile 100/μl altındaki EB

sayıları bile saptanabilmektedir (3). Otomatik kan sayım cihazlarında sonuçlar her 100 WBC başına EB'nin göreceli sayısı (%NRBC) ve kanın her mikrolitresindeki EB'nin mutlak sayısı (NRBC#) olarak gösterilmektedir (20,23). Çalışmalarda otomatik kan ölçüm cihazları ile manuel yöntem karşılaştırıldığında, sonuçlar korele bulunmuş, otomatik kan sayım cihazlarının klasik yönteme göre daha hassas ölçüm yaptığı saptanmıştır (2-4,22-24).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, Temmuz 2010 - Aralık 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Eğitim ve Araştırma Merkezi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen 100 hastada gerçekleştirildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Çalışmaları değerlendirme kurulunun 9/7/2010 tarih ve 2010/09 kararı ile etik onam alındı (Ek 1). Şuur durumu yerinde olmayan olguların refakatçilerine bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Hastaların Çalışmaya Alınma Ölçütleri

Belirlenmiş çalışma tarihleri arasında kalp yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, kalp kapak hastalıkları, akut-kronik böbrek yetersizliği, serebrovasküler olaylar, karaciğer yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, pulmoner emboli gibi çeşitli dahili tanılarla dahili bilimler yoğun bakım ünitesinde izlenmekte olan, dışlama ölçütlerini taşımayan tüm 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya alındı.

Çalışmada Dışlanma Ölçütleri

1. Cerrahi nedenle yoğun bakım ihtiyacı olan olgular
2. 18 yaş altı dahili bilimler yoğun bakım hastaları
3. Son 15 gün içinde cerrahi geçirmiş olanlar
4. Hematolojik hastalığı bulunanlar
5. Akut masif kanama geçirenler
6. Akut hemolitik hastalığı olanlar
7. Kemik iliği tutulumlu habis hastalığı olanlar

Çalışmamızda hastalar ile ilgili yapılan bazı değerlendirmeler aşağıda verilmiştir. Çalışmaya alınmış olan hastalardan biri, takibi sırasında diz protez enfeksiyonu nedeni ile cerrahi girişim uygulanmasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. Bir diğer hasta 3. basamak yoğun bakım olan dahili bilimler yoğun bakım ünitesinden, 1. basamak yoğun bakım ünitesi olan koroner yoğun bakım ünitesine alınmış olup, buradaki izlemleri yoğun bakım izlemi olarak yapıldı. Koroner yoğun bakım ünitesinden servise çıkarıldığı gün, servis 1. gün değeri olarak alındı. Çalışmaya alınmış olan bir hasta, yoğun bakımdan eve taburcu edildiğinden, yoğun bakım son gün değerleri, servis 1. gün değerleri olarak kabul edildi. Bu değerlendirmeler sonrası çalışma grubu toplam 100 denekten oluşturulmuştur.

Olguların İzlemi ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm hastalardan, yoğun bakım ünitesine alındıkları 1. gün, takip eden 5., 10., 15., günler ve servise çıkarıldıkları 1. gün tam kan sayımı, periferik yayma ve CRP çalışılması için kan örneği alındı. Hastaların yoğun bakıma alındıkları ve servise çıkarıldıkları 1.gün APACHE II (The Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) skoru hesaplandı. Hastaların servise çıkamamaları, takipleri sırasında vefat etmeleri durumunda, izlemleri vefat gününe kadar yapıldı.

Hastaların klinik ve yaşamsal değerlendirilmesi APACHE II sorgulama formu ile yapıldı. Bu form Ek 2’de verilmiştir.

Örneklerin Alınması ve Çalışılması

Tüm olgulardan tam kan sayımı, CRP ve periferik yayma için kan örnekleri yoğun bakıma alındıkları 1. gün, takip eden 5., 10.,15. günlerde ve servise çıkarıldıkları 1. gün alındı. Kan alımı her seferinde gece 00.00 –öğle 12:00 saatleri arasında yapıldı.

Tam kan sayımı için periferik venden etilendiamintetraasetik asit (EDTA)’lı tüplere 3cc kadar kan alındı. Eritroblast sayımı açısından, tam kan sayımı Trakya Üniversitesi Sağlık, Eğitim ve Araştırma Merkezi, Merkez Laboratuvar Hematoloji Bölümü’nde bulunan otomatik kan sayımı (Beckman Coulter LH 780) cihazında çalışıldı.

İki cc venöz kan CRP ölçümü için kuru tüpe alınarak, Trakya Üniversitesi Merkez Laboratuvarında bulunan Beckman Coulter İmmage 800 isimli cihazda nefelometrik olarak çalışıldı.

Eritroblast sayımı için periferik yayma, Hematoloji Laboratuvarında May-Grünwald-Giemsa metodu ile boyanarak hazırlandı. Periferik yaymalar, Olympus CX31 marka mikroskop ile değerlendirildi.

Periferik yaymalarda 200 WBC içerisindeki EB sayıldı. Periferik yaymada 200 WBC içerisinde EB görülmesi durumunda, 500 WBC'ye karşılık gelen EB sayısı belirlendi. Periferik yaymada saptanan EB sayısı WBC sayısından çıkarılarak, WBC sayısı düzetildi.

$$\text{'Düzeltilmiş WBC} = \text{Total WBC} \times 100 / (\text{Sayılan EB} + 100)\text{'}$$

Mutlak EB sayısı, düzeltilmiş WBC sayısına göre formülle hesaplanarak belirlendi.

'Mutlak EB Sayısı= Düzeltilmiş WBC X 100 WBC'ye Karşılık Tespit Edilen EB Sayısı'

Hastaların yoğun bakım takipleri sırasında, çalışmadan bağımsız rutin takip olarak günde 1 kez hemogram, Cr , ALT ve sabah saat 08:00, akşam 20:00 olmak üzere 2 kez kan gazı bakılmakta idi. Hastaların günlük rutin izlemlerinden yoğun bakıma alındıkları 1.gün, izlemleri sırasındaki 5.gün, 10.gün, 15.gün ve servise çıkarıldıkları günlük hemogram-WBC, hemoglobin (Hb), trombosit (Plt), kan gazı sonuçlarından pH ve arterial oxygen partial pressure (PaO₂) değerleri, kreatinin (Cr) ve alanin transaminaz (ALT) değerleri kaydedildi. Kan gazı günde 2 kez bakıldığından sabah saat 08.00'da bakılan değerler dikkate alındı. Kan gazı venöz olması durumunda akşam saat 20:00'da bakılan değerler kaydedildi. Her iki değer venöz olması ve hastanın puls oksimetri cihazında saturation oxygen (SaO₂) >90 olması durumunda, yoğun bakım takipleri sırasında PaO₂>60 olarak kabul edilip, tekrar kan gazı örnekleme yapılmadığından, bu tür durumlarda veriler PaO₂>60 olarak kaydedildi.

Yoğun bakımda tansiyon arteryal değeri saatlik, kan şekeri ek problem olmadığı sürece rutin 6 saatte bir bakılmakta idi. İntravenöz nitrat infüzyon verilmesine veya arteryal hipertansiyon 2007 kılavuzunda tanımlandığı şekilde bir tanesi diüretik olmak üzere 3 oral antihipertansif almasına (25) rağmen tansiyon arter değeri 140/90 mmHg olan olgular dirençli hipertansiyon olarak kabul edildi.

American College of Endocrinology (ACE) yoğun bakım hastalarında hedef kan şeker değerini 110 mg/dl olarak önerdiğinden bu değer üstündekiler diabet olarak tanımlandı (26).

Çalışmamızda kemik iliği stresine neden olabilecek dirençli hiperglisemi olarak tanımladığımız gruba, insülin infüzyon altında kan şeker takipleri 120 mg/dl üzeri olan veya deri altı insülin uygulamalarına rağmen ard arda bakılan 3 takipte kan şeker düzeyi 120 mg/dl üzerinde olan olgular alındı.

Çalışmada hiperglisemi ve hipertansiyonun kemik iliği stresi üzerine etkisi değerlendirilmek üzere 100 hastadan 82 hastanın değerleri kullanılabilir.

Verilerin Gruplanması

Hipoksemi, arteriyel kan gazında PaO₂'nin 80 mmHg değerinin altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda hipoksemi derecesi gruplandırılmasında, PaO₂= 80 mmHg değeri ve üzeri normal olarak alındı. Referans kaynaklara uygun olarak hipoksemi hafif-orta-ileri hipoksemi şeklinde derecelendirildi. Hipoksemik solunum yetersizliği PaO₂ değerinin 60 mmHg'nin altında olmasıdır. PaO₂ değeri 60-80 mmHg arasında olması hafif dereceli, 40-60 mmHg arası orta dereceli, 40 mmHg'dan daha düşük değerler ileri dereceli hipoksemi olarak tanımlanmaktadır (27,28).

Çalışmamızda hastalar, enfeksiyon dışı akciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları-sepsis, enfeksiyon dışı böbrek hastalıkları, nörolojik hastalıklar, diabetik hastalıklar, intoksikasyon olguları ve diğer-gruplanamayan hastalar olmak üzere 8 gruba ayrıldı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut respiratuar distress sendrom, solunum yetersizliği, pulmoner emboli, plevral effüzyon enfeksiyon dışı akciğer hastalıkları tanımı içinde gruplandırıldı. Akut koroner sendrom, kardiyak şok, konjestif kalp yetersizliği, akut akciğer ödemi, kalp hastalıkları olarak tanımlandı. Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları-piyelonefrit, ensefalit, peritonit, nedeni bilinmeyen ateş, sepsis, septik şok, sepsise bağlı çoklu organ yetersizliği, tüberküloz enfeksiyon hastalıkları-sepsis tanısı başlığı altında toplandı. Akut böbrek yetersizliği ve kronik böbrek yetersizliği zemininde akut böbrek yetersizliği enfeksiyon dışı böbrek hastalıkları; senkop, serebral vasküler hastalık nörolojik hastalıklar; diabetik ketoasidoz, nonketotik hiperozmolar durum diabetik hastalıklar grubu içinde tanımlandı. İnflamatuar bağırsak hastalığı, akut pankreatit, malignite, hepatik ensefalopati diğer hastalıklar tanımı içinde gruplandı.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama ± standart sapma ya da sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız gruplarda t testi (Student t test), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı.

Eritroblast gruplarındaki sayı artışında tahmini risk hesaplamada logistic regression analizi, gruplar arasındaki uyum spearman's korelasyon analizi ile yapıldı.

C-reaktif protein ve APACHE-II'nin EB saptamadaki kestirim gücünü hesaplamak için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi uygulanarak, eğri altında kalan alan, duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

Eritroblast saptanan ve saptanmayan olguların yaşam süreleri Kaplan-Meier sağkalım analiziyle incelendi, gruplar Log-rank test ile karşılaştırıldı, gruplar arası uyum kappa değeri ile belirlendi.

$p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 (Lisans no: 31N6YUCV38) paket programı kullanıldı.

BULGULAR

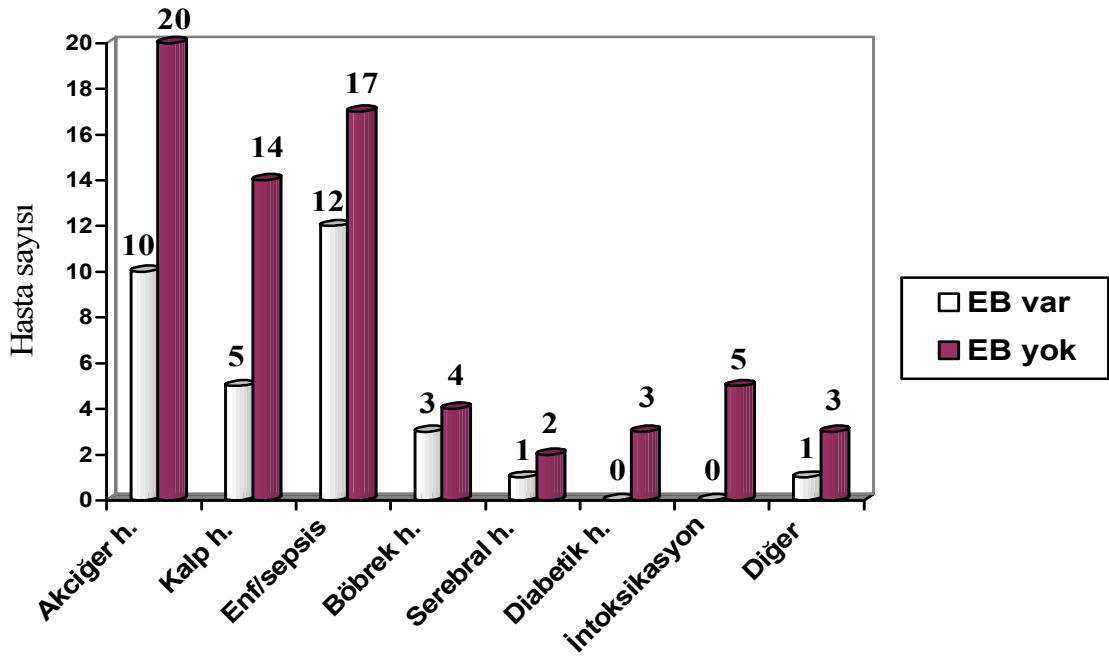
Çalışma Temmuz 2010- Aralık 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi-Sağlık, Eğitim ve Araştırma Merkezi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen 100 hastada gerçekleştirildi. Hastalar yoğun bakıma alındıkları 1.gün, yoğun bakımda takip edildikleri süre içerisinde 5. gün, 10.gün, 15.gün ve servise çıkarıldıkları 1.gün değerlendirildi. Hastaların ölüm gününe veya servise çıkarıldıkları güne kadar yatışlarından itibaren 5'er günlük aralarla yapılan izlemlerinde, en az bir kez çevresel kan yayması veya cihazla yapılan tam kan sayımında EB saptanan hasta 'eritroblast pozitif' olarak kabul edildi. Çevresel kan yaymasında 18 hastada, cihaz ile sayımda 4 hastada, hem yayma hem cihaz ile sayımda 10 hastada EB saptandı. Toplam 100 yoğun bakım hastasının 32'sinde (%32) en az bir kez EB saptandı. Çalışma sırasında otomatik cihazın devre dışı kalması ve daha sonrasında yaşanan kalibrasyon sorunları nedeniyle iki yöntem bir arada değerlendirildi. Bu durum çalışmamızın ana sınırlamasını oluşturmuştur.

Eritroblast saptanmasında cihaz ve manuel yöntemle sayım arasında orta derecede korelasyon saptandı (1. gün $r^2= 0.546$ $p=0.001$; 5. gün $r^2= 0.401$ $p=0.01$; 10. gün $r^2= 0.442$ $p=0.01$; servis 1. gün $r^2= 0.479$ $p=0.001$).

100 hastanın 34'ü kadın (%34), 66'sı erkek (%66) idi. Eritroblast saptanan 32 hastanın 20'si (%62.5) erkek, 12'si (%37.5) kadın idi. Eritroblast saptanan ve EB saptanmayan gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.779$).

Hastalar yaş açısından değerlendirildiklerinde EB saptanan grupta ($n=32$) yaş ortalaması 68.9 ± 13.1 yıl; EB saptanmayan grupta ($n=68$) 62.6 ± 18.0 yıl idi. Yaş bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.084$). Hastaların tüm verileri EK 3'de sunulmuştur.

100 olgunun 30'u enfeksiyon dışı akciğer hastalığı; 19'u kalp hastalığı; 29'u enfeksiyon hastalıkları-sepsis; 7'si enfeksiyon dışı böbrek hastalıkları; 3'ü nörolojik hastalıklar; 3'ü diabetik hastalık; 5 tanesi intoksikasyon tanısı ile takip edilmekte idi. 30 akciğer hastalığı ile takip edilen olgunun 10'unda (%33.3); 19 kalp hastalığı tanılı hastanın 5'inde (%26.3); 29 tane enfeksiyon-sepsis tanılı hastanın 12'sinde (%41.4); 7 böbrek hastasının 3'ünde (%42.9) en az bir kez EB saptandı. Beş intoksikasyon ve 3 diabet hastasında hiçbir takipte EB saptanmadı (Şekil 3).



EB: Eritroblast, **Enf:** Enfeksiyon hastalıkları, **h:** Hastalık

Şekil 3. Eritroblast saptanması-tanı ilişkisi

Çevresel kanda EB saptanması ile altta yatan hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.573$). Yoğun bakım ünitemizde ölüm oranı %50 olarak saptandı. Ölen 50 olgunun 22'sinde (%44'ü); yoğun bakımdan servise çıkarılan 50 hastanın 10'unda (%20'si) en az bir kez EB saptanmıştı. Eritroblast saptanan hastalarda ölüm oranı %68.8 (22/32); Eritroblast saptanmayan hastalarda %41.2 (28/68) idi. Çevresel kanda en az bir kez EB saptanması ile ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.018$). Kanda en az bir kez EB saptanması ölüm oranı 3.14 kat artırmaktaydı (Odds ratio=3.14).

Takip edilen 100 hastanın yoğun bakım 1.gününde 20'sinde EB saptandı. Yirmi hastanın 13'ü (%65'i) ölümlenirken, 7'si (%35'i) hayatta kaldı. Hastaların yoğun bakım 5.gün takiplerinde toplam hasta sayısı 63 idi. Altmış üç hastanın 10'unda (%15.9'u) EB saptandı. Beşinci gün EB saptanan 10 hastanın 7'si (%70'i) öldü. Takiplerde yoğun bakım 10.günde toplam hasta sayısı

33 idi. Otuz üç hastanın 6'sında (%18.2) EB saptandı. Eritroblast saptanan 6 hastanın hepsi (%100'ü) öldü. Yoğun bakım 15.günde takip edilen hasta sayısı 21 idi. Yirmi bir hastanın 4'ünde (%19'u) EB saptanırken; on yedisinde (%81'i) EB yoktu. Eritroblast saptanan 4 hastanın 3'ü (%75'i) öldü. Yoğun bakımdan servise çıkarılan toplam 50 hastanın 3'ünde EB saptandı. Tüm hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Tüm hastaların demografik özellikleri

Parametreler	EB saptanan	EB saptanmayan	p değeri
Yaş (yıl)	68.91 ± 13.19	62.68 ± 18.04	p>0.05
Cinsiyet, K/E, (%)	%37.5 / %62.5	%32.4 / %67.6	p>0.05
Akciğer hastalıkları (%) (n)	%33.3 (n=10)	%66.7 (n=20)	p>0.05
Kalp hastalıkları (%) (n)	%26.3 (n=5)	%73.7 (n=14)	p>0.05
Enfeksiyon-sepsis (%) (n)	%41.4 (n=12)	%58.6 (n=17)	p>0.05
Böbrek hastalıkları (%) (n)	%42.9 (n=3)	%51.7 (n=4)	p>0.05
Serebral hastalıklar (%) (n)	%33.3 (n=1)	%66.7 (n=2)	p>0.05
Diabetik hastalıklar (%) (n)	0	%100 (n=3)	p>0.05
İntoksikasyon (%) (n)	0	%100 (n=5)	p>0.05
Diğer tanımlar (%) (n)	%25 (n=1)	%75 (n=3)	p>0.05
Toplam (%) (n)	%32 (n=32)	%68 (n=68)	

EB: Eritroblast, K/E: Kadın/Erkek, n: Hasta sayısı.

Yoğun bakım takiplerinde 1.gün, 5.gün ve 15.günlerde EB saptanması ile ölüm oranı arasında istatistiksel olarak ilişki yokken; yoğun bakım 10.gün takibinde EB varlığı ile ölüm oranı istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.044). Eritroblast saptanması ölüm ilişkisi Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 3. Eritroblast saptanması-ölüm ilişkisi

	EB saptanan		EB saptanmayan		p değeri
	Ölen (n)	Yaşayan (n)	Ölen (n)	Yaşayan (n)	
Bir kez EB saptanması	22	10	28	40	p=0.018
YB 1.gün	13	7	37	43	p=0.211
YB 5.gün	7	3	25	28	p=0.327
YB 10.gün	6	0	12	15	p=0.044
YB 15.gün	3	1	11	6	p=1.00
Servis 1.gün	0	3	0	47	p=1.00

Bir kez EB saptanması: Hasta izleminde en az bir kez eritroblast saptanması, **EB:** Eritroblast, **YB:** Yoğun bakım, **n:** Hasta sayısı.

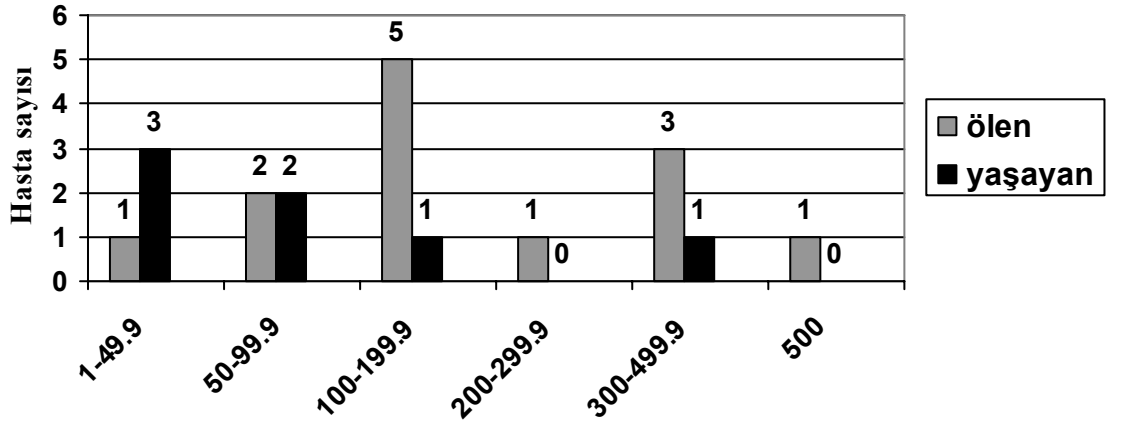
Takiplerde 1-49.9/ μ L aralığında EB saptanan 8 hasta; elli-99.9/ μ L aralığında EB'si olan 10 hasta; yüz-199.9/ μ L aralığında EB'si olan 11 hasta saptandı. İki yüz-299.9/ μ L aralığında EB'si olan 6 hastanın 4'ü öldü (Tablo 4).

Tablo 4. Eritroblast sayısı-ölüm oranı

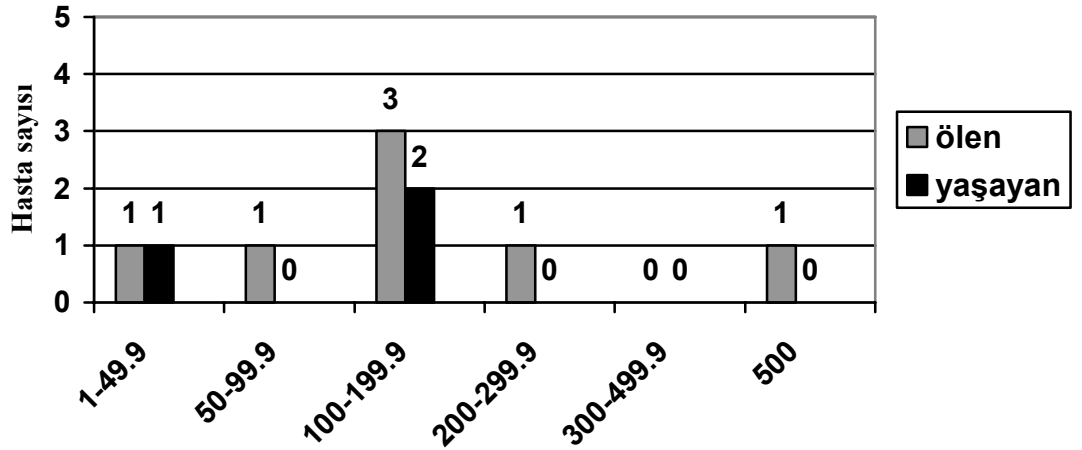
EB Sayısı/ mikrolitre	1.gün		5.gün		10.gün		15.gün		servis 1.gün	
	ölen (n)	yaşayan (n)	ölen (n)	yaşayan (n)	ölen (n)	yaşayan (n)	ölen (n)	yaşayan (n)	ölen (n)	yaşayan (n)
0	37	43	25	28	12	15	11	6	0	47
1-49.9	1	3	1	1	1	0	-	-	0	1
50-99.9	2	2	1	0	3	0	1	1	-	-
100-199.9	5	1	3	2	-	-	-	-	-	-
200-299.9	1	0	1	0	1	0	1	0	0	2
300-499.9	3	1	-	-	1	0	1	0	-	-
\geq500	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-

EB: Eritroblast, **n:** Hasta sayısı.

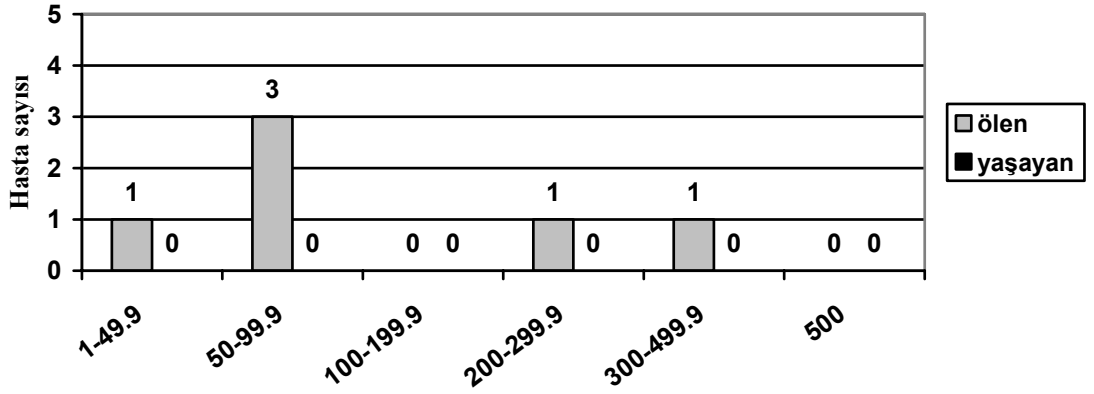
Üç yüz-499.9/ μ L aralığında EB saptanan 6 hastanın 4'ü ölümlenirken, ≥ 500 / μ L üzerinde EB'si olan 2 hastanın her ikisi de öldü. Eritroblast grupları (0; 1-49.9; 50-99.9; 100-199.9; 200-299.9; 300-499.9; ≥ 500) içinde bir üst basamağa geçilmesi durumunda ölüm için tahmini risk 1.704 kat artmakta idi (Odds ratio=1.704, p=0.002). Eritroblast sayısı 0-49.9/ μ L aralığında olan bir hasta, 200-299.9/ μ L aralığında olan 2 hasta servise taburcu edildi. Eritroblast sayıları ile ilgili şekiller Şekil 4A-4E'de verilmiştir.



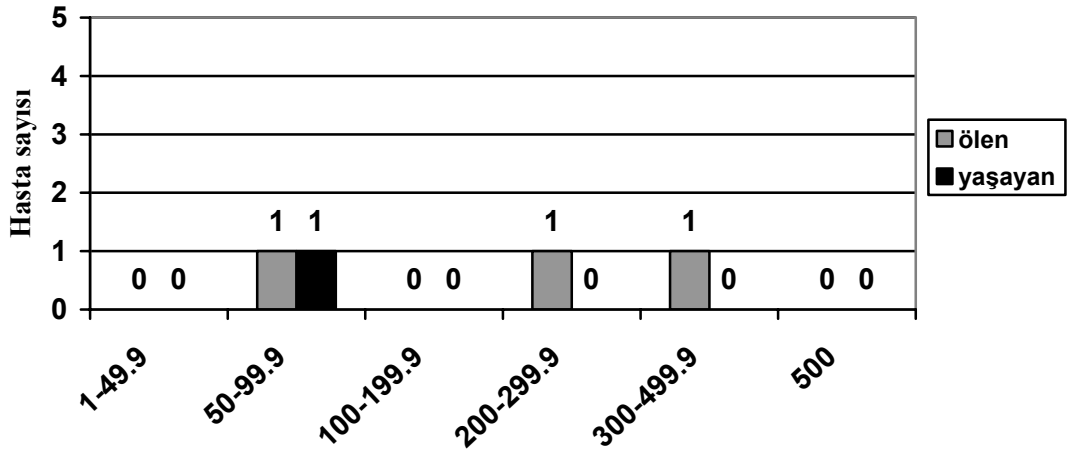
Şekil 4.A- Birinci gün eritroblast sayıları-ölüm oranı



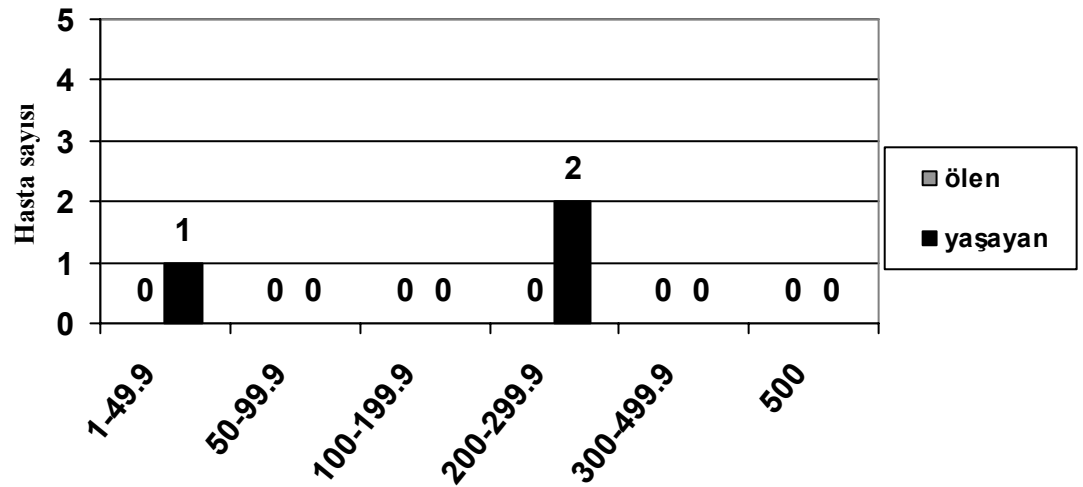
Şekil 4.B- Beşinci gün eritroblast sayıları-ölüm oranı



Şekil 4.C- Onuncu gün eritroblast sayıları- ölüm oranı



Şekil 4.D- On beşinci gün eritroblast sayıları- ölüm oranı



Şekil 4.E- Servis eritroblast sayıları- ölüm oranı

İzlem sırasında çevresel kanda EB saptanma gün ortalaması 3.09 ± 3.13 gün idi. Minimum 1.günde, maksimum yoğun bakıma yatışın 10.gününde çevresel kana EB çıkmakta idi.

Eritroblast ortalama olarak ölümden 4.45 ± 4.90 gün önce çevresel kanda saptanmakta idi. Minimum hastaların öldüğü gün ile eş zamanlı olarak çevresel kanda EB saptanır iken, maksimum çevresel kana çıktıktan 19 gün sonra hasta ölmekte idi.

Ölen toplam 50 olgunun 22'sinde EB saptanırken, 28'inde EB saptanmadı. Eritroblast saptanan grupta ölüm günü ortalaması 8.05 ± 6.9 gün (1-29 gün); Eritroblast saptanmayan grupta 15.33 ± 27.50 gün (1-143 gün) idi. Her iki grup arasında ölüm günü açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.702$).

Yoğun bakımdan servise taburcu edilen 50 hastanın 10'unda (%20'si) takipleri süresince en az bir kez EB saptandı; 40'ında (%80'i) EB yoktu. Eritroblast saptanmayan grupta yoğun bakımdan servise çıkış günü ortalaması 9.71 ± 8.42 gün; Eritroblast saptanan grupta servise çıkış günü ortalaması 9.90 ± 6.40 gün idi. Her iki grupta, servise taburcu edildikleri süre açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu ($p=0.397$).

Eritroblast saptanan grubun ($n=32$) yoğun bakım takip günü ortalaması 8.62 ± 6.69 gün (1-29 gün) idi. Eritroblast saptanmayan grupta ortalama yoğun bakımda takip süresi 11.94 ± 18.53 gün (1-143 gün) idi. İki grup arasında yoğun bakımda kalış süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.868$).

Beşinci gün EB saptanan 10 hastanın yoğun bakım takip günü ortalaması 8.3 ± 2.75 gün; Eritroblast saptanmayan 53 hastanın 16.88 ± 19.71 gün idi. Yoğun bakım 5.gün izleminde EB saptanması durumunda; Eritroblast saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yoğun bakımda kalış süresi açısından anlamlı istatistiksel fark varken ($p=0.033$), diğer günlerde EB saptanan hastaların yoğun bakımda kalış süreleri açısından bir fark yoktu. Eritroblast saptanması ile yoğun bakımda kalış süresi ilişkisi Tablo 5'de gösterildi.

Eritroblast saptanan ve EB saptanmayan olguların yaşam süresi Kaplan-Meier sağkalım analizi ile incelendi. Eritroblast saptanmayan grubun ($n=68$) yaşam süresi ortalaması 37.15 gün (medyan=22 gün), EB saptanan grubun 11.54 gün (medyan=9 gün) idi (Şekil 5). Yoğun bakım hastalarında EB saptanması yaşam süresini kısaltmakta idi (Log Rank test, $p=0.010$).

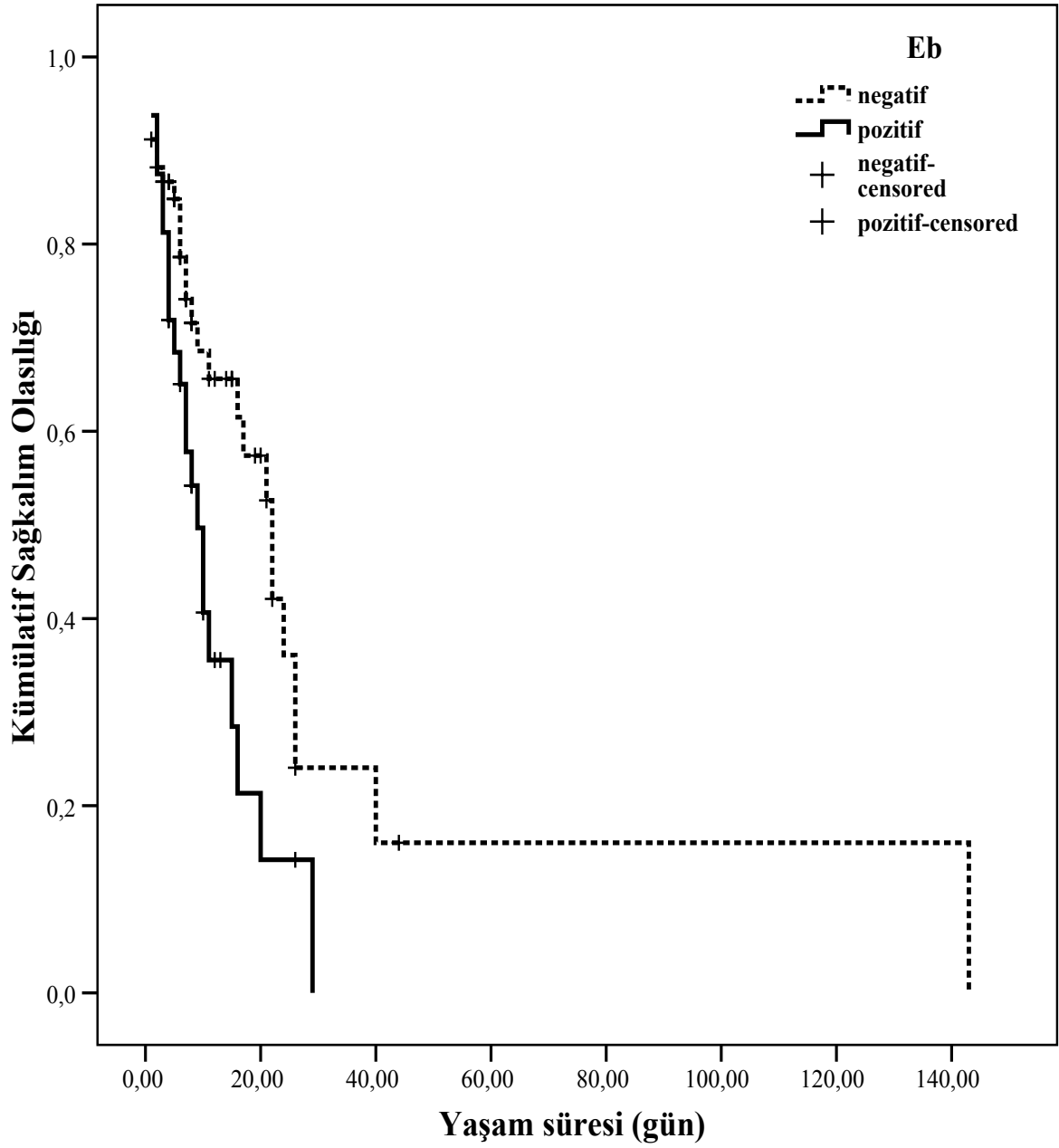
Yoğun bakıma giriş APACHE II skor ortalaması EB saptanan grupta ($n=20$) 23.50 ± 6.54 idi. Eritroblast saptanan olguların yoğun bakıma girişte en düşük APACHE II skoru 9, en yüksek APACHE II skoru 34 idi. Eritroblast saptanmayan grubun ($n=80$) yoğun bakıma giriş APACHE II skor ortalaması 21.76 ± 6.87 idi. Eritroblast saptanmayan grupta yoğun bakıma girişte en düşük APACHE II skor 4, en yüksek APACHE II skor 35 idi. Servise çıkan 50

hastada, yoğun bakımdan çıkış APACHE II skorları değerlendirildiğinde, EB saptanan 10 hastanın yoğun bakımdan çıkış APACHE II skor ortalaması 14.90 ± 4.55 idi. En düşük APACHE II skor 9, en yüksek skor 22 olarak hesaplandı. Eritroblast saptanmayan grubun (n=40) yoğun bakımdan çıkış APACHE II skor ortalaması 9.63 ± 5.50 idi. Yoğun bakımdan çıkışta en düşük APACHE II skor 0, en yüksek skor 23 idi.

Tablo 5. Eritroblast saptanması-yoğun bakımda izlem süresi

	EB saptanan	EB saptanmayan	p değeri
Bir kez EB saptanmasında YB de izlem süresi (gün)	8.05 ± 6.89	15.33 ± 27.5	p=0.702
Bir kez EB saptanmasında ortalama ölüm günü (gün)	9.90 ± 6.40	9.71 ± 8.42	p=0.397
Bir kez EB saptanmasında servise taburculuk süresi (gün)	8.62 ± 6.69	11.94 ± 18.53	p=0.868
YB 1.günde EB saptanmasında YB de takip süresi (gün)	7.25 ± 6.08	11.78 ± 17.28	p=0.192
YB 5.günde EB saptanmasında YB de takip süresi (gün)	8.30 ± 2.75	16.88 ± 19.71	p=0.033
YB 10.günde EB saptanmasında YB de takip süresi (gün)	16.66 ± 7.14	24.59 ± 25.01	p=0.251
YB 15.günde EB saptanmasında YB de takip süresi (gün)	19.25 ± 4.99	31.64 ± 29.62	p=0.096
Servis 1.günde EB saptanmasında YB de takip süresi (gün)	13.33 ± 11.37	9.44 ± 7.80	p=0.502

Bir kez EB saptanması: Takiplerde en az bir kez eritroblast saptanması, **EB:** Eritroblast, **YB:** Yoğun bakım.



Şekil 5. Eritroblast saptanan ve saptanmayan gruplarda Kaplan-Meier yaşam süresi

Eritroblast saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yoğun bakıma giriş APACHE II skoru açısından anlamlı fark yokken ($p=0.234$), yoğun bakımdan çıkış APACHE II skoru iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.007$) (Tablo 6).

Tablo 6. Eritroblast saptanması-APACHE II skor

		EB saptanan	EB saptanmayan	p değeri
Giriş APACHE II skor (n=100)	Ortalama ± SD (min-maks)	23.50 ± 6.54 (1.06-18)	21.76 ± 6.87 (4-37)	P=0.234
Çıkış APACHE II skor (n=50)	Ortalama ± SD (min-maks)	14.90 ± 4.557 (9-22)	9.63 ± 5.508 (0-23)	P=0.007

EB: Eritroblast, **n:** Hasta sayısı, **min:** Minimum değer, **maks:** Maksimum değer.

Çalışmamızda APACHE II skoru, CRP, PaO₂ ve EB saptanmasının ölüm oranı üzerine duyarlılığı ve özgüllüğü incelendiğinde; APACHE II skorunun duyarlılığı %30, özgüllüğü %96 idi. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.626 olarak saptandı. CRP değerinin ölüm oranı üzerine duyarlılığı %54, özgüllüğü %78, eğri altında kalan alan (AUC) 0.667 idi. PaO₂'nin ölüm oranı üzerine duyarlılığı %60, özgüllüğü %54 olarak saptandı. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.546 idi. Eritroblast varlığının ölüm oranı üzerine duyarlılığı %44, özgüllüğü ise %80 olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Eritroblast, APACHE II skor, C-reaktif protein, parsiyel oksijen basıncı duyarlılık-özgüllüğü

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
EB varlığı	%44	%80
APACHE II skor	%30	%96
CRP	%54	%78
PaO₂	%60	%54

Yoğun bakım takiplerinde en az bir kez kanda EB saptanan (n=32) grubun 1. gün CRP değeri ortalaması 11.96 ± 11.97 mg/dl, en düşük CRP değeri 0.53 mg/dl, en yüksek CRP değeri 45.70 mg/dl idi. Eritroblast saptanmayan grubun (n=68) 1.gün CRP değeri ortalaması 8.12 ± 10.27 mg/dl, minimum CRP değeri 0.16 mg/dl, maksimum CRP değeri 47.8 mg/dl idi (p=0.034).

En az bir kez EB saptanan grubun (n=21) yoğun bakım 5. gün CRP değeri ortalaması 10.96 ± 9.94 mg/dl (0.8-44 mg/dl) idi. Eritroblast saptanmayan grubun (n=42) CRP değeri ortalaması 11.62 ± 10.81 mg/dl (0.7-47.7 mg/dl) idi (p=0.994).

Onuncu gün yoğun bakım takiplerinde EB saptanan grupta (n=10) 10.gün CRP değeri ortalaması 11.75 ± 7.41 mg/dl, minimum CRP değeri 1.25 mg/dl, maksimum CRP değeri 29.20 mg/dl idi. Eritroblast saptanmayan grubun (n=23) CRP değeri ortalaması 10.74 ± 8.98 mg/dl, minimum CRP değeri 1.03 mg/dl, maksimum CRP değeri 37.5 mg/dl idi (p=0.368).

En az bir kez EB saptanan grubun on beşinci gün takiplerinde (n=5) 15.gün CRP değeri ortalaması 24.16 ± 13.88 mg/dl, EB saptanmayan grubun (n=16) CRP değeri ortalaması 11.29 ± 7.70 mg/dl idi. Eritroblast saptanan grupta minimum CRP değeri 8.94 mg/dl, maksimum CRP değeri 42.70 mg/dl; Eritroblast saptanmayan grupta en düşük CRP değeri 1.39 mg/dl, en yüksek CRP değeri 31.6 idi (p=0.026).

Servis takiplerinde EB saptanan grupta (n=10) servis CRP değeri ortalaması 6.55 ± 5.52 mg/dl (1.06-18 mg/dl) idi. Eritroblast saptanmayan grubun (n=40) CRP değeri ortalaması 6.04 ± 5.27 mg/dl (0.2-26.60 mg/dl) olarak saptandı (p=0.758).

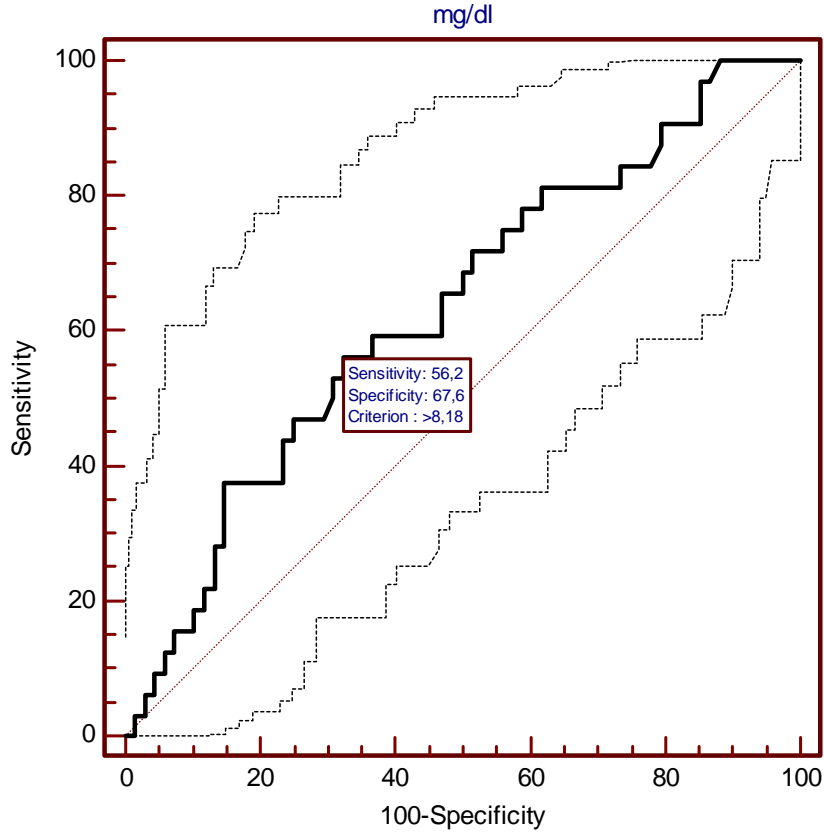
Eritroblast saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yoğun bakım 5.gün, 10.gün ve servis 1.gün CRP değerleri arasında anlamlı fark yokken; yoğun bakım 1.gün (p=0.034) ve yoğun bakım 15.gün (p=0.026) CRP değeri iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 8).

Tablo 8. Eritroblast saptanması-C-reaktif protein ilişkisi

		EB saptanan	EB saptanmayan	p değeri
1.gün CRP (mg/dl)	min.değer	0.53	0.16	p=0.034
	ortalaması	11.96 ± 11.97	8.12 ± 10.27	
	maks.değer	45.70	47.80	
5.gün CRP (mg/dl)	min.değer	0.80	0.70	p=0.994
	ortalaması	10.96 ± 9.94	11.62 ± 10.81	
	maks. değer	44	47.70	
10.gün CRP (mg/dl)	min. değer	1.25	1.03	p=0.368
	ortalaması	11.75 ± 7.41	10.74 ± 8.98	
	maks. değer	29.20	37.50	
15.gün CRP (mg/dl)	min. değer	8.94	1.39	p=0.026
	ortalaması	24.16 ± 13.88	11.29 ± 7.70	
	maks. değer	42.70	31.60	
Servis CRP (mg/dl)	min. değer	1.06	0.20	p=0.758
	ortalaması	6.55 ± 5.52	6.04 ± 5.27	
	maks. değer	18	26.60	

EB: Eritroblast, min.: Minimum değer, maks.: Maksimum değer.

APACHE II skor ve CRP'ye göre EB saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü incelendiğinde APACHE II skor etkisiz iken, CRP'ye göre EB saptanmasının duyarlılığı %56.2; özgüllüğü %67.6 idi. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.632 idi (Şekil 6).



Şekil 6. C-reaktif proteine göre eritroblast saptanmasının sensitivite-spesifitesi

Laboratuvar parametrelerinin EB saptanması ile ilişkisi incelendiğinde; WBC, Plt, Cr ve ALT'nin yoğun bakım 1.gün, 5.gün, 10.gün., 15.gün ve servis 1.gün değerleri ile EB saptanması arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı (Tablo 9).

Laboratuvar parametrelerinden yoğun bakım 1.gün Hb değeri EB saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.0024$). Eritroblast saptanan grubun Hb değeri ortalaması 10.94 ± 1.98 g/dl, en düşük Hb değeri 7 g/dl, en yüksek Hb değeri 16.1 g/dl idi. Eritroblast saptanmayan grupta Hb değeri ortalaması 11.98 ± 2.20 g/dl, minimum Hb değeri 7.4 g/dl, maksimum Hb değeri 16.2 g/dl idi.

Tablo 9. Eritroblast saptanması-laboratuvar parametreleri

		EB saptanan	EB saptanmayan	p değeri
WBC ortalama ± SD (/μL)	1.gün	12840.63 ± 7509.47	14929.41 ± 6351.14	p=0.073
	5.gün	12752.38 ± 5991.37	15459.52 ± 9028.06	p=0.423
	10.gün	15620.00 ± 6120.60	13156.52 ± 4603.53	p=0.308
	15.gün	20660.00 ± 13262.46	12531.25 ± 4215.64	p=0.160
	servis 1.gün	10160.00 ± 5222.43	12104.88 ± 6305.59	p=0.449
Plt ortalama ± SD (/μL)	1.gün	170250.00 ± 85654.21	219132.35 ± 125174.26	p=0.071
	5.gün	157761.90 ± 87707.98	201666.67 ± 97144.76	p=0.053
	10.gün	179400.00 ± 83586.54	246956.52 ± 136342.98	p=0.072
	15.gün	186000.00 ± 114063.58	276062.50 ± 191300.97	p=0.215
	servis 1.gün	201000.00 ± 99013.88	263975.61 ± 116756.90	p=0.189
Cr ortalama ± SD (mg/dl)	1.gün	2.31 ± 1.81	2.06 ± 1.72	p=0.375
	5.gün	1.30 ± 0.95	1.81 ± 1.73	p=0.453
	10.gün	1.91 ± 1.95	1.57 ± 1.59	p=0.557
	15.gün	2.07 ± 1.08	2.08 ± 2.59	p=0.322
	servis 1.gün	1.24 ± 0.86	1.34 ± 1.55	p=0.101
ALT ortalama ± SD (U/L)	1.gün	189.63 ± 455.99	56.39 ± 86.31	p=0.095
	5.gün	370.24 ± 1280.44	168.76 ± 562.98	p=0.229
	10.gün	54.60 ± 40.95	35.26 ± 59.16	p=0.052
	15.gün	43.20 ± 22.34	33.81 ± 24.06	p=0.409
	servis 1.gün	25.70 ± 15.68	33.69 ± 24.98	p=0.464

WBC: Lökosit, **Plt:** Trombosit, **Cr:** Kreatinin, **ALT:** Alanin transaminaz.

Eritroblast saptanması ile yoğun bakım 5.gün (p=0.332), 10.gün (p=0.131), 15.gün (p=0.173) ve servis 1.gün (p=0.380) Hb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Laboratuvar parametrelerinden yoğun bakım 1.gün, 5.gün, 10.gün ve 15.gün pH değerleri EB saptanan ve saptanmayan 2 grup arasında istatistiksel anlamlı değilken, servis pH değeri ile EB saptanması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.035$). Eritroblast saptanan grupta ($n=10$) pH değeri ortalaması 7.41 ± 0.078 , minimum pH değeri 7.21, maksimum pH değeri 7.49 idi. Eritroblast saptanmayan grupta ($n=40$) pH değeri ortalaması 7.39 ± 0.43 , minimum pH değeri 7.32, maksimum pH değeri 7.49 idi.

Hipoksi ile EB saptanması arasındaki ilişki incelendiğinde yoğun bakım 1.gün, 5.gün, 10.gün ve servis 1.gün PaO₂ değerleri ile EB saptanması ilişkisiz idi. Yoğun bakım 15.gün takiplerinde EB saptanan grupta ($n=5$) PaO₂ değeri ortalaması 67.76 ± 18.59 , minimum PaO₂ değeri 55, maksimum PaO₂ değeri 100 idi. Eritroblast saptanmayan grupta ($n=16$) PaO₂ değeri ortalaması 88.42 ± 20.66 , minimum PaO₂ değeri 62.9, maksimum PaO₂ değeri 124 idi. İki grup arasında yoğun bakım 15.gün PaO₂ değeri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.039$) (Tablo 10).

Tablo 10. Eritroblast saptanması-laboratuvar parametreleri

		EB saptanan	EB saptanmayan	p değeri
Hb ortalama \pm SD (gr/dl)	1.gün	10.94 \pm 1.98	11.98 \pm 2.20	p=0.024
	5.gün	11.38 \pm 1.79	10.88 \pm 1.93	p=0.332
	10.gün	10.68 \pm 1.83	9.86 \pm 1.78	p=0.131
	15.gün	10.56 \pm 2.25	9.07 \pm 1.76	p=0.173
	servis 1.gün	11.53 \pm 1.95	12.08 \pm 2.24	p=0.380
PaO₂ ortalama \pm SD (mmHg)	1.gün	93.23 \pm 53.41	100.76 \pm 63.23	p=0.569
	5.gün	76.35 \pm 19.01	84.57 \pm 22.46	p=0.155
	10.gün	81.18 \pm 20.64	80.50 \pm 23.68	p=0.739
	15.gün	67.76 \pm 18.59	88.42 \pm 20.66	p=0.039
	servis 1.gün	80.34 \pm 26.04	80.58 \pm 27.27	p=0.814
pH ortalama \pm SD	1.gün	7.29 \pm 0.107	7.31 \pm 0.12	p=0.306
	5.gün	7.37 \pm 0.08	7.38 \pm 0.07	p=0.878
	10.gün	7.32 \pm 0.12	7.39 \pm 0.04	p=0.116
	15.gün	7.33 \pm 0.07	7.37 \pm 0.08	p=0.301
	servis 1.gün	7.41 \pm 0.07	7.39 \pm 0.04	p=0.035

EB: Eritroblast, Hb: Hemoglobin.

Dirençli hipertansiyon ve dirençli hiperglisemi ile EB saptanması arasındaki ilişkinin incelenmesinde çalışmaya alınan 100 hastanın 82'sinin değerleri kullanıldı.

Birinci gün 82 hastanın 13'ünde (%15.9) dirençli hipertansiyon saptandı. Hipertansiyonu olan 13 hastanın 4'ünde (%30.8) EB saptanırken; 9'unda EB yoktu. Hipertansiyon saptanmayan 69 hastanın 23'ünde (%33.3) EB saptandı; 46'sında (%66.7) EB yoktu.

Beşinci gün takiplerinde toplam hasta sayısı 51 idi. Elli bir hastanın 6'sında (%11.8) hipertansiyon saptandı. Altı hastanın 1'inde (%16.7) EB saptandı; 5'inde (%83.3) EB yoktu. Hipertansiyonu olmayan 45 hastanın 17'sinde (%37.8) EB saptanırken; 28'inde (%62.2) EB saptanmadı.

Onuncu gün takiplerde hasta sayısı 28 idi. Hipertansiyonu olan 2 (%7.1) hastanın hiçbirinde EB saptanmadı. Hipertansiyonu olmayan 26 hastanın (%92.9) 9'unda (%34.6) EB saptandı; 17'sinde (%65.4) EB yoktu.

On beşinci gün hasta sayısı 18 idi. Hastaların hiçbirinde hipertansiyon saptanmadı.

Servis takiplerinde hasta sayısı 41 idi. Hipertansiyonu olan 6 hastanın (%14.6) 2'sinde (%33.3) EB saptandı; 4'ünde (%66.7) EB yoktu. Hipertansiyonu olmayan 35 hastanın (85.4) 7'sinde (%20) EB saptanırken; 28'inde (%80) EB yoktu.

Yoğun bakım 1.gün ($p=1.000$), 5.gün ($p=0.574$), 10.gün ($p=0.822$), 15.gün ve servis ($p=0.845$) takiplerinde dirençli hipertansiyon ile EB saptanması istatistiksel olarak ilişkili değildi.

Çalışmaya alınan 100 hastanın 82'si hiperglisemi açısından değerlendirmeye alındı.

Birinci gün yoğun bakım takiplerinde 82 hastanın 19'unda (%23.2) hiperglisemi saptandı. On dokuz hastanın 5'inde (%26.3) EB saptanırken, 14'ünde (%73.7) EB yoktu. Hiperglisemi saptanmayan 63 hastanın (%76.8) 22'sinde (%34.9) EB saptandı; 41'inde (%65.1) EB yoktu.

Beşinci gün yoğun bakım takiplerinde hasta sayısı 51 idi. Elli bir hastanın 14'ünde (%27.5) hiperglisemi mevcuttu. On dört hastanın 5'inde (%35.7) EB saptandı; 9'unda (%64.3) EB yoktu. Hiperglisemisi olmayan 37 hastanın 13'ünde (%35.1) EB saptanırken, 24'ünde (%64.9) EB saptanmadı.

Onuncu gün hasta sayısı 28 idi. Hiperglisemisi olan 8 (%28.6) hastanın 3'ünde (%37.5) EB saptandı; 5'inde (%62.5) EB yoktu. Hiperglisemisi olmayan 20 hastanın (%71.4) 6'sında (%30) EB saptanırken, 14'ünde (%70) EB yoktu.

On beşinci gün takip edilen hasta sayısı 18 idi. Hiperglisemisi olan 4 hastanın (%22.2) 2'sinde (%50) EB saptandı; diğer 2'sinde (%50) EB yoktu. Hiperglisemisi olmayan 14 hastanın (%77.8) 3'ünde (%21.4) EB saptandı; 11'inde (%78.6) EB yoktu.

Servis takiplerinde hasta sayısı 41 idi. Servise çıkan hastaların sadece 2'sinde (%4.9) hiperglisemi saptandı. Hiperglisemisi olan her iki hastada da EB saptanmadı. Hiperglisemisi olmayan 39 hastanın (%95.1) 9'unda (%23.1) EB saptandı; 30'unda (%76.9) EB yoktu.

Yoğun bakım 1.gün ($p=0.674$), 5.gün ($p=1.000$), 10.gün ($p=1.000$), 15.gün ($p=0.623$) ve servis ($p=1.000$) takiplerinde dirençli hiperglisemi varlığı ile EB saptanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm demografik verileri EK-3'te cd ile sunulmuştur.

TARTIŞMA

Dahili bilimler yoğun bakım ünitemizde çevresel kanda en az bir kez EB görülme insidansı %32 idi. Stachon'un (17) "hastanede yatan hastalarda" yaptığı çalışmasında en yüksek EB insidansı (%23.3) genel ve acil cerrahi yoğun bakım ünitesinde görülürken, kardiyotorasik cerrahi ünitesinde insidans %19.6, dahili bilimler yoğun bakım ünitesinde %17.6, servis hastalarında %2.4 idi. Stachon'un (3) "yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada benzer şekilde en yüksek EB insidansı %22.5 ile genel ve acil cerrahi yoğun bakım ünitesinde görülmüştür. Çalışmamıza cerrahi yoğun bakım hastaları, son 15 gün içinde cerrahi geçirmiş olan hastalar ve yoğun bakım tedavisi sırasında çeşitli nedenlerle cerrahi geçirmiş olan hastalar alınmadı. Bu nedenle cerrahi ünitelerinden elde edilen sonuçlar üzerinden sadece yorumlar yapılabilecektir. Stachon'un (4) "dahili yoğun bakım" hastalarında yaptığı çalışmasında EB insidansı %17.5'dir. Çalışmamızda elde edilen veriler bildirilenlerden daha yüksektir. Bu olasılıkla yöntemden kaynaklanmış olup biz manuel sayım ile otomatik sayım değerlerinin toplamını aldık. Diğer çalışmalarda sadece otomatik sayım değerleri alınmıştır.

EB sayımında geçerli olan en hassas yöntem otomatik cihaz ile yapılan sayımdır. Periferik yayma yöntemi ile $200/\mu\text{L}$ 'den daha az sayıdaki EB'lerin saptanması zordur (3). Günümüzde cihaz ile sayım önerilirken, cihaz sayımlarını da olumsuz etkileyen etmenler vardır. Cihaz ile sayımda cihazın sayma eşiğinden daha az sayıdaki EB'ler, 35 fl'den büyük EB'ler, dev trombositler, trombosit kümelenmeleri, parçalanmaya dirençli alyuvarlar, malarya parazitleri, çok küçük veya çok parçalı lenfositler ve çökelmiş büyük proteinler yanlışlıklara neden olmasına rağmen (29) otomatik kan sayım cihazı ile $100/\mu\text{L}$ 'den daha az EB sayılarının saptanması mümkündür (3). Kullandığımız cihazı üreten firmanın cihaz için EB ölçüm limiti $20/\mu\text{L}$ 'dir.

Stachon'un yapmış olduğu üç çalışmasında da EB sayımı otomatik kan sayım cihazı ile yapılmıştır. Çalışmamızda kullanılan cihazın kalibrasyonunun tam olarak yapılamaması, çalışma süresince hata vermesi nedeni ile EB sayımında cihaz ve manuel sayım yöntemleri ile saptanan EB sayılarının toplamı kullanıldı. Kullandığımız cihazın kalibrasyon sorunlarına rağmen, cihaz ve manuel sayım yöntemleri arasında orta derecede korelasyon saptandı. Çalışmamızda otomatik kan sayım cihazı ile EB sayım insidansı %14'dür. Otomatik cihaz ile sayımda saptanan EB insidansı Stachon'un dahili bilimler yoğun bakım hastalarında saptadığı insidansa (%17.5) benzerdir.

Önceki çalışmalara benzer şekilde kadın ve erkek cinsiyet arasında EB insidansı açısından farklılık saptanmadı (3,4,17). EB saptanmasında cinsiyetin herhangi bir etkisi yoktu.

Stachon'un çalışmasında (3,4) EB saptanma insidansı yaş ile artış göstermiştir. Kırk yaş altı hastaların %3'ünde EB saptanırken; altmış yaş üstü hastaların %10'undan fazlasında en az bir kez EB varlığı saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda EB saptanmasında yaşın etkisi olmadığı bulunmuştur.

Yaşamsal risk oluşturan hastalıklarda çevresel kanda EB görülmesinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (3,4). Pulmoner emboli, pnömoni, ARDS, şantlı kalp hastalıklarında, kardiyopulmoner hipoksi gelişmekte, akciğerden kanın perfüzyonunda yetersizlik, alveollerin yetersiz ventilasyonları ya da kanın sağdan sola intrapulmoner şanti gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden hipoksi gelişmekte ve hipoksinin indüklediği eritropoez sonrasında kemik iliği uyarılmasına bağlı çevresel kanda EB görülmektedir (3). Kalp yetersizliğinde eritroblastemi bilinen bir durumdur. Cabot (15), ciddi anemili dekompanze kalp yetersizliği olan 3 olgu, Frank ve Hartmann (15) ise sağ kalp yetersizlikli 6 olgu tanımlamışlardır. Cabot'un (15) olgularında eritroblastemi kalp yetersizliğinden çok aneminin uyardığı eritropoez sonucu gelişen kemik iliği yanıtı lehine değerlendirilmiştir. Frank ve Hartmann'ın (15) anemik olmayan olgularında ise 3 hastada ventrikül içi tromboz, bir hastada sağ pulmoner arterde tromboz ve 2 hastada mitral stenoz sonrası ileri ciddi dekompanzasyon mevcuttur. Frank ve Hartmann'ın kalp yetersizliği olgularında eritroblasteminin kardiyak veya pulmoner tromboza bağlı hipoksi sonucunda geliştiği düşünülmüştür. Sonraki çalışmalarda Walter ve ark. (15) olgularından tromboz veya infarktla komplike tüm olguları çıkarıp sadece dekompanze kalp yetersizlikli olguları incelediklerinde, çevresel kanda EB görülmemiştir.

Yoğun bakım hastalarında böbrek yetersizliği, sepsis, karaciğer yetersizliği, serebral hastalıklar gibi çeşitli durumlarda çevresel kanda EB görülmesinin mekanizması tam olarak

bilinmemektedir (10). Yoğun bakım hastalarında eritroblastemi durumunda kemik iliği-kan bariyerinin yıkıldığı bilinse de, bu yıkılmanın sebebi açıklanamamıştır (10). Kanda EB görülmesine kemik iliğinde patolojik bir uyarılmanın mı yoksa kemik iliğinde bir hasarlanmanın mı yol açtığı henüz bilinmemektedir (16). Eritroblastemiye neden olan kemik iliği fonksiyon bozukluğunun patolojik bir sitokin ortamı sonrasında gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Stachon ve ark. (16) tarafından kanda EB varlığının artmış Epo, IL-3 ve IL-6 konsantrasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Epo'nun eritropoezdeki birçok aşamayı uyardığı bilinmektedir. IL-3 hemopoetik çoğalma ve farklılaşmanın bir çok fazını aktive etmektedir. İnflamasyon gelişiminde önemli bir role sahip olan IL-6'nın ise eritropoez üzerine direkt etkisinin olduğu bilinmektedir. Stachon'un çalışmasında EB saptanan hastalarda IL-3, IL-6 ve IL-12p70 değerleri EB görülmeyen hastalardan belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Ortalama Epo konsantrasyonu ve retikülosit düzeyleri de EB saptanan hastalarda anlamlı derecede yüksektir. Dolayısıyla yoğun bakım hastalarında çevresel kanda EB varlığı, hipoksinin uyardığı Epo; inflamasyon sonrasında artan IL-3 ve IL-6'nın bir sonucu olabilir, yoğun bakım hastalarında eritroblastemi altta yatan hipoksik ve inflamatuvar hasarları gösteren bir parametre olarak değerlendirilebilir denilmiştir.

Dahili yoğun bakım hastalarında yapılan çalışmada akut koroner sendrom, gastrointestinal hastalıklar ve kalp yetersizliği ile EB saptanması ilişkili bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda EB varlığı ile tanı gruplarımızdan hiç biri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durumun olgu sayılarımızın azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür. [Yoğun bakım hastalarında EB saptanmasının altta yatan hastalıktan bağımsız olduğunu bildiren çalışmalarda olmasına rağmen, yukarıda verilen patofizyolojik mekanizmalara bakıldığında sorunun olgu sayılarının azlığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (3,4).] Ayrıca çalışmamızda EB saptanması ile tanımlanmış ölüm nedenlerinden hiç birisinin bağlantılı olmadığı da gösterilmiştir.

Yoğun bakım ünitemizde bildirilen 6 aylık zaman dilimi içinde ölüm oranı %50 olarak saptanmıştır. EB saptanmayan grupta ölüm oranı %41.2 (28/68) iken; EB saptanan grupta %68.8 (22/32) oranında anlamlı derecede yüksektir (p=0.018). Kanda en az bir kez saptanmış EB varlığı ölüm oranını 3.14 kat arttırmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında yapılan bir başka çalışmada EB saptanan grupta ölüm oranı %42 (34/81) iken, saptanmayan grupta %5.9 (20/340) olarak bulunmuştur (3). Stachon'un (4) dahili yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmada benzer şekilde EB saptanan hastaların ölüm oranı %50.7 (34/67) dir; EB saptanmayan hastaların ölüm oranı (%9.8) (31/316) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamız daha önceki

çalışmalara uygundur. Çalışmamızda EB saptanmayan grupta ölüm oranı yüksekliği (%41.2) toplam ölüm oranı yüksekliğimize bağlanmıştır.

Eritroblastın yoğun bakım ilk gününde saptanması ile yoğun bakım tedavisinin daha sonraki dönemlerinde saptanması arasında ölüm oranı benzerdir. EB saptanan 32 hastanın 20'sinde (%65) yoğun bakıma kabul edildikleri ilk gün kanda EB görülmüştür. Çalışmamızda yoğun bakıma alındığı sırada (1. gün) EB saptanan 20 hastanın 13'ü (%65) ölmüş; sonraki izlemlerde EB saptanan hastalardan, yoğun bakım 5. gün izleminde EB saptanmış olan 10 hastanın 7'si (%70); onuncu gün izleminde EB'si olan 6 hastanın hepsi (%100) ölmüştür. Onbeşinci gün takiplerinde EB saptanan 4 hastanın ise 3'ü (%75) ölüm ile sonuçlanmıştır. Kanda EB saptanması, saptandığı günden bağımsız olarak artmış ölüm riskiyle ilişkilidir. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi günlük EB ölçümleri hastaların günlük risk değerlendirmesinde kullanılabilir (3,4). Yoğun bakım hastalarında EB saptanması hastanın genel durumunun ciddiyetinin ve kötü prognozunun bir göstergesidir.

Çalışmamızda daha önceki çalışmalara benzer şekilde (3,4,11,17,19) artan EB sayıları ile birlikte ölüm oranı da artmıştır. Bir-49.9/ μ L aralığında EB'ye sahip 8 hastanın 3'ü (%37.5); elli-99.9/ μ L EB'ye sahip 10 hastanın 7'si (%70); yüz-199.9/ μ L EB'si olan 11 hastanın 8'i (%72); iki yüz-299.9/ μ L EB'si olan 6 hastanın 4'ü (%66.6); üç yüz-499.9/ μ L EB'ye sahip 6 hastanın 5'i (%83) ölmüştür. İki yüz/ μ L'den çok EB sayılarında ölüm oranı %78 (11/14) iken, 500/ μ L ve daha fazla EB sayılarında tüm hastalar (n=2) ölmüştür. Eritroblast grupları (0; 1-49.9; 50-99.9; 100-199.9; 200-299.9; 300-499.9; \geq 500) içinde bir üst basamağa geçilmesi durumunda tahmini ölüm riski 1.704 kat artmaktadır.

Çalışmamızda 0-50/ μ L aralığında bir hasta ve ilginç olarak 200-300/ μ L aralığında yüksek EB'ye sahip 2 hasta servise taburcu edilmiştir.

Eritroblast saptanmış iken servise çekilen 3 hastadan biri, 16 sıra nolu hasta pnömoni ve kronik böbrek yetmezliği tanısı ile serviste takip edilirken genel durumunun bozulması üzerine derin metabolik asidoz tanısı ile DYB'a devir alındı. Yoğun bakım 1. gün bakılan EB sayısı 0 idi. Yoğun bakıma giriş APACHE II skoru 34 (ölüm oranı:%53-90) olarak hesaplandı. Dört günlük antibiyoterapi, hemodiyofiltrasyon ve mekanik ventilatör ile yoğun bakım tedavisi sonrasında genel durumu düzelen hasta servise taburcu edildi. Yoğun bakımdan çıkış APACHE II skoru 21 (ölüm oranı:%24-29) idi. Servis 1. gün bakılan EB sayısı 34/ μ L olarak saptandı. On günlük servis tedavisi sonrasında tekrar genel durumunun bozulması üzerine dahili bilimler yoğun bakım ünitemizde yer olmaması nedeni ile cerrahi yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakıma giriş APACHE II skoru 29 (ölüm oranı:%50-62) idi. Şuur durumu nöroloji tarafından hipoksik ensefalopati olarak değerlendirilen,

antibiyoterapisi genişletilen, mekanik ventilatör altında takip edilen hasta yoğun bakım tedavisi 5. gününde hayatını kaybetti.

Çalışmamızda 1 sıra nolu hasta nefes darlığı yakınması ile dış merkeze başvurup kardiyopulmoner arrest geçirmesi üzerine yoğun bakımımıza devir alındı. Yoğun bakım giriş APACHE II skoru 24 (ölüm oranı:%24-29) idi. Birinci gün bakılan EB 93/ μ L olarak saptandı. Mekanik ventilatör altında takip edilen hastanın birinci gün saptanan karaciğer enzim yüksekliği (ALT:222 U/L) hipoksiye bağlandı. Beşinci ve 10. günlerdeki izlemlerinde EB sayısı 0 olarak saptandı. On beşinci gün takibinde EB sayısı 96/ μ L idi. Hasta yoğun bakım tedavisinin 26. gününde servise taburcu edildi. Yoğun bakım çıkış APACHE II skoru 22 (ölüm oranı:24-29) idi. Servis 1. gününde bakılan EB sayısı 224/ μ L olarak saptandı. Serviste 9 gün kadar takip edilen hasta sonrasında evine taburcu edildi. Hasta halen yatağa bağımlı olarak hayatını devam ettirmektedir.

Kırk yedi sıra nolu hasta tip II solunum yetmezliği tanısı ile yoğun bakımımıza devir alındı. Hastanın yoğun bakıma giriş APACHE II skoru 27 (ölüm oranı: %50-62) idi. Birinci gün bakılan EB düzeyi 300/ μ L saptandı. Mekanik ventilatör ve antibiyoterapi altında tedavisi düzenlenen hastanın beşinci gün bakılan EB sayısı 0 idi. Dokuz günlük yoğun bakım tedavisi sonrasında servise taburcu edildi. Hastanın yoğun bakımdan çıkış APACHE II skoru 19 (ölüm oranı:%13-20) olarak hesaplandı. Servis 1.gün EB sayısı 200/ μ L idi. Servise yatışının 3.gününde evine taburcu edildi. Taburculuk sonrası hastaya tekrar ulaşılamadı.

Eritroblast saptanan grubun kliniğinin ağır olması, artmış ölüm riski nedeni ile yoğun bakım takip süresinin daha uzun olması beklenirken; çalışmamızda EB saptanan ve EB saptanmayan grupların yoğun bakımda kalış süreleri benzer olarak bulunmuştur ($p=0.868$). Sadece yoğun bakım tedavisi 5. gününde EB saptanması, yoğun bakımda kalış süresini kısaltmıştır. Bu durum EB saptanan grubun hastalığının ciddiyetine bağlı olarak erken ölümün bir sonucu olabilir. Çalışmamızda kanda bir kez saptanan EB varlığının ve yoğun bakım tedavisi süresince 5. gün dışında diğer günlerdeki izlemlerde EB varlığının yoğun bakımda kalış süresine etkisi saptanmamıştır. EB saptanmayan olguların, saptanan gruba göre yoğun bakımda daha uzun süre kalıyor olması, bizim titizliğimizin ve gereksiz olarak yoğun bakım ihtiyacı kalmadığı halde hastayı yoğun bakımda tutuyor olduğumuzun göstergesi olabilir.

Çalışmamızda hastaların yoğun bakıma alındıkları ilk gün %20'sinde (20/100) EB saptandı. Ortalama olarak EB'ler yoğun bakım tedavisinin 3. gününde (3.09 ± 3.13 gün) kanda ilk kez saptanmakta idi. EB'lerin ilk olarak saptanma zamanı ölümden 4.45 ± 4.90 gün önce idi. EB saptanmasının istatistiksel olarak ölüm gününe etkisi yoktu, fakat EB saptanan grubun ölüm günü ortalaması (8.05 ± 6.9); EB saptanmayan gruptan (15.33 ± 27.5) daha kısa

idi. Bu durum EB saptanan grubun kliniğinin ve genel durumunun ciddiyetinden kaynaklanan erken ölümün bir sonucu idi.

Eritroblast saptanan olguların yaşam süresi Kaplan-Meier sağkalım analizinde EB saptanmayan olgulardan daha kısa olarak bulundu. Yoğun bakım hastalarında EB saptanması, yaşam süresinin kıaldığını gösterebilir (Log Rank test, $p=0.010$). Çevresel kanda saptanan EB'ler hastalığın ciddiyeti ve erken ölümün göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Yoğun bakım hastalarının klinik risk değerlendirilmesinde çeşitli skora sistemleri kullanılmaktadır. Fizyolojiye dayalı ve yaygın biçimde kullanılan başlıca yoğun bakım skora sistemleri APACHE I, II, III, The Mortality Probability Model (MPM) I, II, The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) I, II ve Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)'dır. Bu modellerin hepsi kritik hastaların kalp hızı, kan basıncı, nörolojik durumu ve laboratuvar değerleri gibi sürekli takip edilen parametrelerin fizyolojik sınırların dışındaki kayıtlarını temel alarak ve ilerlemiş yaşla ve kronik hastalıklarla değişmiş olan fizyolojik rezervlerini de hesaba katarak tahminde bulunan skora modelleridir. Skora sistemlerinin kullanımının altında yatan temel hipotez, yoğun bakım ünitesine kabulde değerlendirilen klinik değişkenler ile tedavi sonuçları ve yaşam olasılığını öngörebilmektir. Bu hipotez artan yaş, alta yatan kronik hastalık varlığı ve ciddi fizyolojik bozukluklar arttıkça ölüm riskinde arttığı yönündeki gözlemlere dayanmaktadır. Başlangıçta skorlamalar tahmini ölüm oranını belirlemek amacı ile yoğun bakıma kabulde veya buradaki ilk 24 saat içinde hesaplanırken; son zamanlarda bunu güncelleştirmek için skorların yoğun bakım yatış süreci boyunca hesaplanması tercih edilmektedir (30).

Heterojen yoğun bakım ünitesi hastalarında hastalık süreçleri için APACHE II, APACHE III ve SAPS II'nin kullanılabilirliği benzerdir. APACHE II, APACHE III hastalığa spesifik skorlamalar iken, SAPS II ve MPM II hastalığa spesifik olmayan skorlamalardır. Organ yetersizliği temel alınarak geliştirilen skorlamalar ise, SOFA (Ardışık Organ Yetersizliğinin Değerlendirilmesi), MODS (Çoklu Organ Yetersizliği Skoru) ve LODS (Lojistik Organ Disfonksiyon Sistemi) dur.

APACHE II skorlaması, hastalığa özgü bir skorlamadır. Hastanın yaşı, yoğun bakıma kabul şekli, kronik sağlık durumu ve akut fizyolojik skor denilen 12 fizyolojik değişkeni kullanarak hastane ölüm oranını tahmin etmeye çalışır. Skorlamada yoğun bakıma girişten itibaren ilk 24 saat içinde en anormal değerler hesaplamaya dahil edilmektedir.

Yoğun bakım hastalarımızın klinik risk skorası APACHE II skoru ile yapılmıştır. Stachon çalışmasında (4) EB kategorileri (1-100, 101-200, >200/ μ L) içindeki her bir artışın, 4 APACHE II skorundaki artışa karşılık geldiğini belirtmiştir. APACHE skoruna EB eklenerek

skorun düzenlenmesinin hastaların prognozlarının değerlendirilmesinde daha efektif olacağı belirtilmiştir.

Olgularımızda giriş APACHE II skorunda EB saptanması etkisiz iken, servise çekilen hastalarda çıkış APACHE II skoru EB saptanması durumunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Daha önceki çalışmalar yoğun bakım hastalarının taburculuklarına karar vermede EB'lerin kullanılabilmesi yönündedir (3,4). Kanda EB saptandığı süreçte, hastaların yoğun bakım ihtiyacının devam ettiği, servise çekilmeyip yoğun bakımda takip edilmeleri gerektiği çalışmalarda belirtilmiştir. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde düşüncemiz hasta EB saptandığı süreçte yoğun bakımda takip edilmesi yönündedir.

C-reaktif protein, APACHE II skoru, PaO₂ ve EB saptanmasının ölüm oranı üzerine duyarlılığı ve özgüllüğü incelendiğinde; APACHE II skorunun duyarlılığı %30, özgüllüğü %96; Eritroblast varlığının duyarlılığı %44, özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır. Bu durum APACHE II skor ile EB'nin birlikte değerlendirilmesinin düşük ölüm riskini belirlemede daha etkin olabileceğini göstermektedir.

Vücudun savunma mekanizmaları kimyasal, mekanik ve çevresel uyarılarla hasarlanmış doku, organ ve çalışmalarını tamir etmek için düzenlenmiş yapıdadır. İnflamasyon vücuda zarar veren etkiye karşı normal bir fizyolojik yanıtıdır. Hipoksi, enfeksiyon, şok, tromboz, sepsis ve organ yetersizlikleri vücutta inflamatuvar kaskatı başlatmakta, homeostatik dengenin bozulması sonucunda gelişen inflamatuvar yanıt çeşitli medyatörlerin salınmasına neden olmaktadır. İnflamatuvar medyatörler üzerinden vücudun savunma sistemleri aktive edilmekte, savunma mekanizmaları aracılığı ile de homeostatik denge yeniden kurulmaktadır. Vücutta inflamatuvar bir uyarana ani yanıtta, akut faz yanıtı sırasında stimule olan proteinlerden biri de CRP'dir. CRP düzeyi vücutta TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin oluşturduğu inflamasyonun bir ölçütüdür ve kliniğin tanımlanması (inflamatuvar-noninflamatuvar), hastalık aktivitesi ve prognoz değerlendirmede bilgi sağlamaktadır (31).

İnflamasyon belirteçlerinden CRP, vücutta homeostatik dengenin bozulduğunun göstergelerinden biridir. Çalışmamızda yoğun bakım tedavisi 1. gün ve 15. gün gözlenen CRP yüksekliği, EB varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Çevresel kanda EB saptanması da CRP yüksekliği gibi homeostazisin bozulduğunun bir göstergesidir. Çalışmamızda ölüm riskini belirlemede CRP'ye göre EB saptanmasının duyarlılığı %56.2; özgüllüğü %67.6 olarak hesaplanmıştır.

Kemik iliği üzerinde stres oluşturabilecek durumlardan organ yetersizlikleri ile ilişkili laboratuvar parametrelerinden Cr, ALT, inflamasyon göstergelerinden WBC sayısı, kanama

sorunları üzerinden genel durum bozukluğuna yol açabilecek Plt değerleri alışmamızda EB varlığı ile ilişkisiz bulunmuştur. Bu durum EB saptanmasının kötü prognoz açısından kanıtlanmış laboratuvar risk parametrelerinden bağımsız bir risk göstergesi olduğunun kanıtıdır. EB saptanması ile böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, kanama bozukluğu yaratabilecek Plt sayıları açısından kabul edilmiş laboratuvar parametreleri arasında hiçbir belirgin ilişki saptanmamıştır.

Laboratuvar parametrelerinden yoğun bakım 1. gün EB saptanması, anemi ile ilişkili bulunmuştur. Yoğun bakım 1. gün CRP değeri EB varlığı ile ilişkilidir. Yoğun bakım 1. gün CRP yüksekliği ve anemi varlığı kemik iliği stresinin bir göstergesidir ve kemik iliği üzerindeki stresin bir sonucu olarak kanda EB saptanmasına neden olmuştur.

Asidoz ve alkalozda kemik iliği yanıtının değerlendirilmesi açısından olguların kan gazı değerleri incelenmiştir. Yoğun bakımdan servise alınan hastaların kan pH'ları normal sınırlar içinde olmakla beraber, EB saptananlarda istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ve bu durum rastlantısal bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Kardiyopulmoner hastalıklarda hipoksi sonucu gelişen eritropoez üzerinden eritroblastemi varlığı önceki çalışmalarda belirtilmiştir (10,15). Çalışmamızda tüm hastalarda 15. gün PaO₂ değerleri ile kanda EB varlığı ilişkili bulunmuştur. Hipoksinin yarattığı kemik iliği stresi EB saptanmasına neden olmaktadır. Yoğun bakım izlemlerinde diğer günlerde EB ile PaO₂ değeri ilişkisiz olması, hastaların hipoksiye maruz kalmadan direkt mekanik ventilatör kullanımından kaynaklanıyor olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda dirençli hipertansiyon ve dirençli hipergliseminin kemik iliği üzerinde oluşturabileceği stres üzerinden EB saptanması ile ilişkisinin incelenmesi planlanmıştır. Fakat olgularımızda EB varlığına hipertansiyon ve hipergliseminin kanıtlanmış etkisi saptanmamıştır.

Yoğun bakım ünitelerinde hastanın genel durumunun ciddiyeti ve prognozunun belirlenmesi tedavi şeklinin kararlaştırılmasında yol göstericidir. Hastanın nabız, kan basıncı, solunum sayısı gibi fizyolojik parametreleri dışında, kliniğindeki değişimleri yansıtan laboratuvar parametreleri, organ yetersizliği ile ilişkili değerlendirmeler ve klinik risk skora sistemleri yoğun bakım hastalarının dinamik takibinde kullanılmaktadır. Bunların dışında hastanın klinik seyri ve hastalık şiddeti açısından kullanılabilecek yeni parametrelerden biri de çevresel kanda EB saptanmasıdır. Çalışma sonuçlarımız yoğun bakım hastalarında çevresel kanda saptanan EB'nin kötü prognoz ve artmış ölüm riskini gösterdiği yönündedir. Çalışmamız EB'nin diğer parametrelerden bağımsız bir risk göstergesi olarak

kabul edilebileceği ve yoğun bakım hastalarında ölüm riskini belirlemede kullanılabileceği yönündedir.

SONUÇLAR

Çalışmamızda dahili bilimler yoğun bakım ünitesinde çevresel kanda saptanan EB varlığının ölüm oranına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

1. Dahili bilimler yoğun bakım ünitemizde çevresel kanda en az bir kez EB saptanma insidansı %32'dir.
2. Eritroblast sayımında cihaz ve manuel yöntem arasında orta derecede korelasyon mevcuttur (1. gün $r^2= 0.546$ $p=0.001$; 5. gün $r^2= 0.401$ $p=0.01$; 10. gün $r^2= 0.442$ $p=0.01$; servis 1. gün $r^2= 0.479$ $p=0.001$).
3. Kadınlarda EB saptanma oranı %35.2; erkeklerde %30.3'dür. Eritroblast saptanmasına cinsiyetin etkisi bulunmamıştır ($p=0.779$).
4. Eritroblast saptanan grubun yaş ortalaması 68.91 ± 13.19 yıl iken, EB saptanmayan grubun 62.68 ± 18.04 yıldır. Eritroblast varlığına yaşın etkisi gösterilememiştir ($p=0.084$).
5. Eritroblast saptanması ile tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur. Eritroblast varlığı altta yatan hastalıklarla ilişkili bulunmamıştır.
6. Yoğun bakım ünitemizde ölüm oranı %50'dir. Eritroblast saptanmayan grubun ölüm oranı %41.2 (28/68) iken; EB saptanan grubun ölüm oranı (%68.8) (22/32) anlamlı derecede yüksektir. Eritroblast varlığı durumunda ölüm oranı 3.14 kat artmaktadır .
7. Eritroblastın yoğun bakım ilk gününde saptanması ile yoğun bakım tedavisinin daha sonraki dönemlerinde saptanması arasında ölüm oranı açısından fark yoktur. Kanda EB saptanması, saptandığı günden bağımsız olarak artmış ölüm riski ile ilişkilidir.
8. Artan EB sayısı ile ölüm oranı artmaktadır. 1-49.9/ μ L aralığında EB sayısında ölüm oranı %37.5 iken; >200/ μ L EB sayısında ölüm oranı %78'e yükselmektedir. $\geq 500/\mu$ L EB sayılarında tüm hastalar ölmektedir. Eritroblast grupları (0; 1-49.9; 50-99.9; 100-199.9; 200-

299.9; 300-499.9; ≥ 500) içinde bir üst basamağa geçişte ölüm için tahmini risk 1.704 kat artmaktadır (Odds ratio=1.704, p=0.002).

9. Çalışmamızda çevresel kanda EB ortalama olarak 3.09 ± 3.13 . günde (minimum 1; maksimum 10. gün) saptanmıştır. Olgularımızda ortalama olarak ölümden 4.45 ± 4.90 gün önce (minimum 0; maksimum 19. gün) çevresel kanda EB görülmektedir.

10. İlginç olarak EB saptanan grubun yoğun bakımda kalış süresi ortalaması 8.62 ± 6.69 gün (minimum 1; maksimum 29), EB saptanmayan grubun 11.94 ± 18.53 gün (minimum 1; maksimum 143)'dür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte EB saptananlarda erken ölüm veya EB saptanmayan olguların gereksiz olarak yoğun bakımda uzun süre tutulması ile açıklanabilir. Önemli olarak yoğun bakım izlemlerinde sadece 5. günde saptanan EB varlığının yoğun bakımda takip süresini kısalttığı görülmüştür. Bu durum EB saptanan hastaların genel durumunun ciddiyetinden kaynaklanan erken ölüme bağlanmıştır.

11. Kaplan-Meier sağ kalım analizinde EB saptanmasının yaşam süresini kısalttığı görülmüştür (Log Rank test, p=0.010).

12. Eritroblast varlığı yoğun bakıma giriş APACHE II skoru ile ilişkisizdir (p=0.234). Fakat servise çekilen hastalarda yoğun bakımdan çıkış APACHE II skoru EB varlığında anlamlı derecede yüksektir (p=0.007). Servise nakilde EB varlığı, hastaların devam eden yoğun bakım tedavisi ihtiyacının göstergesi olabilir. Bu durum hastanın kanda EB saptandığı sürece yoğun bakım tedavisine devam edilmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir.

13. Ölüm oranı üzerine APACHE II skorunun duyarlılığı %30, özgüllüğü %96; Eritroblast varlığının duyarlılığı %44, özgüllüğü %80 olarak saptanmıştır. Bu durum APACHE II skor ile birlikte EB'nin değerlendirilmesinin, düşük ölüm riskini belirlemede daha efektif olacağını göstermektedir.

14. Yoğun bakımda 1. gün (p=0.034) ve 15. günde gözlenen (p=0.26) CRP yüksekliği, EB varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Eritroblast saptanması, CRP yüksekliği gibi vücutta homeostatik dengenin bozulduğunun bir göstergesidir.

15. Çalışmamızda EB varlığının CRP'ye göre ölüm riskini belirlemede duyarlılığı %56.2; özgüllüğü %67.6 dır.

16. Çevresel kanda EB varlığı WBC, Plt, Cr ve ALT ile ilişkisiz bulunmuştur. Buna göre EB kötü prognoz açısından diğer laboratuvar parametrelerinden bağımsız bir risk göstergesidir.

17. Yoğun bakım 1. gün CRP ($p=0.034$) ve Hb ($p=0.024$) değeri EB saptanması ile ilişkili bulunmuştur. Yoğun bakım 1. gün saptanan EB varlığı inflamasyon ve aneminin kemik iliği üzerinde oluşturduğu stresin bir sonucudur.

18. Eritroblast saptanması yoğun bakım 15. gün PaO₂ değeri ile ilişkilidir ($p=0.039$). Hipoksinin neden olduğu kemik iliği stresi EB varlığı ile sonuçlanmaktadır.

19. Dirençli hipertansiyon ve dirençli hiperglisemi ile EB varlığı arasında ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

Çalışmamızda dahili yoğun bakım hastalarında çevresel kanda eritroblast saptanmasının ölüm oranı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışma, Temmuz 2010 - Aralık 2010 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Dahili Bilimler Yoğun Bakım Ünitesinde prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya alınan 100 hastadan tam kan sayımı, periferik yayma ve c-reaktif protein çalışılması için kan örnekleri alındı. Eritroblast sayımı otomatik kan sayım cihazında (Beckman Coulter LH 780) ve periferik yayma yöntemi ile manuel olarak sayıldı. Hastaların klinik risk skoru APACHE II skoru ile belirlendi.

Çalışmamızda en az bir kez eritroblast saptanma insidansı %32'dir. Eritroblast saptanmayan grupta ölüm oranı %41.2 (28/68) iken; Eritroblast saptanan grupta anlamlı derecede (%68.8) (22/32) yüksektir ($p=0.018$). Kanda en az bir kez saptanan eritroblast varlığı ölüm oranını 3.14 kat arttırmaktadır (Odds ratio:3.14). Eritroblastın yoğun bakım ilk gününde saptanması ile yoğun bakım tedavisinin daha sonraki dönemlerinde saptanması arasında ölüm oranı benzerdir. Kanda saptanan eritroblast düzeyi artışı ile ölüm oranı artmaktadır. 1-49.9/ μ L aralığında ölüm oranı %37.5 iken; $>200/\mu$ L eritroblast sayılarında ölüm oranı %78; $>500/\mu$ L eritroblast sayısında %100'dür. Eritroblast grupları (0; 1-49.9; 50-99.9; 100-199.9; 200-299.9; 300-499.9; ≥ 500) içinde bir üst basamağa geçilmesi durumunda ölüm için tahmini risk 1.704 kat artmaktadır (Odds ratio=1.704, $p=0.002$). Kaplan-Meier sağkalım analizinde eritroblast saptanması yaşam süresini kısaltmaktadır (Log Rank test, $p=0.01$). Tanı grupları ve laboratuvar parametrelerinden lökosit, trombosit, kreatinin ve alanin transaminaz ile eritroblast varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Yoğun bakım 1.gün

($p=0.034$) ve 15.gün ($p=0.026$) CRP değerleri ile yoğun bakım 1.gün hemoglobin ($p=0.024$) değeri eritroblast varlığı ile ilişkilidir.

Yoğun bakım hastalarında kanda eritroblast saptanması kötü prognoz ve artmış ölüm riski ile ilişkilidir. Anemi varlığı ve c-reaktif protein yüksekliğinin eritroblast saptanması ile ilişkili olması homeostatik denge bozukluğuna kemik iliği yanıtını göstermektedir. Eritroblast saptanması, genel durum bozukluğu ve kötü prognozu belirlemede altta yatan hastalıktan ve laboratuvar parametrelerinden bağımsız bir risk faktörüdür. Bu nedenle altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda eritroblast saptanmasının erken uyarıcı bir parametre olabileceği ve risk skorlaması yapılırken dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Eritroblast (NRBC), yoğun bakım hastaları, artmış ölüm riski.

IMPACT OF THE ERYHTROBLASTS IN PERIPHERIAL BLOOD TO PATIENTS' SURVIVAL IN MEDICAL INTENSIVE CARE UNIT

SUMMARY

We aimed to find out the impact of erythroblasts in peripheral blood to patients' survival in medical intensive care unit.

We from July 2010 to December 2010 at Trakya University Medical Intensive Care Unit performed this study prospectively. One hundred patients were included in this study and complete blood count, peripheral blood smear and c-reactive protein levels were determined as laboratory parameters. Numeric erythroblasts were counted by automatic cell counter (Beckman Coulter LH 780) and manually. Patients' clinic risk scores were determined by APACHE II Scoring system at admission time.

The incidence of detecting erythroblast at least once in our study was %32. The mortality rates in the group without or with erythroblast were to be 41.2% (28/68) and 68.8% (22/32) respectively. The statistically difference between two groups were clinically significant ($p=0.018$). Detecting erythroblast in peripheral blood at least once increases the mortality rate 3.14 times (Odds ratio:3.14). The mortality rates are both same at detecting erythroblast in peripheral blood on the first day admitting to ICU or the following days. The mortality rate increases due to the erythroblast counts in peripheral blood. The mortality rate was 37.5% at the erythroblast count in blood 1-49.9/ μL , 78% at erythroblast count $>200/\mu\text{L}$ and %100 at level of $>500/\mu\text{L}$. Stepping to the upper group between erythroblast levels (0; 1-49.9; 50-99.9; 100-199.9; 200-299.9; 300-499.9; ≥ 500) increases the mortality rate 1.704

times. On the statistical survival analyses with Kaplan Meier, detecting erythroblast decreases the survival (Log Rank test, $p=0.01$). When we evaluate the diagnostic groups and laboratory findings; there was no relation between white blood count, platelet count, creatinin, alanin transaminase and detecting erythroblast. There was a clinically significant relation between CRP levels in day 1 ($p=0.034$) and day 15 ($p=0.026$) at ICU, hemoglobin level in day 1 ($p=0.024$) at ICU and presence of erythroblast.

Detecting erythroblast in peripheral blood is related with poor prognosis and high mortality rate for the patients at ICU. Relation between the presence of anemia and high CRP levels with presence of erythroblast in peripheral blood depends to the response of bone marrow activity to the disturbance of homeostatic balance. Detecting erythroblast is an independent factor from underlying disease and other laboratory findings for determining prognosis. Therefore, we think that the detection of erythroblast may be an early warning parameter and should be considered for risk score in the cases with underlying serious diseases.

Key Words: Erythroblast (NRBC), intensive care unit, mortality rate.

KAYNAKLAR

1. Tavassoli M. Erythroblastemia. West J Med 1975; 122:194–8.
2. Schaefer M. and Rowan RM. The Clinical Relevance of Nucleated Red Blood Cell Counts. Sysmex Journal International 2000;10(2):59-63.
3. Stachon A, Holland-Letz T, Krieg M. High İn Hospital Mortality of İntensive Care Patients With Nucleated Red Blood Cells İn Blood. Clin Chem Lab Med 2004;42(8):933-8.
4. Stachon A, Segbers E, Holland-Letz T, Kempf R, Hering S, Krieg M. Nucleated Red Blood Cells İn The Blood of Medical İntensive Care Patients İndicate İncreased Mortality Risk: A Prospective Cohort Study. Crit Care 2007; 11(3):62
5. McDanold G, Paul J, Cruickshank B. Atlas of Haematology. New York:1988. p.7-8.
6. Oskı’s Pediatrics Principles And Practise. Normal Developmental Hematopoiesis. 4th Ed. 2006. p. 440.
7. Vatansever Ü. Yüksek Riskli Yenidoğanda Çekirdekli Kırmızı Hücre ve Eritropoetin Seviyesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 1999.
8. Quesenberry PJ, Colvin GA. Hematopoez Bozuklukları (çeviri: M. Dikilitaş, İ. Aydoğdu). Sağlık Y. (Editör) Harrison İç Hastalıkları Prensipleri’nde. Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. s. 653-5.
9. Atamer T. Hematopoyez. Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M ve ark. Klinik Hematoloji’de. Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s. 1-10.
10. Constantino BT. Nucleated RBCs-Significance in the Peripheral Blood Film. Hematology 2000;31(4):223-9.
11. Schwartz SO, Stansbury F, Chicago MD. Significance of Nucleated Red Blood Cells in Peripheral Blood. JAMA 1954;154:1339-40.

12. Hoffman R, Benz JE, Shattil JS, Fruie B, Silberstein LE, McGlave P, et al. The Blood Vessel Wall. In: Hematology Basic Principles and Practice. 5th Ed. 2009. p. 1807-17.
13. Muas JE, Miles JN, Caule-Lou W, James M. Improved Oxygen Release: an Adaptation of Mature Red Cells to Hypoxia. *The Journal of Clinical Investigation* 1968;47:1851-7.
14. Byard RW, Bormanis J, Jones TG, Path FRC. Leukoerythroblastosis: A much maligned phenomenon? *CMAJ* 1987;137:191-2.
15. Groen J, Godfried EG. The Occurrence of Normoblasts in the Peripheral Blood in Congestive Heart Failure: An Indication of Unfavorable Prognosis. *Blood* 1948;3:1445-52.
16. Stachon A, Bolulu O, Holland-Letz T, Krieg M. Association Between Nucleated Red Blood Cells in Blood and The Levels of Erythropoietin, İnterleukin 3, İnterleukin 6 and İnterleukin 12p70. *Shock* 2005;24(1):34-9.
17. Stachon A, Sondermann N, Krieg M. Incidence of nucleated red blood cells in the blood of hospitalised patients. *Infusion Ther Transfus Med* 2001;28:263–6.
18. Stachon A, Sondermann N, Imohl M, Krieg M. Nucleated red blood cells indicate high risk of in-hospital mortality. *J Lab Clin Med* 2002;140:407–12.
19. Stachon A, Boning A, Krismann M, Weisser H, Laczkovics A, Skipka G, et al. Prognostic significance of erythroblasts in blood after cardiothoracic surgery. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:239–43.
20. L1 J. The Preliminary Study of Nucleated Red Blood Cell Counting by Automated Hematology Analyzer. *Sysmex Journal International* 2004;14(1):13-7.
21. Buttarello M, Plebani M. Automated Blood Cells Counts. *Am J Clin Pathol* 2008;130:104-16.
22. Igout J, Fretigny M, Vasse M, Callat MP, Silva M et al. Evaluation of Coulter LH 750 haematology analyzer compared with flow cytometry as reference method for WBC, platelets and NRBC count. *Clin Lab Haemat* 2004, 26:1-7.
23. Zini G, Garzia M, Piccioni P, Di Mario A, Scardocci A. Nucleated Red Blood Cells (NRBCs) Counting Performance by Coulter LH 750 Analyser. Barcelona: Instrumentation Laboratory; 2004.
24. Gulati G, Behling E, Kocher W, Schwarting R. An Evaluation of the Performance of Sysmex XE-2100 in Enumerating Nucleated Red Cells in Peripheral Blood. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1077-83.
25. Türk Kardioloji Derneği. Arteriyel hipertansiyon tedavisi 2007 kılavuzu. 2007.
26. International Diabetes Federation. Global Guidline for Tip II Diabet. Chapter 19:İn-Patient Care. 2005.

27. Özlü M, Karadağ K. Oksijen Tedavisi ve Diğer Solunumsal Tedaviler. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı'nda. İstanbul Tıp Kitabevi; 2010. s.1861-5.
28. Acıcan T. Arter Kan Gazları. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3(2):160-75.
29. Coulter® LH 780 Sistem Kullanım Talimatları Eki. 2010. <http://www.beckmancoulter.com>
30. Şahinoğlu HA, Dilek A, Kaya A. Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Skoreleme Sistemleri. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri'nde. Nobel Tıp Kitapevleri; 2011. s.320-36.
31. Firestein GS. İnflamasyonun Mekanizmaları ve Doku Tamiri. Ünal S, Kalyoncu U. (Editörler) Cecil Medicine'de. Güneş Tıp Kitabevleri; 2011. s.270-7.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2010/09				
	PROTOKOL ADI	Dahili Yoğun Bakım Hastalarında Çevresel Kanda Eritroblast Görülmesinin Yaşam Süresine Etkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Muzaffer DEMİR				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09 Tarih: 09.07.2010					
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Görevli Prof. Dr. Ahmet Muzaffer DEMİR'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Çiğdem KAPLAN'ın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (*)	İmza
Prof. Dr. Cem UZUN Başkan	KBB	T.Ü.T.F KBB A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞRAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Raportör	Tıp Tarihi ve Deontoloji	T.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. H. Nezhir DAĞDEVİREN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç. Dr. Tunç KÜTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi AD	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Necdet SÜT Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağ. ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç. Dr. Ümit USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Ayşe ÇAYLAN Üye	Aile Hekimliği	T.Ü.T.F. Aile Hekimliği A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İZİNLİ
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İZİNLİ

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL
Dekan

Ek 2

DAHİLİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM APACHE II SKORU FORMU

A. Akut Fizyolojik skor	+4	+3	+ 2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Sıcaklık (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		<49
Kalp hızı/dakika	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum Sayısı/dakika	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
A-aDo ₂ veya PaO ₂ . a.FiO ₂ ≥0,5: A- aDo ₂ b.FiO ₂ <0,5: PaO ₂	≥500	350-499	200-349		<200 PO ₂ >70	61-70		55-60	<55
pH	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na (mmol/ lt)	≥180		160-179	155-159	150-154	130-149	120-129	111-119	<110
K (mmol/ lt)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Kreatinin (mgr/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Htc (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Lökosit/(mm ³)x1000	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
HCO ₃	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
15-Glasgow Koma Skoru =									

B. Yaş (yıl)

≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

C. Kronik Durum Skoru

Eğer hastada şiddetli organ yetersizliği veya immünsupresyon varsa aşağıdaki gibi puanlanır

a. Nonoperatif veya acil postoperatif hastalarda: 5 puan

b. Elektif postoperatif hastalarda: 2 puan

c. Organ yetersizliği ve immünsupresyon durumunun hastaneye yatıştan önce var olması

Karaciğer: Biyopsi ile kanıtlanmış siroz. Portal hipertansiyona bağlı üst GİS kanama. Hepatik ensefalopati.

Böbrek: Kronik dializ

Kardiyovasküler: Klass 4 KKY

Solunum: Şiddetli efor kısıtlamasına neden olabilecek kronik obstrüktif, restriktif, vasküler hastalıklar,

kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, pulmoner hipertansiyon (PAB >49)

İmmün sistem: Hasta enfeksiyonlara direnci azaltan tedavi almıştır. (İmmün supresyon , kemoterapi, radyoterapi , uzun süreli veya yakın dönem yüksek doz steroid) veya yeterince ilerlemiş (Lösemi, Lenfoma, AIDS) enfeksiyona direnci baskılayan hastalığa sahiptir.

GLASGOW KOMA SKORU

GÖZ AÇMA	MOTOR YANIT	SÖZEL YANIT
Spontan olarak (4)	Emirlere uyar (6)	Anlamlı (5)
Sesli uyarın ile (3)	Ağrıyı lokalize eder (5)	Konfüze (4)
Ağrılı uyarın ile (2)	Ağrılı uyarana çekme yanıtı (4)	Anlamsız kelimeler (3)
Yok (1)	Anormal fleksiyon (3)	Anlamsız sesler (2)
	Anormal ekstansiyon (2)	Yok (1)
	Yok (1)	

APACHE II skor ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren tablo aşağıda verilmiştir.

APACHE II SKORU	MORTALİTE (%)
8-9	6-13
20-24	24-29
25-30	50-62
>30	53-90

Ek 3