

ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ İKİ YAŞINDAN BÜYÜK HASTALARDA SEPSİS İLE İLİŞKİLİ OLABİLİR

THE RED CELL DISTRIBUTION WIDTH CAN BE ASSOCIATED WITH SEPSIS IN
PATIENTS OLDER THAN TWO-YEAR-OLD

Fatih AYGÜN

İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Sepsis, yoğun bakım hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsisin erken tanısı, tedavi ve prognoz için önemlidir. Sepsis için en yaygın kullanılan biyobelirteçler C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonindir (PKT). Bununla birlikte, rutin olarak istendiğinde özellikle PKT belirgin hastane maliyeti oluşturmaktadır ve her merkezde bakılamamaktadır. Bu düşünce ile rutin hemogram parametrelerinden olan eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve ortalama trombosit volümünün (OTH) sepsis tanısındaki değerliliğini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ekim 2016 ile Mart 2018 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesine yatırılan 2 yaş üstü 173 hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri ve yatışı sonrası ilk laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastalar başvuru tanısına göre sepsisi olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki prognostik ve laboratuvar farklılıklar karşılaştırıldı. Sepsis biyobelirteçleri için receiver operating characteristic (ROC) eğrileri kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların 38'i (% 16.8) sepsis ve septik şok ile başvurdu. Sepsis ile CRP ($p < 0.001$), PKT ($p < 0.001$), trombosit sayısı ($p < 0.001$) ve RDW ($p = 0.005$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. OTH ile sepsis ($p = 0.592$) arasında anlamlı ilişki yoktu. ROC eğrisi analizinde sepsis ile en duyarlı ilişki PKT'de saptandı (AUC: 0.828). Kesme değeri 2.95 ng/dl iken PKT %72.7 duyarlılık ve %68.8 özgüllük gösterdi. Daha sonra sepsis tanısı için anlamlı ilişki sırasıyla trombosit (AUC:0.808), CRP (AUC:0.695) ve RDW (AUC:0.619) olarak saptandı. RDW>%16 ile mekanik ventilatör ($p=0.014$) ve eritrosit transfüzyonu ($p=0.009$) gereksiniminin arttığı, yoğun bakım yatış süresinin uzadığı gösterilmiştir ($p=0.044$).

SONUÇ: Bu çalışma ile RDW ve OTH'nin sadece anemi ve trombositopeni ayırımında kullanılmayacağını, aslında bir akut faz reaktanı gibi, sepsis ve inflamasyon ile ilişkili birer belirteç olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RDW>%16 olması mekanik ventilatör ve eritrosit transfüzyonu gereksinimini artıran, yoğun bakım yatış süresini uzatan bir belirteç olarak gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Eritrosit dağılım genişliği, çocuk yoğun bakım ünitesi, prognoz, prokalsitonin

ABSTRACT

OBJECTIVE: Sepsis is an important cause of mortality and morbidity in critically ill patients. Early diagnosis of sepsis is important for treatment and prognosis. C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) are the most commonly used biomarkers for diagnosis of sepsis. However, PCT can lead to significant increase of hospital costs and cannot be routinely performed in every center. With this point of view, we aimed to investigate the importance of the routine hemogram parameters like red cell distribution width (RDW) and mean platelet volume (MPV) in the diagnosis of sepsis.

MATERIAL AND METHODS: The medical records of 173 patients over 2 years of age who were admitted to Okmeydanı Training and Research Hospital, Pediatric Intensive Care Unit, between October 2016 and March 2018 were reviewed retrospectively. Demographic data of patients and the initial laboratory values were recorded. Patients were divided into two groups according to development of sepsis or not. The prognostic and laboratory differences between the groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used for sepsis biomarkers.

RESULTS: Thirty-eight (16.8%) of the patients were admitted with either sepsis and septic shock. A statistically significant relationship was determined between sepsis and CRP ($p < 0.001$), PCT ($p < 0.001$), platelet count ($p < 0.001$) and RDW ($p = 0.005$). There was no significant relationship between MPV and sepsis ($p = 0.592$). The PCT was found to have the most sensitive association with sepsis in ROC curve analysis (AUC: 0.828). The cut-off value was 2.95 ng / dl, while PCT showed 72.7% sensitivity and 68.8% specificity. Subsequently, platelet (AUC: 0.808), CRP (AUC: 0.695) and RDW (AUC: 0.619) had significant association for diagnosis of sepsis. We demonstrated increase in the rate of mechanical ventilation ($p=0.014$) and red blood cell transfusion ($p=0.009$), also prolongation in the duration of hospitalization in intensive care unit ($p=0.044$), if the RDW is higher than %16.

CONCLUSIONS: This study suggests that RDW and MPV can also be used as acute phase reactant in sepsis and inflammation not only in differentiation of anaemia and thrombocytopenia. Also, RDW>%16 can be considered as a marker that increase mechanical ventilation and red blood cell transfusion beside prolonging duration of hospitalization in intensive care unit.

KEYWORDS: Red blood distribution width, pediatric intensive care unit, prognosis, procalcitonin.

Geliş Tarihi / Received: 21.12.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 30.06.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Fatih AYGÜN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

E-mail: faygun9@hotmail.com

Orcid No: 0000-0001-6519-6583

GİRİŞ

Sepsis, tüm yaş gruplarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her 20 saniyede yeni bir sepsis tanısı konulmakta olup ne yazık ki yıllar içinde azalmak yerine artarak daha büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Aynı çalışmada en sık hastane yatışının 3. nedeni sepsis olarak bildirilmiştir (1). Özellikle ağır sepsisli hastalarda mortalite %25 olarak bildirilmiş olup sağ kalanlarda çeşitli seviyelerde morbidite kalmıştır (2). Tanıda ve tedavi de gecikmenin mortaliteyi ve hastane maliyetlerini ciddi oranda arttırdığı düşünüldüğünde sepsisin erken tanısı için birçok yeni biyobelirteç geliştirilmiştir.

Bunlar içinde sepsiste en yaygın kullanılan biyobelirteç C-reaktif proteindir (CRP). CRP, inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli protein olup, akut doku hasarı ve inflamasyondan 4-6 saat sonra hızla yükselmeye başlar. Zirve değerine ise 24-36 saatte ulaşır (3). Fakat CRP bir akut faz reaktanı olduğu için sadece sepsiste değil doku hasarı, malignite ve inflamasyonda da yükselebilir (4). Bu nedenle sepsis için tek başına yeterli olmamaktadır. Son yirmi yılda giderek daha yaygın kullanılan diğer bir belirteç de prokalsitonindir (PKT). PKT 116 aminoasitlik bir endojen peptittir (5). Kalsitonin hormonunun prekürsörü olarak tiroid dokusunun C hücrelerinden sentezlenir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte kemoatraktan özellikle olup periferik kan monositlerinde cAMP düzeyini arttırmaktadır (6). Tam kan sayımı ve CRP'ye göre daha maliyetli oluşu ve her merkezde bakılamaması PKT'nin olumsuz yönüdür. Son yıllarda tam kan sayımında rutin olarak ölçülen eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile sepsisin ilişkili olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir (7). İnflamasyon ile ilişkili bulunmuş diğer bir kan parametresi de ortalama trombosit hacmidir (OTH) (8). Bu çalışmalar daha ziyade yetişkin hastalarda ve yenidoğan bebeklerde yapılmış olup çocuk hastalarda yapılan çalışma sayısı azdır.

Bu çalışmada sepsisin erken tanısı için yararı olabileceğini düşündüğümüz ve her kliniğin rahatça ulaşabileceği kan sayımı parametrelerini, özellikle RDW ve OTH'nin sepsis tanısındaki tanınal değerini çocuk yoğun bakım (ÇYB) hastalarında araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma planı

Ekim 2016 ile Mart 2018 tarihleri arasında ÇYB'a yatırılan 2 yaş üstü hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Kliniğimiz bir aydan 18 yıla kadar olan çocuklar için sağlık hizmeti veren 3. düzey bir yoğun bakımdır. Yoğun bakımımızda 12 yatak, 11 ventilatör, 1 yüksek frekanslı ossilatör ventilatör, 2 hemodiyafiltrasyon cihazı ve 2 negatif basınçlı izolasyon odası bulunmaktadır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan 2017-763 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hasta popülasyonu ve veri toplama

Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik bilgileri ve yatışı sonrası ilk laboratuvar değerleri kaydedildi. Postoperatif takip için yatırılan hastalar, ilk 24 saat içinde ölen ya da yatış süresi 24 saatten kısa olan hastalar çalışmaya alınmadı. Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, onkolojik ve hematolojik hastalıklar, doğumsal metabolik hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları ile diyabet, hipotiroidi gibi kronik hastalığı olan çocuklar da laboratuvar sonuçlarını etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı. Ek olarak 2 yaşından küçük hastalarda tam kan sayımında oluşabilecek farklılıklardan dolayı çalışmaya dâhil edilmedi. Laboratuvar değerleri içinde tam kan sayımı, CRP ve PKT değerlerinden herhangi birisinde eksiklik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Başvuru tanısına göre sepsisi olanlar ve olmayanlar olarak hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki prognostik ve laboratuvar farklılıkları karşılaştırıldı. Tam kan sayımındaki laboratuvar parametreleri, CRP, PKT ile sepsis ilişkisine bakıldı.

Akut böbrek hasarı, oligüri (0.5 ml/kg/saat < idrar çıkışı) ve hastanın yaşı için artmış serum kreatinin değeri veya 24 saat içinde bazal kreatinin düzeyinde 1.5 kat artışı olarak tanımlandı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, orijinal Schwartz Formülüne göre hesaplandı. Ek olarak, serum üre ve kreatinin seviyeleri ölçülürken, glome-

rüler filtrasyon oranı boy ve tartı girilerek laboratuvarımızca rutin olarak da ölçüldü. Sepsis / septik şoku olan hastalar 'Surviving Sepsis Campaign Guidelines' da bildirilen kriterler kullanılarak çalışmaya alındı (9).

Hastaların Pedyatrik Mortalite Riski Skor'ları (PRISM) her hasta için ilk 24 saat içerisinde kaydedilmiş en düşük/yüksek sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, dakikadaki kalp atım ve solunum sayısı, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, protrombin zamanı/kısmi tromboplastin zamanı, serum total bilirubin, kalsiyum, potasyum, glikoz, bikarbonat düzeyi, pupiller yanıt ve Glasgow koma skoru değerleri kaydedilerek hesaplandı.

Laboratuvar analizi

Yoğun bakıma yatışı sonrası ilk alınan tam kan sayımı, biyokimyası, CRP ve PKT değerleri kaydedildi. Tüm hastaların sonuçları aynı cihazlar ile hastane laboratuvarında çalışıldı (Cell-Dyn 3700 ile tam kan sayımı ve Beckman Coulter ile biyokimya, CRP, PKT).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde SPSS programı (21.0 sürümü, IBM Company, SPSS Inc.) kullanıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler ise sıklık (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. İki grup arasındaki sayısal farklılıkların istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesinde standart sapma ortalamadan küçük olduğu için ortanca alınmadı ve istatistiksel analizde one way ANOVA kullanıldı. İki nominal değişken arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ki kare testi kullanıldı. Reciever operator characteristics curve (ROC) analizi ile tam kan sayımı parametreleri, CRP, PKT ile sepsis tanısındaki duyarlılık ve özgüllük değerlendirildi. Eğri altındaki alan (AUC) hesaplandı. Sepsis tanısı ile enfeksiyon biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli lojistik regresyon modeli (univariate binary) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p değerinin 0.05'in altı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Demografik Bulgular

Toplamda 469 hastanın 173'ü çalışma şartlarını karşıladığı için çalışmaya alındı. Hastaların 82'si

(%50) erkekti ve ortalama hasta yaşı 7.42±5.00 yıldı. Hastaların en sık yoğun bakım yatışı tanısı solunum yolu hastalıkları (%27.2) olup üçüncü en sık tanı sepsis (%16.8) idi.

Çalışmamızdaki 173 hastanın 38'sinde (%21.9) akut böbrek hasarı yatışında saptandı veya sonrasında gelişti. Hastaların yoğun bakım yatışı sırasında 32'sinde (%18.5) inotrop ilaç kullanıldı. Yoğun bakıma yatışı süresinde 23'ünde (%13.3) sürekli renal replasman tedavisi (SRRT) sepsis ilişkili akut böbrek hasarına veya sitokin uzaklaştırılması için uygulandı. Hastaların 43'ünde (%24.9) invaziv mekanik ventilatör ve 58'inde (%33,5) ise non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Çalışmaya alınan 4 (%2.3) hasta ex oldu (**Tablo 1**).

Tablo 1: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

Toplam ≥2 yaş Hastalar	n (%)/Ortalama ± S.S. (n=173)
Cinsiyet	
• Erkek	82 (%47.4)
• Kız	91 (%52.6)
Yoğun Bakım Yatış Nedeni	
• Solunum Yolu Hastalığı	47 (%27.2)
• Nörolojik Hastalık	40 (%23.1)
• Sepsis	30 (%17.3)
• İntoksikasyon	33 (%19.1)
• Kardiyovasküler Hastalık	7 (%4.0)
• Travma	7 (%4.0)
• Diğer	9 (%5.2)
Hastaların Yaş Dağılımı	2-17 yaş (7.42±5.00 yıl)
Akut Böbrek Hasarı	38 (%21.9)
Inotrop İlaç Kullanımı	32 (%18.5)
Sürekli Renal Replasman Tedavisi	23 (%13.3)
Mekanik Ventilatör Kullanımı	43 (%24.9)
Yoğun Bakım Yatış Süresi (gün)	6.40±9.75
Non invaziv Mekanik Ventilatör Kullanımı	58 (%33.5)
PRISM-III skoru	15.13±14.09

Sepsis ile tam kan sayımı, CRP, PKT arasındaki ilişki

Hastaların 31'i (% 17.9) sepsis ve septik şok ile başvurdu. Sepsisi olan grupta inotrop kullanımı (p≤0.001), SRRT (p≤0.001), akut böbrek hasarı (p ≤0.001), eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (p≤0.001), PRISM-III skoru (p≤0.001), CRP (p ≤0.001), PKT (p≤0.001), trombosit sayısı (p ≤0.001) ve RDW (p = 0.005) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. OTH ile sepsis (p = 0.592) arasında anlamlı ilişki yoktu. Ayrıca serum kalsiyum (p ≤0.001), albümin (p ≤0.001), ürik asit düzeyi (p ≤0.001), sodyum (p = 0.006) ve serum klor düzeyi (p = 0.015) sepsis ile anlamlı ilişkili saptandı. Mortalite sepsis grubunda fazlaydı (p = 0.003) (**Tablo 2**).

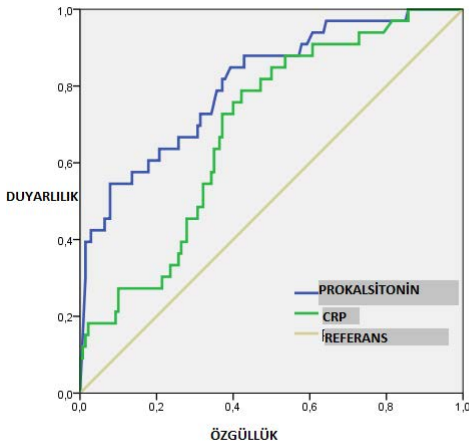
Tablo 2: Çocuk yoğun bakıma yatırılan ≥ 2 yaş hastaların sepsis tanısına göre prognostik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Başvuru sırasında sepsis	Evet, (n = 31)	Hayır, (n = 142)	p değeri
Cinsiyet			0.783
• Erkek	14 (%45.2)	68 (%47.9)	
• Kız	17 (%54.8)	74 (%52.1)	
Yaş (yıl)	9.50 \pm 5.22	6.97 \pm 4.86	0.011
Mekanik ventilatör kullanımı	8 (%25.8)	35 (%24.6)	0.892
Inotropik ilaç kullanımı	16 (%51.6)	16 (%11.3)	≤ 0.001
Akut böbrek hasarı	15 (%48.4)	23 (%16.2)	≤ 0.001
Sürekli renal replasman tedavisi	11 (%35.5)	12 (%8.5)	≤ 0.001
Eritrosit transfüzyonu	23 (%74.2)	30 (%21.1)	≤ 0.001
PRISM-III skoru	27.65 \pm 18.36	12.94 \pm 12.04	≤ 0.001
Lökosit sayısı (10 ³ / μ L)	14,767 \pm 8802	13,675 \pm 7,922	0.497
Trombosit sayısı (10 ³ / μ L)	181,258 \pm 144,701	327,746 \pm 149,225	≤ 0.001
C-reaktif protein (mg/L)	92.63 \pm 110.09	41.62 \pm 61.30	≤ 0.001
Prokalsitonin (ng/ml)	36.05 \pm 45.62	3.57 \pm 12.42	≤ 0.001
Sodyum (mmol/L)	135.53 \pm 6.88	138.43 \pm 4.71	0.006
Klor (mmol/L)	100.84 \pm 8.67	102.27 \pm 5.61	0.015
Magnezyum (mg/dl)	2.16 \pm 0.70	2.07 \pm 0.38	0.418
Kalsiyum (mg/dl)	8.51 \pm 1.10	9.23 \pm 0.86	≤ 0.001
Albumin ≤ 2.5 g/dl	16 (%51.6)	18 (%12.6)	≤ 0.001
Ürik asit (mg/dl)	5.74 \pm 3.37	4.03 \pm 2.27	≤ 0.001
Çocuk yoğun bakım yatış süresi (gün)	8.10 \pm 10.42	6.04 \pm 9.61	0.294
Mortalite	3 (%9.7)	1 (%0.7)	0.003
Non-invaziv mekanik ventilasyon	14 (%45.2)	44 (%30.1)	0.130
Eritrosit dağılım genişliği (RDW)	16.69 \pm 3.84	15.43 \pm 2.85	0.005
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) > 16	12 (%38.7)	19 (%13.4)	0.007
Ortalama trombosit hacmi (OTH)	8.06 \pm 1.69	8.30 \pm 2.74	0.592
Ortalama trombosit hacmi (OTH) > 10	7 (%22.6)	5 (%3.5)	≤ 0.001
Vücut Kitle İndeksi	0.09 \pm 1.53	0.77 \pm 1.29	0.040

SRRT: Sürekli renal replasman tedavisi, PRISM: Pediatric risk of mortality score

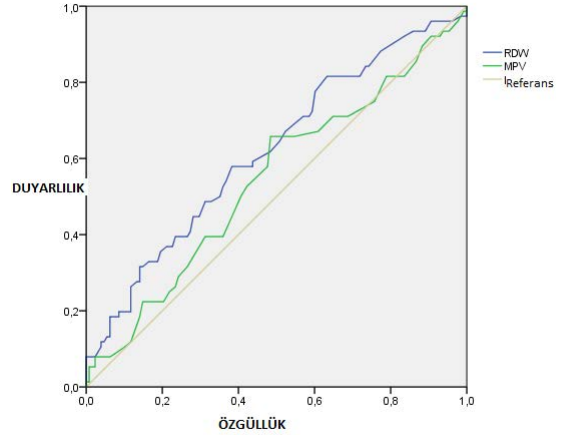
Sepsis ile tam kan sayımı, CRP ve PKT değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

ROC eğrisi analizinde sepsis ile en duyarlı ilişki trombosit sayısı (AUC: 0.799) ve PKT ile saptandı (AUC: 0.791). Kesme değeri 2.30 ng/dl iken PKT %69.8 duyarlılık ve %68.8 özgüllük gösterdi (Şekil 1).



Şekil 1: Sepsis ile CRP ve PKT değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi ile değerlendirilmesi

Daha sonra sepsis tanısı için anlamlı ilişki sırasıyla PRISM skoru (AUC:0.746), CRP (AUC:0.685) ve RDW (AUC:0.619) olarak saptandı. RDW için kesme değeri 14.55 için duyarlılık %71.1 olup özgüllük %43.0 saptandı (Şekil 2).



Şekil 2: Çocuk yoğun bakımda sepsisli hastaların OTH ve RDW değerlerinin ROC eğrileri ile karşılaştırılması

Çalışmada ROC eğrisi analizinde OTH (AUC:0.544) ve lökosit sayısı (AUC:0.495) ile sepsis arasında ilişki saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Çocuk yoğun bakıma yatırılan ≥ 2 yaş hastaların sepsis tanısında tam kan sayımı, CRP ve PKT'nin ROC analizi ile etkinliğinin değerlendirilmesi

Parametre	AUC	S.E.	p değeri	95% GA		Kesme noktası	Duyarlılık	Özgüllük
				Alt sınır	Üst sınır			
PKT (ng/dl)	0.791	0.067	≤ 0.001	0.659	0.923	2.30	% 69.8	% 77.8
CRP (mg/dl)	0.685	0.069	0.021	0.550	0.820	38.24	% 66.9	% 62.5
BK (10 ³ / μ L)	0.495	0.087	0.948	0.324	0.666	10,705	% 56.3	% 58.8
PLT (10 ³ / μ L)	0.799	0.048	≤ 0.001	0.705	0.893	226,500	% 76.8	% 77.4
PRISM-III	0.746	0.077	0.002	0.594	0.897	19.5	% 75.0	% 73.2
RDW	0.619	0.041	0.005	0.539	0.698	14.55	% 71.1	% 43.0
OTH	0.544	0.042	0.294	0.461	0.627	7.95	% 57.9	% 52.3
Vki	0.644	0.050	0.005	0.546	0.743	0.35	% 79.3	% 44.6

ROC: receiver operating characteristics, AUC: eğri altında kalan alan, S.H. standard hata, GA: güven aralığı, PKT: Prokalsitonin, CRP:

C-reaktif protein, BK: beyaz küre sayısı, PLT: platelet sayısı, PRISM: Pediatric risk of mortality score, RDW: eritrosit dağılım

genişliği, OTH: ortalama trombosit hacmi VKI: Vücut kitle indeksi

Lojistik regresyon analizi ile sepsis ve biyobelirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Sepsis ve enfeksiyon belirteçleri arasındaki ilişki, lojistik regresyon modelleri kullanılarak hesaplandı. Odds oranı, PKT > 10ng/dl için 5.352 (% 95 GA, 1.640-17.469), trombosit > 150,000/mm³ için 6.373 (% 95 GA, 2.424-16.756), RDW > %16 için 3.105 (% 95 GA, 1.333-7.233) ve OTH > 10 için 11.811 (% 95 GA, 4.191-56.644) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Lojistik regresyon analizi ile sepsis ve enfeksiyon biyobelirteçleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Risk	p değeri	Odds oranı	95% Güven Aralığı
PKT > 10ng/dl	0.005	5.352	1.640-17.469
Trombosit > 150 000/mm ³	≤ 0.001	6.373	2.424-16.756
Eritrosit dağılım genişliği (RDW) > 16	0.009	3.105	1.333-7.233
Ortalama trombosit hacmi (OTH) > 10	≤ 0.001	11.811	4.191-56.644

Sepsis tanısı alan hastaların RDW ile prognostik faktörlerinin ve mortalite skorunun karşılaştırılması

Sepsisli 31 hastanın 12'sinde RDW>%16 idi. Hastalar RDW büyüklüğüne göre ikiye ayrıldığında RDW>%16 ile mekanik ventilatör ihtiyacı, eritrosit transfüzyonu sayısı, PRISM-III skoru ve daha uzun yoğun bakım yatış süresi ile ilişkili saptanmıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5: Sepsis tanısı alan hastaların RDW ile prognostik faktörlerinin ve mortalite skorunun karşılaştırılması

	RDW>%16 (n = 12)	RDW≤%16 (n = 19)	p değeri
Mekanik ventilatör kullanımı	6 (%50.0)	2 (%10.5)	0.014
İnotropik ilaç kullanımı	8 (% 66.7)	8 (%42.1)	0.183
Akut böbrek hasarı	8 (% 66.7)	7 (%36.8)	0.106
Sürekli renal replasman tedavisi	6 (%50.0)	5 (%26.3)	0.179
Eritrosit transfüzyonu	12 (%100)	11 (%57.9)	0.009
PRISM-III skoru	31.17 ± 19.15	19.94 ± 11.44	0.026
Çocuk yoğun bakım yatış süresi (gün)	12.75 ± 12.03	5.00 ± 3.69	0.044
Mortalite	2 (% 16.7)	1 (% 5.3)	0.237
Non-invaziv mekanik ventilasyon	7 (% 58.3)	7 (% 36.8)	0.242

TARTIŞMA

Bu çalışmada 2 yaş üzerinde ÇYB'da sepsis tanısı ile yatırılan 31 hastanın başvuruda alınan enfeksiyon belirteçlerine ve tam kan sayımlarına bakıldığında en duyarlı belirteç trombosit sayısı ve PKT olarak saptandı. Daha sonra sırasıyla CRP ve RDW sepsis ile ilişkilendirildi. Sepsis ile OTH ve lökosit sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmadaki RDW ortalaması 16.69 ± 3.84 olup lojistik regresyon yapıldığında RDW>%16 olan hastalarda sepsis riski yaklaşık 3 kat artmıştır. İlginç bir ilişki de OTH ile saptandı. ROC analizinde OTH'nin sepsis ilişkisi anlamlı değil iken OTH>10, yani büyük hacme sahip trombositli olan hastaların yaklaşık 11 kat daha fazla sepsis riski olduğu gösterildi.

Literatüre bakıldığında PKT ile ilgili yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunda sepsis üzerine odaklanılmış ve sepsiste kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (10,11). Hong ve arkadaşlarının toplum kaynaklı pnömonili hastalarda yapmış olduğu çalışmada acil servis başvurusundaki yüksek PKT (>2ng/mL) yoğun bakım yatışı ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (12). Başka bir çalışmada yüksek PKT düzeyi sepsis ile ilişkilendirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda PKT düzeyi ile sepsis tanısı arasında anlamlı ilişki saptandı. ROC eğrisi altındaki en fazla alan

trombosit değeri ve PKT ile oldu. Böylece PKT düzeyi CRP ve hemogram parametrelerinden daha duyarlı bir ölçüt olarak saptanmıştır.

Yüksek RDW (anizositoz) ve sepsis arasındaki ilişkiye neden olan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. Daha önce yapılan çalışmalar RDW'nin bazı enflamatuvar biyobelirteçlerle, özellikle CRP ve eritrosit sedimantasyon hızı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (13,14). Bu nedenle anizositoz sepsis gibi birçok hastalıkta inflamasyon varlığını yansıtmaktadır. Spesifik olmayan bir inflamasyon göstergesi olduğundan, kalp yetmezliği, inme, periferik arter hastalığı veya kronik akciğer hastalıkları gibi birçok başka hastalıkta artabilir (15-17). Mekanizma olarak en çok suçlanan pro-inflamatuvar sitokinlere bağlı eritrosit olgunlaşmasının baskılanması ve yaşam süresinin kısalması, sonuçta bozulan eritrosit membranı ve daha büyük boyuta sahip retükulositlerin oluşmasıdır (17). Son yıllarda yapılan yetişkin çalışmalarında sepsisin tanısı ve prognozunun değerlendirilmesinde RDW yüksekliğinin önemli bir belirteç olduğu, kısa ve uzun dönem mortaliteyi etkilediği, yoğun bakım yatış süresini uzattığı gösterilmiştir (7, 15-18). Farklı bir çalışmada yoğun bakıma yatışının ilk 72 saatinde RDW'deki artan eğilim, başlangıçta RDW değeri normal bile olsa olumsuz bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (19). Yetişkin hastalarda yapılan birçok çalışma olmasına rağmen çocuklarda hala yeterli ve kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Bunun bir nedeni de çocuk hekimleri arasında da RDW ve OTH'nin öneminin bilinmemesinden veya göz ardı edilmesinden kaynaklı olabilir.

Bizim çalışmamızda RDW, sepsisi olan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı. ROC eğrisi analizinde de 14.55 kesme değerinde duyarlılığı %71.1 idi. Fakat özgüllüğü % 43.0 ile düşüktü. Bu nedendir ki RDW tek başına sepsis tanısı için yeterli kanıt oluşturmazken diğer enfeksiyon belirteçlerini desteklemek amaçlı kullanılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızdaki önemli bir diğer nokta da lökosit sayısının sepsis ile anlamlı ilişkisi yok iken RDW 'nin anlamlı olmasıdır.

Chen ve arkadaşlarının sepsisli 7000 erişkin hastayı içeren çalışmasında ölen hastalarda sağ kalanlardan daha yüksek RDW değeri ol-

duğu, RDW>%15.6 için mortalitenin %16,7 (genel mortalite %6.8) olduğu bildirilmiştir (20). Yine yetişkin hastalarda başka bir çalışmada RDW>%16 olmasının artmış mortalite skoru ve yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RDW>%16 olarak değerlendirme yapıldığında sepsis ile anlamlı ilişki saptanırken lojistik regresyon analizinde sepsis riski yaklaşık 3 kat yüksek saptandı. Fakat ex olan sadece 4 hastamızın olmasından dolayı sağkalım analizi yapılamadı.

Ayrıca RDW yüksek sepsisli hastalarda Tablo 5'de de görüldüğü gibi PRISM-III skoru belirgin daha yüksekti. Sepsisli yetişkin hastalarda yapılan bir başka çalışmada RDW yüksekliği ile uzamış yatış süresi bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızda da RDW>%16 olan grupta nerdeyse 2.5 kat daha uzun yatış süresi saptandı ve literatürle uyumluymdu. Çalışmamızdaki diğer önemli bir sonuçta RDW>%16 olan sepsisli hastaların tümünde eritrosit süspansiyonu ihtiyacının olmasıydı. Literatüre bakıldığında çocuk hastalarda yoğun bakıma başvuru sırasındaki RDW değerinin solunum yetmezliği ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mekanik ventilasyon ihtiyacı RDW yüksek grupta saptandı.

Tam kan sayımı ölçümleri sırasında OTH otomatik bir ölçüm olarak bildirilmesine rağmen çoğu sağlık çalışanı açısından önemsenmez. Fakat birçok sistemik hastalık ve inflamasyonda seviyesi değişir. Trombosit aktivasyonu veya artmış hiperagregasyon sonucu OTH artar ve bu ise hızlı trombosit tüketimini gösterir. Farklı bir ifade ile daha büyük ve daha genç trombositlerin dolaşımında olduğunu gösterir. Aynı şekilde OTH düşük olduğunda, trombositlerde genellikle daha küçüktür (22). İnflamasyon geliştiğinde OTH negatif ya da pozitif akut faz reaktanı olarak rol oynamaktadır. Sepsis gibi akut inflamasyon durumlarında oluşan büyük trombositler vasküler yatakta özellikle inflamasyonun olduğu alanlarda birikir. Düşük OTH ise çoğunlukla uzun süreli devam eden inflamasyon yani kronik hastalıklarda görülmektedir (23). Bizim çalışmamızda başvuru OTH ile sepsis arasında ilişkisi saptanmadı. Yetişkin hastalarda ülkemizde yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer

olarak OTH ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (22). İlginç olarak OTH > 10 olarak hastaları değerlendirdiğimizde 12 hastanın 7'sinde sepsis olduğu ve OTH > 10 ile sepsisin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lojistik regresyon analizinde de OTH >10 olmasının yaklaşık 11 kat sepsis riskini artırdığı ve çalışmanın en anlamlı parametresi olduğu saptanmıştır. Tabiki hasta sayımız az olduğu için daha geniş olgu sayılarında da bu ilişkinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Erdoğan ve arkadaşlarının ÇYB hastalarında yaptığı başka bir çalışmada ise başlangıç OTH ile mortalite ilişkili iken seri ölçümlerde bu ilişki saptanmamıştır (24). Bizim çalışmamızın eksik yönlerinden biri seri ölçüm yapılmamasıydı. Kliniğimizde laboratuvar takipleri hastaların klinik durumuna göre alındığı için başvuru laboratuvarı dışındaki değerler kaydedilmedi. Ayrıca çalışmamızda sadece 4 hasta ex olduğu için sağkalım analizi ve eğrisi doğru sonuç veremeyeceği düşüncesiyle yapılmadı.

Trombositopeni, kritik hastalardaki yaygın hematolojik bir bulgudur. Sıklıkla sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon ile ilişkilidir. Literatüre bakıldığında trombosit sayısında azalmanın uzamış yatışla, artan maliyet ve mortalite ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (25,26). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, başvuru sırasında trombositopenisi olan kritik hastaların daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (27). Çalışmamızda sepsis ve trombosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Sepsis grubunda trombosit sayısı anlamlı olarak düşük saptandı. ROC eğrisi analizinde de en duyarlı ilişki trombosit sayısında saptandı (AUC: 0.799).

Çalışmamızın güçlü tarafı ise ülkemizde ÇYB hastalarında daha önce böyle bir çalışmanın yapılmamış olmasıdır.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar var. İlk olarak, bu sınırlı sayıda hasta ile yapılan geriye dönük, tek merkezli ve gözlemsel bir çalışmadır. Bu sonuçları desteklemek için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ileriye dönük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. İkincisi, seri ölçümlerin bir kerelik değere göre daha iyi bir prognostik faktör olduğu bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda ilk yatış değeri dışındaki sonuçlar kaydedilmemiştir. Bununla birlikte, çocuklarda

RDW ve OTH gibi hemogram parametrelerinin sepsis tanı ve prognozuyla olan ilişkisini inceleyen birkaç çalışma vardır. Ayrıca ülkemizde çocuk yoğun bakım hastalarında daha önce böyle bir çalışmanın yapılmamış olması da çalışmamızın en büyük gücüdür.

Sonuç olarak bu çalışma ile RDW ve OTH'nin sadece anemi ve trombositopeni ayırımında kullanılmayacağını, aslında bir akut faz reaktanı gibi, sepsis ve inflamasyon ile ilişkili birer belirteç olduğu gösterilmiştir. Çocuk yoğun bakıma başvuru sırasında bakılan trombosit sayısı ve PKT başta olmak üzere CRP ve RDW sepsis ile ilişkili belirteçlerdir. Bu çalışmada başvurudaki sepsisi ve inflamasyonu gösteren en duyarlı tam kan sayımı parametresinin trombosit olduğu gösterilmiştir. Ayrıca RDW>%16 olması mekanik ventilatör ve eritrosit transfüzyonu gereksinimini artıran bir belirteç olarak gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Fingar KR, Barrett ML, Elixhauser A, Stocks C, Steiner CA. Trends in Potentially Preventable Inpatient Hospital Admissions and Emergency Department Visits. Statistical Brief #195. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-.2015 Nov.
2. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1147-57.
3. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-1812.
4. Malle E, Sodin-Semri S, Kovacevic A: Serum amyloid A. An acute phase protein involved in tumor pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2009, 66:9-26.
5. Reinhart K, Karzai W, Meisner M. Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1193-200.
6. Morgenthaler NG, Struck J, Chancerelle Y, Weglöhner W, Agay D, Bohuon C, et al. Production of procalcitonin (PCT) in non-thyroidal tissue after LPS injection. *Horm. Metab. Res*. 2003; 35: 290-5.
7. Han YQ, Zhang L, Yan L, Li P, Ouyang PH, Lippi G, Hu ZD. Red blood cell distribution width predicts long-term outcomes in sepsis patients admitted to the intensive care unit *Clin Chim Acta*. 2018 Dec; 487:112-116.
8. Gasparyan AY, Ayzvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011; 17:47-58.
9. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):381-385.
10. Han YY, Doughty LA, Kofos D, Sasser H, Carcillo JA. Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:21-5.
11. Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Yao J, Wang H: Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci* 2015; 349:499-504.
12. Self WH, Grijalva CG, Williams DJ, Woodworth A, Balk RA, Fakhran S, et. al. Procalcitonin as an Early Marker of the Need for Invasive Respiratory or Vasopressor Support in Adults with Community-Acquired Pneumonia *Chest*. 2016 Oct;150(4):819-828.
13. G. Lippi, G. Targher, M. Montagnana, G.L. Salvagno, G. Zoppini, G.C. Guidi. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):628-32.
14. A. Vaya, A. Sarnago, O. Fuster, R. Alis, M. Romagnoli. Influence of inflammatory and lipidic parameters on red blood cell distribution width in a healthy population. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;59(4):379-85.
15. Mahmood NA, Mathew J, Kang B, DeBari VA, Khan MA. Broadening of the red blood cell distribution width is associated with increased severity of illness in patients with sepsis. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2014;4(4):278-282.
16. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med*. 2011 Feb;43(1):40-6.
17. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009; 158:659-66.
18. Kim S, Lee K, Kim I, Jung S, Kim MJ. Red cell distribution width and early mortality in elderly patients with severe sepsis and septic shock. *Clin Exp Emerg Med*. 2015;2(3):155-161.
19. Kim CH, Park JT, Kim EJ, Han JH, Han JS, Choi JY. et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care*. 2013;17(6): R282.
20. Chen CK, Lin SC, Wu CC, Chen LM, Tzeng IS, Chen KF. STARD-compliant article: The utility of red cell distribution width to predict mortality for septic patients visiting the emergency department. *Medicine*. 2016;95(24): e3692.

- 21.** Schepens T, De Dooy JJ, Verbrugghe W, Jorens PG. Red cell distribution width (RDW) as a biomarker for respiratory failure in a pediatric ICU. *J Inflamm (Lond)*. 2017 Jun 7; 14:12.
- 22.** Yildiz A, Yigit A, Benli AR. The prognostic role of platelet to lymphocyte ratio and mean platelet volume in critically ill patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:2246-52.
- 23.** Budak YU, Polat M, Huysal K. The use of platelet indices, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in emergency non-traumatic abdominal surgery: a systematic review. *Biochemia Medica* 2016; 26:178-93.
- 24.** Erdoğan S, Oto A, Boşnak M. The relation between mean platelet volume and mortality in critical pediatric patients. *Turk J Pediatr*. 2015 Nov-Dec;57(6):605-610.
- 25.** Akca S, Haji-Michael P, de Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002;30(4): 753-756.
- 26.** Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med*. 2000;28(6): 1871-1876.
- 27.** Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Aug 5;128(15):2012-8.