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

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Volkan İNAL

KARMA YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA PLATELET İNDEKSLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İsmail ASKER

EDİRNE-2019

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçiminde ve oluşturulmasında emeği geçen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Volkan İnal'a, tezimin hazırlanmasında emeği geçen Dr.Serdar Efe'ye , uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hüseyin Ahmet TEZEL'e ve tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri'ne, tüm çalışma arkadaşlarıma, her koşulda yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 2
GEREÇ VE YÖNTEMLER 10
BULGULAR 12
TARTIŞMA 16
SONUÇLAR 19
ÖZET 20
SUMMARY 21
KAYNAKLAR 23
EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

APACHE II : Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II score
fL : femtolitre
HGB : Hemoglobin
IPF : İnmatür Platelet Fraksiyonu
mean ± SD : Ortalama+ standart sapma
MPC : Ortalama trombosit bileşeni
MPM : Ortalama trombosit kütlesi
MPV : Ortalama trombosit hacmi
OYS : Ortalama yatış süresi
PCT : Plateletcrit
PDW : Trombosit dağılım genişliği
PLCC : Platelet Large Cell Konsantrasyonu
PLCR : Platelet Large Cell Oranı
PLT : Trombosit
TİN : Trombosit indeksleri

GİRİŞ VE AMAÇ

Trombosit indeksleri (TİN), trombositlerin morfolojisi ve fonksiyonları hakkında bilgi veren biyolojik belirteçlerdir; trombosit, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW)- otomatik tam kan sayımının bir parçası olarak elde edilen bir türetilmiş trombosit parametreleri grubudur. Trombosit indeksleri trombositlerin morfolojisi ve proliferasyon kinetiği ile ilgilidir.

Ortaya çıkan kanıtlar, trombosit indekslerin bazı hastalıklarda tanısal ve prognostik değere sahip olabileceğini göstermektedir. Kritik hastalarda ise TİN'leri hastalık şiddet ve prognozuyla ilişkilendiren az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızda trombosit sayı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek pek çok etkenin maruziyeti altında olan YBÜ hastalarında, rutin olarak çalışılan trombosit indekslerinin klinik önemini ve mortaliteyi öngörmedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Kanın temel bileşenlerinden olan trombositler, hemostaz ve tromboz yolaklarındaki iyi bilinen görevlerinin yansıra, sistemik inflamasyon, immün modülasyon, anjiyogenez ve yara iyileşmesinde de rol oynar (1-4).

Trombositler 3-5 μm çapında ve 4.5-11 fL hacimli sitoplazmatik kemik iliği megakaryositlerinden türetilen hücrelerdir. Tek bir megakaryosit 1500-2000 trombosit hücresini kan dolaşımına verir ve dolaşıma verilen trombositler ortalama 7–10 gün boyunca dolaşımda bulunur (4).

Şekilleri ve küçük boyutları, trombositlerin damarların kenarlarına doğru itilmesini sağlar ve trombositleri damarların bütünlüğünü sürekli olarak sağlamak için gereken optimum yere yerleştirir. Trombositler şaşırtıcı şekilde çok işlevlidir ve hemostaz ve tromboz, pıhtı stabilizasyonu , damar konstrüksiyonu ve onarımı, aterosklerozun teşviki dahil, iltihaplanma, konak savunması ve hatta tümör büyümesi / metastazı dahil olmak üzere birçok patofizyolojik süreçte rol oynar (5).

Trombositopeni, kritik hastalarda mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (6). Kritik hastaların mevcut komorbid durumları ve tedavilerinde sık olarak kullanılan bazı ilaçlar, şiddetli enfeksiyon, travma, sistemik inflamasyon ve trombotik hastalıklar; trombositleri sayısal olarak azaltabilir, yapısal ve fonksiyonel olarak değişikliğe uğratabilir. Dolayısıyla da ölçülen TİN'lerde değişikliğe neden olurlar (6).

Trombositopeni YBÜ hastalarının neredeyse üçte birini etkileyen ortak bir bulgudur. Kritik hastada trombositopeninin birçok iyi bilinen nedeni vardır ve beklendiği gibi TİN'lerindeki değişikliklerle birliktedir. Kritik hastalar, sıklıkla birçok farklı komorbiditeye sahiptir. Bu nedenle YBÜ'lerde belirli bir hastalığın TİN'ler üzerindeki etkisini saptamak

oldukça zordur. Ayrıca tam kan sayımı ölçüm yöntemi sonuçları etkileyebileceğinden, farklı cihazlar ile elde edilen sonuçların karşılaştırılması uygun olmayabilir (7). Bu nedenle TİN'lerin yüksek ve düşük değerleri için literatürden ziyade hastanemiz laboratuvarının eşik değerleri Tablo 1'de gösterilmiş ve çalışmamızda referans kabul edilmiştir.

Tablo 1. Trombosit indekslerinin düşük, normal ve yüksek değerleri

Tombosit İndeksleri	Düşük	Normal Aralık	Yüksek
PLT (x1000)	<100	100-300	300>
PCT	< 0.170	0.170-0.320	0.320>
MPV	<9.4 fL	9.4 fL-12.4 fL	12.4 fL>
PDW	<%9.9	%9.9-%15.4	%15.4>

PLT: Trombosit**; PCT**: Plateletcrit; **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi; **PDW:** Trombosit Dağılım Genişliği; **fL:** femtolitre

Yoğun bakım hastalarında yüksek trombosit hacmi(MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) artmış ölüm riskiyle ilişkilidir (8). Ayrıca kalp hastalıkları, yaş, mekanik ventilasyon süresi, önceden var olan hastalıklar (özellikle maligniteler), yoğun bakımda uygulanan tedaviler, sepsis ve diyabet ve çok ilaca dirençli enfeksiyonlar YBÜ hastalarının prognozunu ve mortalitesini etkiler (8).

Trombosit indeksleri tam kan sayımı cihazları ile otomatik olarak düşük maliyetle elde edilebilir ya da hesaplanabilirler. Trombosit indeksleri Tablo 2'de belirtilmiştir (7, 9, 10).

Tablo 2. Trombosit (Platelet) İndeksleri

PCT	Trombositlerin oluşturduğu hacmin, toplam kan hacmine oranı gösterir, kandaki trombosit yüzdesidir. [PLT X MPV/1000]
MPV	Kemik iliğinde trombosit üretim hızının direkt göstergesidir. Trombosit sayılarıyla ters orantılıdır. [PCT/Trombosit sayısı]
PDW	Trombosit boyutu dağılımının, standart sapmasıdır. Trombosit boyutlarının homojenliğini gösterir.
PLCR	Büyük trombositlerin (>12 fL) normal olanlara oranıdır.
PLCC	Trombositlerin konsantrasyonunu gösterir.
IPF	Akış sitometresi ile ölçülür. Trombositler içerisindeki olgunlaşmamış trombositlerin yüzdesidir. Trombopoezi yansıtır.
MPC ve **MPM**	Trombosit aktivasyonunun yansıtan yeni parametrelerdir.

Otomatize kan sayım cihazlarında trombosit sayısı doğrudan ölçülen parametre iken indeks değerlerinin büyük çoğunluğu ise hesaplanarak belirlenir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit histogramından hesaplanmakta ve fL olarak verilmektedir. MPV kemik iliğinde trombosit üretim hızının direk göstergesidir; trombosit aktivasyon ve fonksiyonunu değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır (11).

PDW, trombosit dağılım genişliği, trombosit boyutlarının homojenliğinin ölçüsüdür. PDW trombosit boyutu dağılımının geometrik standart sapmasıdır ve trombosit histogram verilerinden hesaplanmaktadır (10). PDW doğrudan trombosit büyüklüğündeki değişkenliği ölçer, trombosit aktivasyonu ile değişir ve trombosit morfolojisindeki heterojenliği yansıtır. Fizyolojik koşullar altında, MPV ve PDW arasında doğrudan bir ilişki vardır; her ikisi de aynı yönde değişir (10).

PCT trombositlerin oluşturduğu hacmin, toplam kan hacmine oranıdır. PCT değeri Plt X MPV /1000 formülü ile hesaplanmakta ve % olarak ifade edilmektedir. PCT için normal aralık %0.22-0.24'tür (12). Analizör P-LCR ve P-LCC'yi trombosit histogramından hesaplamaktadır. P-LCR 12 fL den büyük trombositlerin total trombosit sayımına oranıdır ve % olarak tanımlanmıştır. P-LCC ise 12 fL den büyük trombositlerin sayı (109 /L) olarak değeridir. Plt X P-LCR çarpımıdır (9).

MPV, platelet indeksleri içerisinde en bilinenleridir. Çok genel anlamda, "rejeneratif" trombositopenide MPV'nin artması beklenebilir, yani trombositlerin artmış periferik kaybı, yıkımı veya trombosit kullanımı durumunda kemik iliğinde trombositlerin üretimi artar (megakaryotik hiperplazi) (12). Yüksek bir MPV değerinin (daha büyük trombositler) trombosit aktivasyonunun arttığının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda sepsis, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), miyokard enfarktüsü (MI), pulmoner emboli ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum YBÜ'de sık karşılaşılan hastalıklarda kötü sonuçlar ve artmış mortalite oranı ile de ilişkilidir (6, 13). MPV, farklı enflamatuar koşullarda negatif veya pozitif bir akut faz reaktanı olarak görev yapar. Yüksek MPV seviyeleri, dolaşımdaki büyük trombositlerin varlığı nedeniyle yüksek dereceli inflamasyonla ilişkilidir. MPV, bu büyük trombositlerin enflamatuar bölgenin vasküler segmentlerinde tüketilmesi ve sekestre edilmesi nedeniyle yüksek dereceli inflamasyonda düşebilir. Aktif romatoid artrit veya ailevi Akdeniz ateşi atağı gibi yüksek dereceli enflamatuar hastalıklar, antiinflamatuar tedavi sırasında tersine düşen düşük MPV seviyeleri ile ortaya çıkar. Yaşam tarzı değişikliği, antihipertansif, lipid düşürücü ve diyet tedavileri de MPV değerlerini etkileyebilir, ancak bu etkilerin trombotik son noktalarla yapılan geniş prospektif çalışmalarda araştırılması gerekir (14). Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık

aktivitesine bağlı olarak akut safhada yüksek trombosit sayısı, kütlesi ve MPV ile izlenirken tedavi sonrası her üç parametrede de düşme izlenmiştir (15).

PCT, trombosit sayısından ve ortalama trombosit hacminden elde edilen bir ölçümdür (12). Irk, yaş, sigara içme durumu, alkol tüketimi ve fiziksel aktivite gibi genetik ve kazanılmış faktörler, kan trombosit sayısını ve MPV'yi dolayısı ile PCT'yi değiştirir (16). Yapılan çalışmalarda yüksek PCT değerinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (17). Pulmoner tüberkülozda reaktif trombositoz ve yüksek PCT ve PDW geliştiği ve trombositoz ile akut faz reaktanları arasında, yani inflamatuar yanıt olarak bir ilişki olduğu gösterilmiştir (18). PDW, normal büyüklükteki trombositlerin yanı sıra büyük trombositlerin varlığı nedeniyle trombosit morfolojisindeki heterojenliği temsil eder. Trombosit aktivasyonu ile klinik olarak ilişkili olabilir. Büyük trombositler, psödopodiyanın(yalancı ayak) sayısının ve büyüklüğünün artması nedeniyle küçüklerden daha reaktifdir, bu da PDW değerinin artmasına neden olur (19).

P-LCR, Trombosit büyük hücre oranı (P-LCR), yüzde olarak sunulan dolaşımdaki büyük trombositlerin (> 12 fL) bir göstergesidir. Normal yüzde aralığı %15-35' tir. Trombosit aktivitesini izlemek için de kullanılmıştır (20). Septik şoklu hastalarda yüksek MPV, PDW ve PLCR ile düşük PLT ve PCT mortalite artışı ile ilgili olup; septik şok hastalarında MPV ve daha az oranda PDW ve PLCR'deki artış kötü prognozun bir göstergesidir (21).

IPF, Olgunlaşmamış trombosit fraksiyonu (IPF), hematoloji analizörünün retikülosit / optik trombosit kanalında ölçülen toplam trombosit popülasyonunun, hematoloji analizörünün retikülosit / optik trombosit kanalında, hücre içindeki RNA'yı boyanan akış sitometrisi ile ölçülen toplam yüzdesi olarak gösterir. (IPF%), olgunlaşmamış trombosit fraksiyonu, toplam trombosit sayımı baz alınarak yüzdesel oran olarak raporlanır ve trombosit üretim durumu hakkında kesin ve hızlı bir veri sağlar. Trombosit üretimi arttıkça İPF yüzdesi artar ve düşük değerler baskılanmış trombopoezi gösterir (22).

MPC ve MPM, Ortalama trombosit bileşeni (MPC), trombositlerin modifiye edilmiş iki açılı ışık saçılımı ile ortalama kırılma indisinin bir ölçüsüdür ve trombosit aktivasyon durumundaki değişikliklerin belirlenmesinde yararlıdır. Trombosit bileşen dağılım genişliği (PCDW) ve ortalama trombosit kütlesi (MPM), yeni trombosit aktivasyon parametreleridir (4).

Bu indeksler genellikle trombositopeni ve trombolizin ayırıcı tanısında kullanılırlar. Bazıları rutin hematolojik tetkiklerde yer almasına rağmen klinisyenler tarafından nispeten daha az önemsenen TİN'ler son zamanlarda hematolojik olmayan hastalıkların şiddeti ve

prognozuyla da ilişkilendirilmektedir (23, 24). Kritik hastalarda ise TİN'leri hastalık şiddet ve prognozuyla ilişkilendiren az sayıda çalışma vardır (6, 25, 26).

Obezite hastalarında bakılan PLT ve PCT'nin vücut yağ kütlesi ve yağ dağılımı dahil olmak üzere vücut yağları ile ilişkili olduğunu, diğer üç endeks (MPV, PDW ve PLCR) vücut yağları ile anlamlı bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur. Obez hastaların tedavisinde artmış trombosit değerleri göz önüne alınmalı ve tedavide takip edilmelidir (27).

Akut iskemik ataklardaki (Akut miyokard infarktüsü, stabil angina, unstabil angina) MPV'nin pretrombotik durum ile ilişkili olduğu ve daha büyük trombositlerin enfarktüslerde önemli rol oynayabileceğini göstermiştir. Büyük trombositler rutin hematolojik çalışmalar sırasında kolayca tanımlanır ve P-LCR'li bu kişiler zamanında müdahale ve önleyici tedaviden faydalanabilir (28). Akut miyokard infarktüsü ile hastaneye başvuran hastalarda bakılan başvuru anında ve üçüncü aydaki MPV değerlerine göre sınıflandırıldığında; artan MPV akut MI sonlanımı açısından kötü sonuçla ilişkili olduğu görülmüştür (29).

Akut iskemik inmede trombosit aktivasyonu ateroskleroz sürecinde önemli bir rol oynar (30, 31). Trombosit fizyolojisi ve akut iskemik inme arasında doğrudan bir ilişki vardır ve bu nedenle trombosit fonksiyonunun trombosit indeksleri (MPV ve PCT) ile ölçülmesi çeşitli klinik durumlarda yararlıdır. Yapılan çalışmalar MPV ve PCT de dahil olmak üzere trombosit indekslerinin vasküler risk faktörleri ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği ve akut iskemik inme prognozunu tahmin edebileceğini göstermiştir (31-33).

Diyabetes mellitus, hızlandırılmış ateroskleroz ve inflamasyonla ilişkili bir "protrombotik durum" dur ve özellikle tip 2 DM'li hastaların trombosit reaktivasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Bu hem insülin direncine hem de insülin eksikliğine bağlanmıştır. İnsülinin, kollajen, adenozin difosfat, epinefrin ve trombosit aktive edici faktör gibi trombosit agonistlerinin etkisini antagonize ettiği gösterilmiştir. Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda bakılan trombosit indekslerinden MPV, PDW ve PLCR diyabetik olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek seyrederken; diyabetli hastalar arasında komplikasyon gelişen hastalarda PDW değerinin yüksek olduğu görülmüştür (34). Diyabetes mellitus'un mikrovasküler komplikasyonları morbidite ve sağlık bakım maliyetlerinin önemli nedenleri olduğundan, bu tür komplikasyonların varlığının erken belirtileri bu olumsuz olayları azaltmada yardımcı olacaktır ve bu kapsamda yapılan çalışmalarda diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlardan biri olan proliferatif diyabetik retinopatili hastalarda yüksek MPV gösterilmiştir (35).

Metabolik sendrom günümüzde önemli sağlık problemlerinin başında gelmektedir. Metabolik sendrom, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı ve yüksek plazma glukozunun biraraya gelerek oluşturduğu klinik yansımadır. Metabolik sendrom hastalarının insülin direnci, visseral adipozite, aterojenik dislipidemi ve endotel disfonksiyonu gelişimi için daha yüksek risk altında oldukları bulunmuştur. İnsülin direncine sahip hastalar hipertrigliseridemi geliştirme eğilimindedir ve vasküler lümende aterom geliştirmeye eğilimlidir, bu da koroner arter hastalığı ve felç insidansının artmasına neden olur (36). Viseral adipozite, adiponektin seviyesinde düzensizliğe yol açarak vasküler disfonksiyona neden olur (37). Yapılan çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda trombosit indekslerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Trombositin ve indekslerinin bel çevresi, sistolik kan basıncı ve serum trigliserit seviyeleri de dahil olmak üzere diğer parametrelerle birlikte önemli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir. Bu belirteçleri kullanarak erken tespit, metobolik sendrom nedeniyle ortaya çıkan morbidite ve mortalitede genel bir düşüşe yol açabilir (38).

Malign birçok hastalıkta artmış MPV değerleri gösterilmiştir. Mide kanseri hastalarında MPV'nin kontrol hastalarından daha yüksek olduğu, mide kanseri hastalarında trombosit yüzeyinde iyi bilinen bir trombosit aktivasyonu belirteci olan P-selektinin regülasyonu gösterilmiştir (39). Hepatoselüler karsinomalı (HCC) hastalarda ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacminin trombosit sayısına oranının arttığı gösterilmiştir (40). Endometrium kanseri olan hastaları bening hastalardan ayırmada, malign grupta MPV anlamlı derecede artarken, bening gruba kıyasla PDW değerinde anlamlı bir azalma ortaya çıkmış, böylelikle MPV ve PDW farklılaşmada anlamlı belirteçler olarak değerlendirilmiştir (41). Bununla birlikte kemik iliği metastazı olan kanser hastalarında kontrol hastalarına kıyasla MPV'nin anlamlı derecede azaldığı ortaya çıkmıştır (42). İleri evre küçük hücre dışı akciğer kanserli hastalarda ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacminin, trombosit sayısına oranında anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (43).

Septik şok, dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve yüksek mortalite riski taşıyan büyük bir sağlık sorunudur (44). Kolayca erişilebilir, ucuz ve yaygın olarak kullanılan sepsisin ciddiyetini gösteren laboratuvar testleri önemlidir. MPV ve PDW dünya çapında klinik uygulamada yaygın ve rutin olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda MPV, PDW ek olarak trombosit sayısı sepsisli ve şiddetli sepsisli hastalarda anlamlı parametreler olarak değerlendirilmiştir. Sepsis ve şiddetli sepsisli hastalarda MPV ve PDW yüksek, trombosit sayısı düşük saptanmıştır. Bu durumlar septik hastalarda endotel hasarı, sitokin üretimi ve kemik iliği baskılanmasına dayandırılmaktadır (45).

Çalışmamızda trombosit sayı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek pek çok etkenin maruziyeti altında olan YBÜ hastalarında, hastanemizde rutin olarak çalışılan trombosit indekslerinin (PCT, MPV, PDW) klinik önemini ve mortaliteyi öngörmedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız üniversite hastanemizin İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, üçüncü basamak karma YBÜ'de yürütüldü. Trakya Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulundan 04.06.2018 tarih ve 204 sayılı kararla izin alındı. Üç hasta başına bir hemşirenin görev yaptığı, 10 yataklı YBÜ'de 01 Ocak 2016- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında takip edilen 18 yaş üzeri tüm hastalar, tekrarlayan yatışı olanların ilk yatışları baz alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda cerrahi servisler, acilden alınan hastalar, medikal servisler ve dış servislerden alınan hastalar dahil edildi. Klinik olarak onkolojik, pulmoner, nörolojik, hematolojik, renal yetmezlikli, post-cpr, gastrointestinal, travma, kardiyovasküler, sepsis, intoksikasyon, endokrin ve romatolojik hasta grupları ele alındı. Yatış TİN'leri ölçülemeyen, 18 yaşın altında ve gebe hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmamız deskriptif amaçlı ve geriye yönelik bir çalışma olduğundan çalışmaya dahil edilen hastalardan onam alınmamıştır. Veriler, hasta dosyaları arşivi ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) elektronik kayıtları kullanılarak elde edildi. Hastaların demografik özellikleri, kabul edildikleri birimler, YBÜ yatışı gerektiren primer tanıları, hastalığa özgü düzeltilmiş *Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II score* (APACHE II) hastalık şiddet skorları hesaplandı. Hastaların tam kan sayımı tetkiklerinde, rutin olarak raporlanan TİN'ler (PCT, MPV ve PDW) geriye yönelik olarak tarandı.

Hastanemizde tam kan sayımı örneklerinin analizi için UniCel® DxH 800 Coulter® Celluler Analysis System (Beckman Coulter Diagnostics, Miami, FL) cihazı kullanılmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Toplanan verilerin analizi için IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 23.0. (IBM Corp. Armonk, NY, USA) kullanıldı. Normal dağılıma uyan ölçülebilir verilerin karşılaştırılması t-test ile yapıldı ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi uygulandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Trombosit indekslerinin mortaliteyi tahmin etmedeki performansını analiz etmek için, çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Normal ve anormal TİN'leri olan hastalar arasındaki sağ kalım eğrileri arasındaki fark Kaplan- Meier yöntemi kullanılarak karşılaştırıldı. Tüm analizler için $p<0,05$ (CI %95) anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bir yıllık süreçte takip edilen 347 hastadan TİN'leri ölçülebilen 314 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 194'ü (%62) erkek, yaş ortalaması 62.7 ± 16.9, APACHE II hastalık şiddet skor ortalaması 18.9 ± 8.5; ortalama yatış süresi (OYS) 9.06 (1-182) gün, gözlenen kaba mortalite oranı %40 saptanmıştır.

Hastaların %36'sı postoperatif ve cerrahi servislerden, %32'i acil servisten, %28'ü medikal servislerden ve %4'ü dış servislerden kabul edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen erkek hastalarda mortalite oranı %37; çalışmaya dahil edilen kadın hastalarda mortalite oranı %44 saptanmıştır. Etyolojik olarak bakıldığında onkolojik hastalarda mortalite oranı %67; hematolojik hastalarda mortalite oranı %91; nörolojik hastalarda mortalite oranı %44; pulmoner hastalarda mortalite oranı %35; post op alınan hastalarda mortalite oranı %10; renal yetmezlikli hastalarda mortalite oranı %47; post cpr alınan hastalarda mortalite oranı %73; gastrointestinal kaynaklı alınan hastalarda mortalite oranı % 62; travma hastalarında mortalite oranı %30; kardiyovasküler sistem hastalarında mortalite oranı %45; sepsis hastalarında mortalite oranı %66; intoksikasyon hastalarda mortalite oranı %50; endokrin hastalarda mortalite oranı %0; romatolojik hastalarda mortalite oranı %66 saptanmıştır. Yaşama olasılığı endokrin, post op, pulmoner, renal yetmezlikli, kardiyovasküler sistem hastalarında yüksekken; onkolojik, hematolojik, gastrointestinal, romatolojik, post cpr, sepsis hastalarında ölüm oranı yüksek saptanmıştır.

Tüm hastaların YBÜ'ye yatışı gerektiren, altta yatan primer hastalıkları ve mortalite sayıları Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3. Ölen ve hayatta kalan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri

	Ölenler	**Hayatta kalan**	**p**
Hasta sayısı (n: 314)	136 (%43)	178 (%57)	**<0,01**
Cinsiyet (E / K) (194 / 120)	73 / 53	121 / 67	**<0,01**
Yaş (median) (19-96)	65,1	57,5	**<0,01**
APACHE II (2-45)	24,2	13,1	**<0,0001**
OYS (1-182)	11,6	7,7	**<0,001**
Platelet indeksleri (mean ± SD)			
PLT (109/L) (5- 968)	234 ± 138	268 ± 130	**<0,05**
PCT (0,01- 0,98)	0,25 ± 0,13	0,28 ± 0,14	**<0,05**
MPV (fL) (8-13,7)	10,8	10,8	**AD**
PDW (%) (8,2-21,6)	13,6	13,2	**<0,01**
PDW/PLT Oranı	0,11 ± 0,21	0,07 ± 0,06	**<0,001 (*)**
PDW/PCT Oranı	91 ± 13	67 ± 4	**<0,001 (*)**
Alındıkları birimler (n)	**Ölenler**	**Hayatta kalanlar**	**Toplam**
Cerrahi servisler	19	93	112
Acilden alınan	47	53	100
Medikal servisler	63	25	88
Dış servisler	7	7	14
Etiyoloji (n)	**136**	**178**	**314**
POSTOP	9	79	89
Onkolojik	31	15	46
Pulmoner	15	27	42
Nörolojik	11	14	25
Hematolojik	21	2	23
Renal yetmezlik	8	9	17
Post-CPR	11	4	15
Gastrointestinal	10	4	16
Travma	4	9	13
Kardiyovasküler	5	6	11
Sepsis	4	2	6
İntoksikasyon	2	2	4
Endokrin	0	4	4
Romatolojik	2	1	3

APACHE II: Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II score; **OYS:** ortalama yatış süresi; **PLT:** trombosit; **PCT:** plateletcrit; **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi; **fL:** femtolitre; **PDW:** Trombosit Dağılım Genişliği**; mean ± SD:** ortalama+ standart sapma. **(*)** ROC eğrisi analizi anlamlı değil.

Ölen hastaların büyük çoğunluğunu (%38) onkolojik ve hematolojik hastaların oluşturduğu saptanmıştır. Onkolojik ve hematolojik hasta grubunun doğasında kaynaklanan mortalite yüksekliği ve trombosit düzeylerindeki olası farklılıkların ekarte edilebilmesi için bu gruba dahil hastalar, diğer tanılar nedeniyle tedavi edilen hasta karması grubu ile karşılaştırılmış; gruplar arasında yaş, hastalık şiddeti, mortalite, trombosit sayı ve dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Hemotolojik ve onkolojik tanılı hasta grubu verilerinin diğer tanılara sahip hasta karması grubu ile karşılaştırılması

	Onkoloji ve Hematolojik tanılı hasta grubu ort ± SS	**Diğerleri ort ± SS**	**p**
Yaş	64,5 ±18,6	62,2 ± 16,4	0,322
APACHE II	20,3 ± 8,6	18,5 ± 8,4	0,120
PLT (109/L)	230 ± 142	260 ± 132	0,109
PCT	0,24 ±+ 0,14	0,27± 0,13	0,109
MPV (fL)	10,5 ± 1,04	10,7 ± 1,1	0,153
PDW (%)	13,1 ± 2,6	13,3 ± 2,7	0,640
Mortalite (%)	0,52 ± 0,50	0,58 ± 0,49	0,390

ort ± SS: ortalama+ standart sapma; **APACHE II:** Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation II score; **PLT:** Trombosit; **PCT:** Plateletcrit; **MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi; **PDW:** Trombosit Dağılım Genişliği; **fL:** femtolitre

MPV ve PDW indekslerinin birbirleriyle korele olduğu ($p<0,0001$), ayrıca hastalık şiddeti ile (APACHE II skoru) pozitif korelasyon ($p<0.05$; $r=0,13$) gösterdikleri saptanmıştır. Bununla birlikte her iki indeks trombosit düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0.001$; $r=0,31$, $p<0.0001$; $r=0,32$). Her iki cinsiyette hastaların yatış süreleri, yaşları, APACHE II ortalamaları, yoğun bakıma kabul edildikleri servisler ve trombosit düzeyleri arasında istatistiksel farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte erkek cinsiyette MPV ve PDW indeksleri nispeten düşük, PCT değerleri ortalamasının ise yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca erkek cinsiyette mortalite (%37.6) kadın cinsiyete göre (%44.1) daha düşük gerçekleşmiştir ($p<0,005$, t:1,4). Genel hasta popülasyonuna bakıldığında ise PDW ve

trombosit düzeyinin mortalite artışı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir ($p<0.01$, $p<0.01$). Yaş arttıkça PCT'nin azaldığı ($p<0.05$) ve PCT indeksi 0.17 altında olan hastalarda PCT değeri 0,32'nin üzerinde olanlara göre mortalite riskinin iki kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$).

PDW/PLT oranı ve PDW/PCT oranları her ikisi de mortaliteyle korele ($p<0.001$**;** r: 0,11, $p<0.001$**;** r =0,10) olsa da ROC analizinde spesivite ve sensiviteleri yeterli değildi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda karma yoğun bakım ünitemizde bir yıllık takip edilen kritik hastalarda trombosit indekslerinin (MPV, PDW, PCT) klinik önemini ve mortaliteyi öngörmedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız geriye yönelik bir çalışma olup veriler hasta dosyaları arşivi ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) elektronik kayıtlar kullanılarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hastalığa özgü hastalık şiddet skorları (APACHE-2 skoru) hesaplandı, hastaların tam kan sayımında ölçülen trombosit indeksleri geriye yönelik olarak tarandı. Toplanan veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Versiyon 23.0. (IBM Corp. Armonk, NY, USA) kullanılarak analiz edildi. Tüm analizler için $p<0,05$ (CI %95) anlamlı kabul edildi.

Sheng Zhang ve ark.'nın (25) 1,5 yıllık süreçte 261 kritik hastayı içeren çalışmalarında APACHE II ortalaması 14 ve mortalite oranı %22 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 1 yıllık süreçte 314 kritik hasta ele alınıp APACHE II ortalaması 17 ve kaba mortalite oranı %40 saptandı. Bu çalışmada hastaların %28'i (24 saatten kısa süreli yatışı olan, gebe ve lohusa, aktif kanamalı, hematolojik tanılı, kan ürünü ya da anti-platelet ilaç alan, bir ay önce kemo-radyoterapi gören hastalar) çalışma dışı bırakılmıştır. Bizim çalışmamızda yatış TİN'leri ölçülemeyen, 18 yaşın altında ve gebe hastalar çalışma dışında bırakıldı. Sonuçta düşük trombosit ve PCT, yüksek MPV ve PDW değerinin, normal TİN'leri olanlara kıyasla, daha şiddetli hastalık ve daha yüksek ölüm riskiyle birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca MPV'nin mortalite açısından prediktif değerinin en yüksek olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda MPV ve PDW indekslerinin birbirleriyle korele olduğu, ayrıca hastalık şiddeti ile (APACHE II skoru) pozitif korelasyon ($p<0.05$; $r=0,13$) gösterdikleri saptanmıştır.

Bununla birlikte her iki indeks trombosit düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir, bu yönüyle benzerlik gösterirken çalışmamızda MPV'nin mortalite açısından prediktif değeri gösterilmedi.

Zhongheng Zhang ve ark. (26) 24 yataklı medikal, cerrahi, nörocerrahi ve kardiyopulmoner bypass ameliyatı hastalarını kapsayan karma YBÜ'de yaptıkları retrospektif çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak YBÜ'de 24 saatten az bir süre kalan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve APACHE II değerlendirmesi yapılmamış, bunun yerine Charlson komorbidite indeksi kullanılmıştır. Charlson komorbidite indeksinde komorbid hastalıklar ciddiyeti ölçüsünde puanlandırılmışken; APACHE II de akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde değerlendirilen bir hastalık şiddet skorlamasıdır. Bizim YBÜ den farklı olarak kardiyopulmoner bypass ameliyatı hastaları da çalışmaya alınmış. Bu çalışmaya dahil edilen 1556 hastanın %28,5'i mortal seyrettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada da yüksek MPV ve PDW mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Ayrıca MPV yüksekliği (iki kat) ve düşük PCT'nin ölüm riski artışıyla birlikte olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda yüksek trombosit ve PCT değerlerinin ise mortaliteyi azalttığı sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak yüksek trombosit ve düşük PCT değerlerinin mortaliteyi azalttığı görülmüştür.

Becchi ve ark. (13) septik şoklu 124 kritik hasta verisinin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada %71 mortalite gelişen grupta MPV, PLCR ve PDW'de bir artış olması kötü prognozla ilişkili olduğunu ve sepsisin erken evrelerinde MPV'nin prognostik olduğunu ilk üç günde 10.5'in üstündeki MPV'nin mortalitenin iyi bir belirteci olduğunu ve prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak MPV ve PDW'nin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu, PDW artışının genel hasta popülasyonunda mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmişken; farklı olarak çalışmamızda MPV indeksi hastalık şiddeti artışıyla korele olmasına rağmen mortalite riskini arttırmadığını görüldü.

Kritik hastalar üzerinde yapılan bu çalışmaların hasta dışlama kriterleri, hastalık şiddetleri, hasta karmaları ve mortalite oranları bizim çalışma grubumuzdan farklılıklar gösterse de sonuçlar büyük ölçüde örtüşmektedir. Bu üç çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da MPV ve PDW'nin hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu, PDW artışının genel hasta popülasyonunda mortalite artışı, PCT yüksekliğinin ise mortalitede azalmayla birlikte olması elde edilen benzer sonuçlardır. Trombosit ve PCT'nin birlikte azaldığı, trombosit tüketiminin arttığı durumlarda, kemik iliğinde olgun trombositlerden daha

büyük hacimli olgunlaşmamış trombositler üretilir, bu nedenle eski ve yeni trombositlerin eş zamanlı olarak periferik kanda bulunması MPV ve PDW artışını açıklayabilir (26).

Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda MPV indeksi hastalık şiddeti artışıyla korele olmasına rağmen mortalite riskini arttırmadığı tespit edildi. Bu farklılık dışlama kriterlerinin farklılığı ve hasta gruplarının heterojenitesinden kaynaklanıyor olabilir. Biz YBÜ'de toplu olarak yönetilen hasta karmasının genel sonlanımına sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan TİN'lerin (46) etkisini görebilmek adına dışlama kriterlerini geniş tutmadık.

Pediatrik YBÜ hastalarında kabulden sonra yapılan ilk kan sayımı örneğinde PDW / PLT oranının 0,07'den yüksek olması mortalite açısından duyarlılığı (%77.1) ve spesifitesi (%77.5) bildirilmiş ve bağımsız bir mortalite belirleyicisi olabileceğini bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda erişkin hastalar değerlendirildiği için pediatrik hastalarla kıyaslama yapılmamasına rağmen benzer şekilde PDW/PLT oranının mortaliteyle korele olduğu görüldü.

Bizim çalışmamızda erişkin kritik hastalarda PDW/PLT oranı ve ek olarak değerlendirilen PDW/PCT oranlarının her ikisi de mortaliteyle korele ($p<0.001$; r: 0,11, $p<0.001$; r =0,10) bulundu, ancak ROC analizinde spesivite ve sensiviteleri değerlendirme için yeterli değildi (AUC: 0,52, AUC: 0,51).

SONUÇLAR

Çalışmamız YBÜ'de takip edilen ve trombosit fonksiyonlarını etkileyen birçok faktörün etkisi altında olan kritik hastaları bir bütün olarak değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir. Trombosit indekslerinden PDW ve PCT'nin karma YBÜ'lerde, trombosit düzeyi normal hastalarda dahi hastalık şiddetini yansıtır ve mortalite için prediktif değeri vardır. Bu nedenle PDW ve PCT'nin trombosit düzeyi gibi, YBÜ'lerde kullanılan skorlama sistemlerine dahil edilebilecek prognostik biyo-belirteçler olduğu düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda varılan sonuçlar:

- Karma YBÜ'lerde takip edilen kritik hastalarda MPV artışı hastalık şiddetiyle koreledir.
- Karma YBÜ'lerde takip edilen kritik hastalarda PDW artışı hastalık şiddetiyle koreledir.
- Karma YBÜ'lerde takip edilen kritik hastalarda PDW artışının genel hasta popülasyonunda mortalite artışı ile birliktedir.
- Karma YBÜ'lerde takip edilen kritik hastalarda PCT yüksekliği mortalitede azalmayla birliktedir.
- Karma YBÜ'lerde takip edilen kritik hastalarda MPV indeksi hastalık şiddeti artışıyla korele olmasına rağmen mortalite riskini arttırmadığı görüldü.

ÖZET

Trombosit indeksleri (TİN), trombositlerin morfolojisi ve fonksiyonları hakkında bilgi veren biyolojik belirteçlerdir. Kritik hastalarda ise TİN'leri hastalık şiddet ve prognozuyla ilişkilendiren az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızda trombosit sayı ve fonksiyonlarını etkileyebilecek pek çok etkenin maruziyeti altında olan YBÜ hastalarında, rutin olarak çalışılan trombosit indekslerinin klinik önemini ve mortaliteyi öngörmedeki başarısını değerlendirmeyi amaçladık.

01 Ocak 2016- 31 Aralık 2016 tarihleri arasında 10 yataklı üçüncü basamak karma YBÜ'de takip edilen 347 hastadan TİN'leri ölçülebilen 314 hastanın demografik özellikleri ve klinik takip verileri geriye yönelik olarak incelendi.

Hastaların 194'ü (%62) erkek, yaş ortalaması 62.7 ± 16.9 (19-86), APACHE II hastalık şiddet skor ortalaması 18.9 ± 8.5, ortalama yatış süresi (OYS) 9.1 (1-182) gün ve mortalite %43 saptanmıştır. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) indekslerinin birbirleriyle korele olduğu; bununla birlikte hastalık şiddeti ile pozitif, trombosit sayısı ile negatif korelasyon gösterdikleri tespit edilmiştir. Erkek cinsiyette MPV ve PDW düşük, plateletcrit (PCT) yüksek ve mortalite oranı nispeten düşük gerçekleşmiştir (%37.6<%44.1) ($p<0,01$). Genel hasta popülasyonuna bakıldığında ise PDW ve trombosit değerlerinin mortalite artışı ile ilişkili olduğu gözlenmiş, aynı zamanda PCT <0.17 altında olduğunda >0,32'nin olanlara göre mortalite riskini iki kat arttığı tespit edilmiştir. PDW/PLT oranı ve PDW/PCT oranlarının her ikisi de mortaliteyle korele ($p<0.001$, $p<0.001$) olsa da spesivite ve sensiviteleri yeterli değildi (r:0,11, r:0,10).

Trombosit indekslerinden PDW ve PCT’nin karma yoğun bakım ünitelerinde, trombosit düzeyi gibi hastalık şiddetini tanımlayan skorlama sistemlerine dahil edilebilecek, prognostik biyo-belirteçler olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Trombosit indeksleri, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım genişliği, plateletcrit.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CRITICAL PATIENTS' PLATELET INDEXES IN MIXED TYPE CRITICAL CARE UNIT

SUMMARY

Thrombocyte indexes (TIN) are biological markers of thrombocyte morphology and function. In critical patients, few studies evaluated TIN relation with disease severity and prognosis.

In this study, we objected to evaluate TIN as a routine feasible parameter at respect of clinical significance to predicting mortality, even though thrombocyte count and functions were prone to alter by variable conditions of critical care unit patients.

Data of 314 patients those with objected parameters out of 347 retrospectively evaluated for TIN relation with clinical surveillance and demographics, in a ten bed capacity mixed-type tertiary CCU in between Jan 1st – 31st Dec 2016.

Patients', 194 male (62%), mean age was 62.7 ± 16.9 (19-86) and APACHE II score was 18.9 ± 8.5, mean length of stay (LOS) was 9.1 (1-182) days and with 43% mortality. The mean thrombocyte volume (MPV) and dispersion width (PDW) indexes were both correlated each other and positively with disease severity, on the other hand negatively with thrombocyte count. The higher plateletcrit (PCT) levels otherwise lower MPV and PDW were found in males, and also showed relatively lower mortality rates (37.6%<44.1%) ($p<0.01$). PDW and thrombocyte count were related to increased mortality, while as PCT<0.17 levels were associated with 2x mortality risk according to PCT>0.32. Both PDW/PLT and

PDW/PCT ratios related to mortality too ($p<0.001$, $p<0.001$), otherwise with relatively lower coefficients (r: 0,11, r: 0,10).

TIN in mixed type CCUs was assumed as PDW and PCT could be included to disease severity scoring system prognostic biomarkers, like thrombocyte counts.

Keywords: Platelet indexes, mean platelet volume, platelet dispersion width, platelecrit

KAYNAKLAR

1. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P Mikhailidis D, D Kitas G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? Curr Pharm Des 2011;17(1):47-58.

2. Golebiewska EM, Poole AW. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. Blood Rev 2015;29(3):153-62.

3. Öztürk Z, Dag M, Kuyumcu M, Cam H, Yesil Y, Yilmaz N, et al. Could platelet indices be new biomarkers for inflammatory bowel diseases. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17(3):334-41.

4. 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: Biochem Med 2016;26(2):178-93.

5. Harrison P. Platelet function analysis. Blood Rev 2005;19(2):111-23.

6. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, Selimoglu Sen H, Abakay O, Demir M, et al. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. Clin Respirat J 2015;9(4):403-8.

7. Lippi G, Pavesi F, Pipitone S. Evaluation of mean platelet volume with four hematological analyzers: harmonization is still an unresolved issue. Blood Coagul Fibrinolysis 2015;26(2):235-7.

8. Bayir H, Yildiz I. The importance of platelet markers on hospital mortality in intensive care unit patients. J Crit Care 2015;30(2):433.

9. Sachdev R, Tiwari AK, Goel S, Raina V, Sethi M. Establishing biological reference intervals for novel platelet parameters (immature platelet fraction, high immature platelet fraction, platelet distribution width, platelet large cell ratio, platelet-X, plateletcrit, and platelet distribution width) and their correlations among each other. Indian J Pathol Microbiol 2014;57(2):231.

10. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia 2010;14(1):28.

11. Kaya Z. Tam kan sayim çiktilarinin yorumlanmasi/Interpretation of automated blood cell counts. Dicle Tıp Derg 2013;40(3):521.

12. Wiwanitkit V. Plateletcrit, mean platelet volume, platelet distribution width: its expected values and correlation with parallel red blood cell parameters. Clin Appl Thromb Hemost 2004;10(2):175-8.

13. Becchi C, Al MM, Fabbri L, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? Minerva Anestesiol 2006;72(9):749-56.

14. Margetic S. Inflammation and hemostasis. Biochemia Med 2012;22(1):49-62.

15. Yazici S, Yazici M, Erer B, Erer B, Çalik Y, Bulur S, et al. The platelet functions in patients with ankylosing spondylitis: anti-TNF-α therapy decreases the mean platelet volume and platelet mass. Platelets 2010;21(2):126-31.

16. Adibi P, Faghih Imani E, Talaei M, Ghanei M. Population-based platelet reference values for an Iranian population. Int J Lab Hematol 2007;29(3):195-9.

17. Ergelen M, Uyarel H. Plateletcrit: a novel prognostic marker for acute coronary syndrome. Int J Cardiol 2014;177(1):161.

18. Şahin F, Yazar E, Yıldız P. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. Multidiscip Respir Med 2012;7(1):38.

19. Singh A, Varma R. Role of Platelet Distribution Width (PDW) and Plateletcrit in the Assessment of Nonthrombocytopenic Preeclampsia and Eclampsia. J Obstetrics Gynecol India 2018;68(4):289-93.

20. Hong H, Xiao W, Maitta RW. Steady increment of immature platelet fraction is suppressed by irradiation in single-donor platelet components during storage. PLoS One 2014;9(1):e85465.

21. Gao Y, Li Y, Yu X, Guo S, Ji X, Sun T, et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. PLoS One 2014;9(8):e103761.

22. Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. British J Haematol 2004;126(1):93-9.

23. Al-Sweedan SA, Alhaj M. The effect of low altitude on blood count parameters. Hematol Oncol Stem Cell Therap 2012;5(3):158-61.

24. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, Xanthoudaki M, Goula T, Froudarakis M, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. Angiology 2013;64(7):535-9.

25. Zhang S, Cui Y-L, Diao M-Y, Chen D-C, Lin Z-F. Use of platelet indices for determining illness severity and predicting prognosis in critically ill patients. Chinese Med J 2015;128(15):2012.

26. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. J Crit Care 2014;29(5):885. e1-. e6.

27. Han S, Gan D, Wang G, Ru Y, Huang C, Lin J, et al. Associations of platelet indices with body fat mass and fat distribution. Obesity 2018;26(10):1637-43.

28. Khandekar M, Khurana A, Deshmukh S, Kakrani A, Katdare A, Inamdar A. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. J Clin Pathol 2006;59(2):146-9.

29. Ranjith MP, DivyaRaj R, Mathew D, George B, Krishnan MN. Mean platelet volume and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction. Heart Asia 2016;8(1):16-20.

30. Boos C, Lip G. Platelet activation and cardiovascular outcomes in acute coronary syndromes. J Thromb Haemost 2006;4(12):2542-3.

31. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? Clin Appl Thromb Hemost 2003;9(3):177-90.

32. Mohamed A-AB, Elnady HM, Alhewaig HK, Hefny HM, Khodery A. The mean platelet volume and plateletcrit as predictors of short-term outcome of acute ischemic stroke. Egyptian J Neurol Psychiatr Neurosurg 2019;55(1):4.

33. Boos CJ, Lip GY. Assessment of mean platelet volume in coronary artery disease—what does it mean? Thrombosis Res 2007;120(1):11-3.

34. Jindal S, Gupta S, Gupta R, Kakkar A, Singh HV, Gupta K, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. Hematology 2011;16(2):86-9.

35. Ateş O, Kiki I, Bilen H, Keleş M, Koçer İ, Kulaçoğlu DN, et al. Association of mean platelet volume with the degree of retinopathy in patients with diabetes mellitus. Eur J Gen Med 2009;6(2):99-102.

36. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. Atherosclerosis 2004;173(2):307-12.

37. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circulation J 2004;68(11):975-81.

38. Reddy UM, Khandekar A, Acharya S, Shukla S, Acharya N. Study of Platelet Indices in Patients with Metabolic Syndrome. Int J Recent Surg Med Sci 2019;5(01):010-4.

39. Osada J, Rusak M, Kamocki Z, Dabrowska M, Kedra B. Platelet activation in patients with advanced gastric cancer. Neoplasma 2010;57(2):145-50.

40. Cho SY, Yang JJ, You E, Kim B-H, Shim J, Lee HJ, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. Platelets 2013;24(5):375-7.

41. Kurtoglu E, Kokcu A, Celik H, Sari S, Tosun M. Platelet indices may be useful in discrimination of benign and malign endometrial lesions, and early and advanced stage endometrial cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16(13):5397-400.

42. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, Harputluoglu H, Koca E, Dede D, et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. Int J Lab Hematol 2008;30(3):214-9.

43. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2014;83(1):97-101.

44. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med 2008;34(1):17-60.

45. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. African Health Sci 2013;13(2):333-8.

46. Zhang Z. Platelet indices in the prognostication of critically ill patients: Another piece of the puzzle. J Crit Care 2015;30(2):434-5.

47. Purbiya P, Golwala ZM, Manchanda A, Sreenivas V, Puliyel JM. Platelet Distribution Width to Platelet Count Ratio as an Index of Severity of Illness. Indian J Pediatr 2018;85(1):10-4.

EKLER

Ek 1

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

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2018/204	
	PROTOKOL ADI	Trakya Üniversitesi Dâhiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Kritik Hastalarda, Platelet İndekslerinin Mortalite Üzerine Etkisinin Retrospektif Değerlendirmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Volkan İNAL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 10/04**	**Tarih:04.06.2018**	
	Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Volkan İNAL'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. İsmail ASKER'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H	
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E H	E H	Mazeretli
Dr. Öğr. Üyesi F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Avukat Özden İPÇİ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

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