



Pediatric Yoğun Bakım Ünitesinde Sepsisli Çocuklarda Tanı İçin Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Complete Blood Count Parameters for Diagnosis in Children with Sepsis in the Pediatric Intensive Care Unit

Fatih Aygün¹(iD), Cansu Durak¹(iD), Fatih Varol¹(iD), Haluk Çokuğraş²(iD), Yıldız Camcıoğlu²(iD), Halit Çam¹(iD)

¹ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Aygün F, Durak C, Varol F, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y, Çam H. Pediatric yoğun bakım ünitesinde sepsisli çocuklarda tanı için tam kan sayımı parametrelerinin değerlendirilmesi. J Pediatr Inf 2020;14(2):66-73.

Öz

Giriş: Erken tanı sepsiste etkili tedavi ve iyi prognoz için önemlidir. C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PKT) sepsiste en sık kullanılan biyobelirteçlerdir. Fakat rutinde kullanımı maliyet etkin değildir. Tam kan sayımı (TKS) parametrelerinden eritrosit dağılım genişliği (EDG), nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO), ortalama trombosit hacmi (OTH) basit ve kolay olarak hesaplanmaktadır. Bu çalışmanın amacı sepsisli hastalarda başvuru TKS parametrelerinin incelenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2014-Mart 2019 tarihleri arasında çocuk yoğun bakım ünitesinde yatırılan çalışma için uygun olan 115 (68'i sepsis, 47'si kontrol) hastanın tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Sepsis tanısı ile başvuran hastaların demografik, prognostik ve laboratuvar bulguları kontrol hastaları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Altmış sekiz (%59.1) hasta sepsis, ağır sepsis veya septik şok tanısıyla başvurmuştu. Sepsisli hastalarda kontrol grubuna göre CRP ($p < 0.001$), lökosit sayısı ($p = 0.004$), OTH ($p < 0.001$), EDG ($p < 0.001$) daha yüksek, trombosit sayısı ($p = 0.016$) daha düşüktü, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. ROC eğrisi analizi sonucunda CRP için kesme değeri 0.66 mg/dL olup %82.4 duyarlı ve %70.2 özgüdü. EDG için duyarlılık %76.5, özgüllük %76.6 (kesme değeri: %14.55), hemogloblin için duyarlılık %83.0, özgüllük %72.3 (kesme değeri: 10.9 g/dL) idi. Korelasyon analizi sonucu sepsis ile CRP ($r = 0.627$, $p < 0.001$) ve EDG ($r = 0.585$, $p < 0.001$) arasında pozitif, hemogloblin ($r = -0.562$, $p < 0.001$) ile negatif yönlü bir korelasyon saptandı. Lojistik regresyon analizinde, EDG'nin her bir sayısal artışı sepsis olma olasılığını 2.094 kat arttırmaktadır.

Abstract

Objective: Early diagnosis of sepsis is important for effective treatment and improved prognosis. C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) are the most commonly used biomarkers for sepsis. However, their routine usage is not cost-effective. Complete Blood Count (CBC) parameters including red cell distribution width (RDW), neutrophil to lymphocyte ratios (NLR), platelet to lymphocyte ratios (PLR), mean platelet volume (MPV), and hemoglobin are simple and easily calculated. The aim of this study was to determine the CBC parameters in patients with sepsis on admission and compare with those of the control group.

Material and Methods: The medical records of 115 eligible patients (68 sepsis, 47 control patients) who were hospitalized in PICU between January 2014 and March 2019 were retrospectively investigated. Demographic, prognostic and laboratory findings of the patients admitted with sepsis were compared with those of the control patients.

Results: Sixty-eight (59.1%) of the patients were admitted with sepsis, severe sepsis or septic shock. In sepsis patients, CRP ($p < 0.001$), leukocyte count ($p = 0.004$), MPV ($p < 0.001$), RDW ($p < 0.001$) were higher and platelet count ($p = 0.016$) was lower than the control group, the difference was statistically significant. Analysis of ROC curves showed that CRP, at a cut off value 0.66 mg/dL, had a sensitivity of 82.4% and a specificity of 70.2%. RDW showed 76.5% sensitivity and 76.6% specificity (cut off: 14.55%); hemoglobin showed 83.0% sensitivity and 72.3% specificity (cut off: 10.9 g/dL). Correlation analysis showed positive correlation between sepsis and CRP ($r = 0.627$, $p < 0.001$) and RDW ($r = 0.585$, $p < 0.001$), and a negative correlation with hemoglobin ($r = -0.562$, $p < 0.001$).

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Fatih Aygün

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

E-mail: faygun9@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26.06.2019

Kabul Tarihi: 07.11.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 04.08.2020

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Sonuç: Başvuru EDG, OTH, trombosit ve hemoglobin değerleri çocuk yoğun bakım ünitesinde sepsis ile ilişkilidir. Bu parametreler kritik hasta çocuklarda sepsis teşhisi için uygun maliyetli, kullanışlı ve kolay erişilebilir testlerdir. Fakat EDG tek başına sepsis tanısı için yeterli olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Hemoglobin, nötrofil lenfosit oranı, eritrosit dağılım hacmi, ortalama trombosit hacmi, prokalsitonin, C-reaktif protein

Giriş

Sepsisin erken ve doğru tanınması etkin tedaviyi başlatmak ve prognozu iyileştirmek için önemlidir. Dolayısıyla, sepsis prognozu için çok sayıda biyobelirteç geliştirilmiştir. Ne yazık ki, bu biyobelirteçlerin hiçbiri yüksek derecede duyarlılık ve özgüllük göstermemektedir. Bu belirteçlerin en yaygın olanı, enfeksiyon ve inflamasyonda akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP)'dir (1). Bir diğer önemli sepsis biyobelirteci ise prokalsitonin (PKT)'dir. PKT seviyeleri sağlıklı insanların plazmasında saptanamazken ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda artar (2). İnflamatuvar süreçler boyunca salgılanan bir sitokin olan interlökin (IL)-6 bir diğer sık kullanılan biyobelirteçtir (3). Bununla birlikte, bu biyobelirteçlerin rutin ölçümleri maliyet-etkin değildir.

Literatürdeki son çalışmalar, rutin olarak analiz edilen ve değerlendirmesi kolay olan tam kan sayımı (TKS) parametreleri üzerine odaklanmıştır. Beyaz kan hücresi (BKH), nötrofil (N), lenfosit (L), platelet sayısı, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), hemoglobin, ortalama platelet hacmi (MPV) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) düşük maliyetli ve kolayca ölçülen TKS testleridir. Bu çalışmanın amacı, pediatrik yoğun bakım ünitesinde (PYBÜ) sepsis erken tanısı ve TKS parametreleri arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma Tasarımı

PYBÜ'de yedi yatak, yedi solunum cihazı ve iki izolasyon odası ile 1 ay-18 yaş arasındaki çocuklara sağlık hizmeti sunmaktadır. Ocak 2014-Mart 2019 tarihleri arasında çeşitli hastalıklar sebebiyle PYBÜ'de yatan tüm hastaların (n= 607) elektronik ve yazılı tıbbi verileri incelendi ve çalışmaya dahil edildi (tüm veriler tıbbi araştırma etik kurallarına uyularak çalışmaya dahil edildi). PYBÜ'de yatış süresi < 24 saat olan hastalar ve yatışın ilk günü hayatını kaybedenler ve metabolik, romatolojik, hematolojik ve onkolojik hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Başvuru esnasında sepsis bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi uyarınca yürütüldü ve PYBÜ yatışı esnasında tüm hastaların ebeveynlerinden ya da yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onam alındı. Yerel etik kurul onayı alındı (Sayı: 29430533-903.99-109967; tarih: 13 Aralık 2018).

0.001). In logistic regression analysis, each numerical increase of RDW increases the probability of having sepsis by 2.094 fold.

Conclusion: Admission RDW, MPV, platelet, and hemoglobin values are related with sepsis in the PICU. These parameters are cost effective, useful, and easily accessible tests for diagnosing sepsis in critically-ill children. However, RDW alone may not provide sufficient evidence for the diagnosis of sepsis.

Keywords: Hemoglobin, neutrophil/lymphocyte ratio, red distributions width, mean platelet volume, sepsis, procalcitonin, C-reactive protein

Okuyucular için yayınlı ilgili tüm materyal, veri, bilgisayar kodu ve protokolleri kaydedildi.

Hasta Evreni ve Veri Toplama

Demografik veriler, hastaneye yatış sebebi, altta yatan kronik hastalıklar ve ilk TKS ve CRP düzeyleri kaydedildi. TKS ölçümleri için, periferik kan EDTA içeren hemogram tüpü kullanılarak toplandı ve otomatik kan hücre sayacı (Cell-Dyn 3700, ABD) ile analiz edildi. NLO ve PLO, ardışık olarak nötrofillerin lenfositlere ve plateletlerin lenfositlere oranı olarak hesaplandı.

Yaş, cinsiyet, invaziv veya invaziv olmayan solunum desteği, inotropik ilaçlar, kan bileşenleri transfüzyonu, sürekli renal replasman tedavisi (SRRT), yoğun bakım yatış süresi, pediatrik mortalite riski (PRISM) skoru ve başvuru esnasındaki laboratuvar bulguları sepsis açısından olası risk faktörleri olarak kabul edildi ve kaydedildi (Tablo 1). Sepsisli hastaların demografik, prognostik ve laboratuvar bulguları kontrol hastaların bulguları ile karşılaştırıldı. Kontrol hastaları, kan değerlerinde değişiklik olmayacağı düşünülerek ilaç zehirlenmeleri ile başvuran hastalardan oluşturuldu. Bu hastalarda, hematolojik ilaç zehirlenmesi yoktu.

Bu çalışmaya dahil edilen hastaların 95 (%15.6)'inde sepsis tanısı konuldu. Altta yatan hastalık ve hastanede kalış süresi sebebiyle 27'si çalışma dışında tutuldu. Altı yüz yedi hastanın 47'si ilaç zehirlenmesi sebebiyle PYBÜ'ye yatırılmıştı. Zehirlenme nedeniyle yatırılan 47 hastanın kronik hastalık öyküsü yoktu. Bu sebeple, 68 sepsis ve 47 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Kontrol grubundaki hiçbir hasta, hastane yatışı itibarıyla sepsis ya da nozokomiyal enfeksiyon geçirmedi. Gruplar arasındaki prognostik ve laboratuvar farklılıkları incelendi.

PRISM III skorlama sistemi tarafından belirlenen aşağıdaki parametreler değerlendirildi (4):

- Sistolik kan basıncı ve kalp atım hızı dahil kardiyovasküler sistem,
- Işık refleksi ve bilinç düzeyi dahil sinir sistemi,
- Arteriyel kan gazı (pH, total CO₂, PaO₂ ve PaCO₂), serum glukoz, kan üre azotu ve kreatinin seviyesi, platelet ve beyaz kan hücresi sayısı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı dahil kan testleri,
- Vücut ısısı.

Tablo 1. Ocak 2014-Mart 2019 arasında pediatrik yoğun bakım ünitesine yatırılan sepsis hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Parametreler	n= 68 (%) veya ortanca (Min-Maks)
Cinsiyet	
Erkek	31 (%45.6)
Kız	37 (%54.4)
Enfeksiyon kaynağı	
Solunum sistemi	30 (%44.1)
Sindirim sistemi	12 (%17.6)
Üriner	7 (%10.3)
Santral sinir sistemi	8 (%11.8)
Diğer (kateter kaynaklı vb.)	11 (%16.2)
Patojenler	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (%14.7)
<i>Neisseria meningitidis</i>	7 (%10.3)
<i>Escherichia coli</i>	7 (%10.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (%5.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (%2.9)
Diğer	10 (%14.7)
Kültür negatif	28 (%41.2)
Vücut ısısı (°C)	37.0 (33-39)
Yaş (yıl)	1.1 (1 ay-17.8 yıl)
Akut böbrek yetmezliği	39 (%57.4)
İnotropik ilaç alımı	40 (%58.8)
Sürekli renal replasman tedavisi	15 (%22.1)
Mekanik solunum desteği	37 (%54.4)
Kırmızı kan hücresi transfüzyonu	54 (%79.4)
PYBÜ kalış süresi (gün)	7.0 (26s-97g)
PRISM III skoru	12.0 (2-42)
Mortalite	13 (%19.1)
İnvaziv olmayan solunum desteği	34 (%50.0)
Plazma değişimi	10 (%14.7)
PYBÜ: Pediatrik yoğun bakım ünitesi, PRISM: Pediatrik mortalite riski.	

Sepsis/septik şok geçiren hastalar, sepsiste sağkalım kampanyası kılavuzundaki kriterler kullanılarak çalışmaya dahil edildi (5).

Akut böbrek hasarı (ABH), oligüri (altı saat boyunca idrar çıkışının < 0.5 mL/kg/saat) ve hastanın yaşına göre yükselmiş serum kreatinin değeri veya başvuruya göre 24. saatte kreatinin değerinde 1.5 kat artış olarak tanımlandı.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, standart laboratuvar prosedürleri kullanılarak ölçülen serum üre ve kreatinin değerlerine dayanarak Schwartz formülüne göre hesaplandı.

Pedriatrik Sepsis ve Ciddi Sepsis Tanımı

Sepsis, enfeksiyonun sebep olduğu SIRS; ciddi sepsis, sepsis kaynaklı organ yetmezliği veya doku hipoperfüzyonu ve septik şok sepsisin sebep olduğu doku hipoperfüzyonu ve kalp yetmezliğidir. SIRS, en az birinin anormal vücut ısısı veya

lökosit sayısı olmak üzere aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin bulunmasıdır (6).

1. Vücut ısısı > 38.5°C veya < 36°C,
2. Taşikardi (kalp hızının yaşa göre > 2 SD üzerinde olması) veya < 1 yaş çocuklar için bradikardi (kalp hızının yaşa göre < 10 persentil altında olması),
3. Takipne (solunum sayısının yaşa göre > 2 SD üzerinde olması),
4. Lökosit sayısının yaşa göre normal değerlerin üzerinde ya da altında olması veya olgunlaşmamış nötrofil oranının %10'ün üzerinde olması.

Hastaların İstatistiksel Analizi

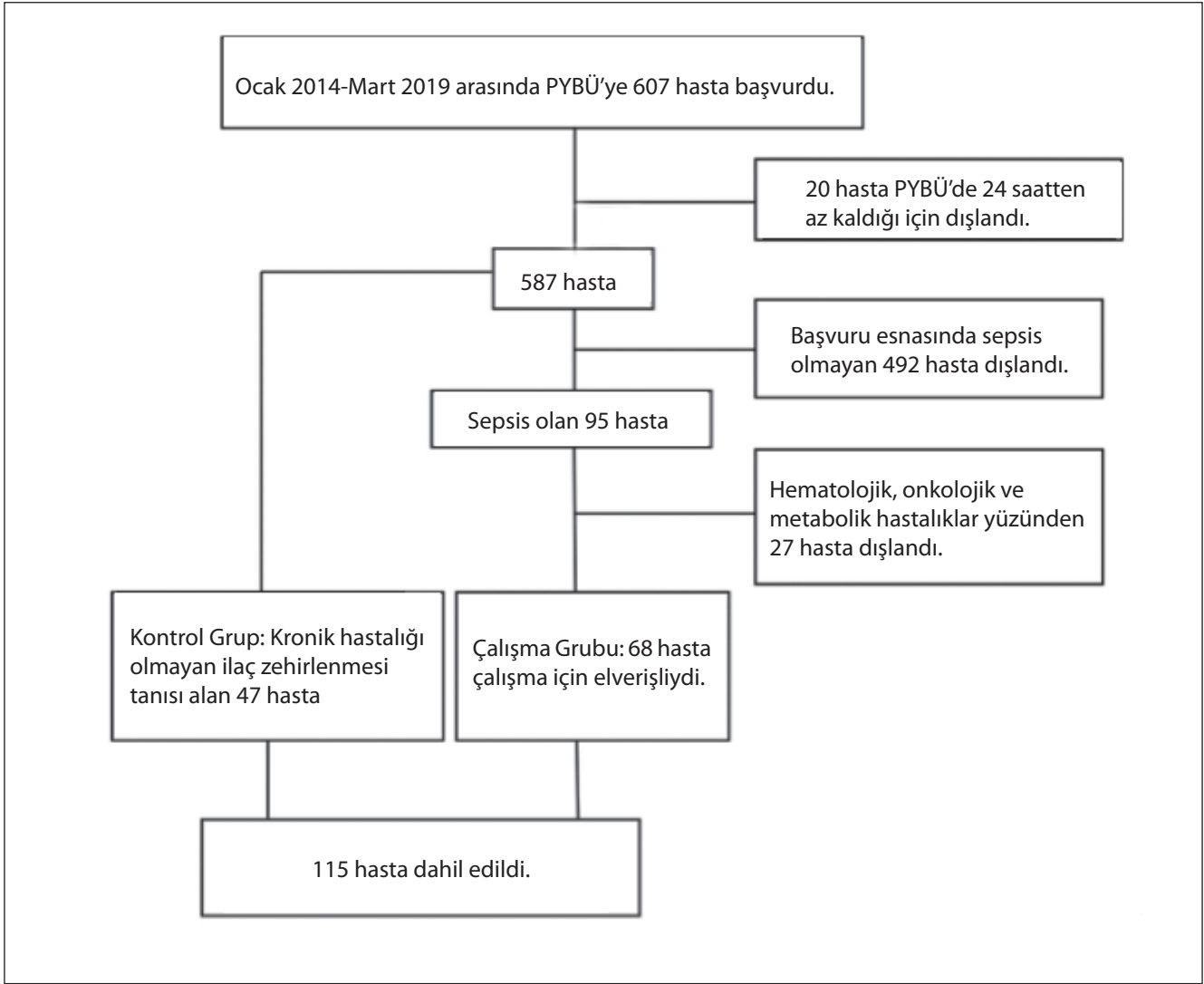
İstatistiksel analiz, IBM SPSS İstatistik (Windows Versiyon 21.0. Armonk, NY: IBM Şirketi) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca (aralık ile) ve kategorik değişkenler sıklık (yüzde ile) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıkları ölçmek için ki-kare testi kullanıldı. Çalışma örnekleminiz 30'dan büyük olduğu için sürekli verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Testteki birçok demografik ve prognostik faktör için anlamlılık değeri < 0.05 olarak kabul edildi. Bu yüzden, parametrik olan ve olmayan veriler için sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ardışık olarak Student's t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sepsis belirteçlerinin performansını ölçmek için ROC eğrisi kullanıldı. Daha önce tarif edilen yöntemler kullanılarak duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif prediktif değerler hesaplandı (7). Sepsis ile RDW, CRP, hemoglobin ve diğer belirteçler arasındaki ilişkiyi göstermek için Spearman testi kullanıldı. Çalışmamızda 0.3'ten küçük r değeri zayıf, 0.3-0.7 arasındaki r değeri güçlü ve 0.7'den büyük r değeri çok güçlü korelasyonu ifade etti (8). Kan parametreleri ve septik hastalar arasındaki ilişkiyi hesaplamak için çok değişkenli binary lojistik regresyon modelleri (OR, %95 CI) kullanıldı. Tüm testler için p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik

Ocak 2014-Mart 2019 tarihleri arasında 607 çocuk PYBÜ'ye yatırıldı. Yüz on beş hasta bu çalışma için uygundu (Şekil 1).

Otuz biri (%45.6) erkek, 37 (%54.4)'si kız toplam 68 sepsis hastası mevcuttu. Yaş aralıkları 1 ay-17.8 yıl arasında değişmekte olup ortancası 1.1 yıldır. En sık enfeksiyon kaynağı solunum sistemi (n= 30, %44.1) ve sindirim sistemi (n= 12, %17.6) idi. Kültürlerden en sık izole edilen mikroorganizmalar *Klebsiella pneumoniae* (10 hasta), *Neisseria meningitidis* (7 hasta) ve *Escherichia coli* (7 hasta) idi (Tablo 1). Sepsis hastalarının PYBÜ'de yatış süresi ortalama 7.0 gündü (26 saat-97 gün) (Tablo 2).



Şekil 1. Kohort akışı.

Sepsis ile İlişkili Prognostik Faktörler

Sepsis ve beyaz küre sayısı ($p=0.004$), platelet sayısı ($p=0.016$), nötrofil sayısı ($p=0.003$), PRISM-III skoru ($p<0.001$), RDW ($p<0.001$), MPV ($p<0.001$), CRP ($p<0.001$), alanin aminotransferaz (ALT) ($p=0.032$), aspartat aminotransferaz (AST) ($p=0.047$), total serum bilirubin ($p<0.001$), direkt serum bilirubin ($p<0.001$), PYBÜ'de kalış süresi ($p<0.001$) ve mortalite ($p<0.001$) dahil olmak üzere prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Yaş, cinsiyet, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, NLO ve PLO açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

Sepsis ve Kontrol (Zehirlenme) Hastalarında ROC Analizi ile Biyobelirteçlerin Analizi

ROC eğrisi analizi 0.66 mg/dL'lik eşik değer ile CRP'nin %83.4'lük duyarlılığa ve %73.2'lik özgüllüğe sahip olduğunu gösterdi. Hemoglobin %83.0'lık duyarlılık ve %72.3'lük özgüllük (eşik değer: 10.9 g/dL); platelet sayısı %66.6'lık duyarlılık

ve %61.5'lik özgüllük (eşik değer: 265.500 /uL); MPV %60.3'lük duyarlılık ve %66.0'lık özgüllük (eşik değer: 7.95 fL) ve RDW %76.5'lik duyarlılık ve %76.6'lık özgüllük (eşik değer: %14.55) gösterdi. Lökosit sayısı, nötrofil sayısı, NLO ve PLO düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahipti (Tablo 3). Biyobelirteçler ve sepsis arasındaki ilişkiler Şekil 2 ve 3'te verilmiştir.

Spearman Korelasyon Analizi ile Sepsis ve Risk Faktörlerinin Tek Değişkenli Analizi

Sepsis ve CRP ($r=0.627$, $p<0.001$), RDW ($r=0.585$, $p<0.001$), MPV ($r=0.248$, $p<0.001$), ALT ($r=0.351$, $p<0.001$), AST ($r=0.364$, $p<0.001$), direkt bilirubin ($r=0.754$, $p<0.001$), total bilirubin ($r=0.719$, $p<0.001$), PYBÜ'de yatış süresi ($r=0.664$, $p<0.001$) ve PRISM-III skoru ($r=0.732$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonlar vardı. Buna ek olarak, sepsis ile platelet sayısı ($r=-0.262$, $p=0.005$) ve hemoglobin ($r=-0.562$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 4).

Tablo 2. Sepsis ile ilişkili olan ve olmayan laboratuvar ve prognostik faktörler

	Toplam (n= 115)	Sepsis hastası (n= 68)	Kontrol hastası (n= 47)	p
Cinsiyet (erkek)*	51 (%44.3)	31 (%45.6)	20 (%42.6)	0.747
Yaş (yıl)**	1.1 (1 ay-17.8 yıl)	4.7 (1 ay-17.8 yıl)	6.0 (1.0-17.0)	0.092
Laboratuvar bulguları				
Lökosit sayısı (10 ³ /µL)**	9.4 (1.8-54.6)	11.5 (1.8-54.6)	8.0 (4.9-15.0)	0.004
Platelet sayısı (10 ³ /µL)***	260.7 ± 129.4	235.7 ± 151.7	295.1 ± 79.2	0.016
Nötrofil sayısı (10 ³ /µL)***	8.6 ± 7.9	10.4 ± 9.6	6.0 ± 3.0	0.003
Lenfosit sayısı (10 ³ /µL)***	2.7 ± 2.2	2.7 ± 2.4	2.6 ± 2.0	0.789
Nötrofil/lenfosit oranı***	6.11 ± 9.49	7.19 ± 11.57	4.53 ± 4.90	0.140
Platelet/lenfosit oranı***	216.42 ± 431.08	252.93 ± 550.22	165.93 ± 150.70	0.294
RDW (%)**	14.8 (11.4-25.4)	16.7 (11.9-25.4)	13.5 (11.4-16.4)	< 0.001
Hemoglobin (g/dL)**	11.0 (5.6-19.3)	9.5 (5.6-19.3)	12.2 (9.2-16.1)	< 0.001
MPV (fL)**	7.9 (4.9-13.0)	8.3 (4.9-13.0)	7.6 (5.8-9.3)	0.026
C-reaktif protein (mg/dL)**	2.0 (0.1-32.2)	6.9 (0.4-32.2)	0.2 (0.1-2.0)	< 0.001
ALT (IU/L)**	17.0 (4.0-3410)	34.0 (4-3410)	14.0 (7-44)	0.032
AST (IU/L)**	31.0 (8-8620)	39.0 (8-8620)	22.0 (11-51)	0.047
Total bilirubin (mg/dL)**	0.7 (0.2-8.6)	2.1 (0.2-8.6)	0.3 (0.2-0.9)	< 0.001
Direkt bilirubin (mg/dL)**	0.2 (0.1-7.2)	0.6 (0.1-7.2)	0.1 (0.1-0.3)	< 0.001
Prognostik faktörler				
PRISM-III skoru***	5.74 ± 5.65	10.84 ± 5.27	2.29 ± 2.01	< 0.001
PYBÜ kalış süresi (gün)***	7.95 ± 10.81	11.90 ± 9.29	1.98 ± 1.08	< 0.001
Mortalite*	13 (%11.3)	13 (%5.23)	0 (%)	< 0.001

MPV: Ortalama platelet hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PRISM: Pediatrik mortalite riski, PYBÜ: Pediatrik yoğun bakım ünitesi.
* Değerler yüzde olarak verilmiştir.
** Değerler ortanca olarak verilmiştir (minimum-maksimum).
*** Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 3. Sepsis hastalarında ROC eğrisi kullanılarak yapılan biyobelirteç analizi

Parametre	Eğri altında kalan alan	SE	p	%95 CI		Eşik değeri	Duyarlılık	Özgüllük
				Alt sınır	Üst sınır			
PLO	0.504	0.055	0.946	0.396	0.611	104.44	%48.9	%45.6
HGB	0.829	0.038	< 0.001	0.753	0.904	10.9 g/dL	%83.0	%72.3
CRP	0.868	0.032	< 0.001	0.805	0.931	0.66 mg/dL	%83.4	%73.2
Lökosit	0.595	0.053	0.083	0.492	0.699	9900 µL	%54.4	%59.6
NLO	0.545	0.054	0.416	0.439	0.651	3.75	%52.9	%59.6
PLT	0.653	0.052	0.006	0.552	0.755	265.000 µL	%66.6	%61.5
Nötrofil	0.601	0.052	0.066	0.498	0.704	5950 µL	%55.9	%57.4
Lenfosit	0.501	0.055	0.982	0.393	0.609	1955 µL	%47.1	%55.8
MPV	0.646	0.052	0.008	0.545	0.747	7.95 fL	%60.3	%66.0
RDW	0.843	0.036	< 0.001	0.773	0.914	%14.55	%76.5	%76.6

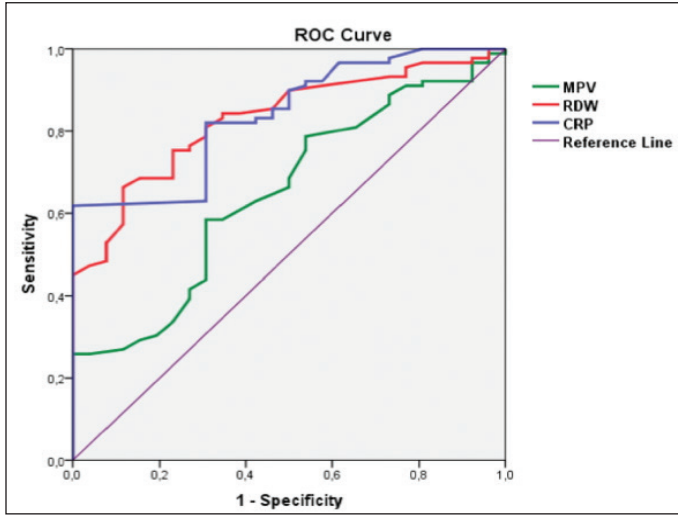
PLO: Platelet/lenfosit oranı, HGB: Hemoglobin, CRP: C-reaktif protein, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, PLT: Platelet, MPV: Ortalama platelet hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği.

Kırmızı Kan Hücresi (KKH) Transfüzyonu Risk Faktörlerinin Lojistik Regresyon

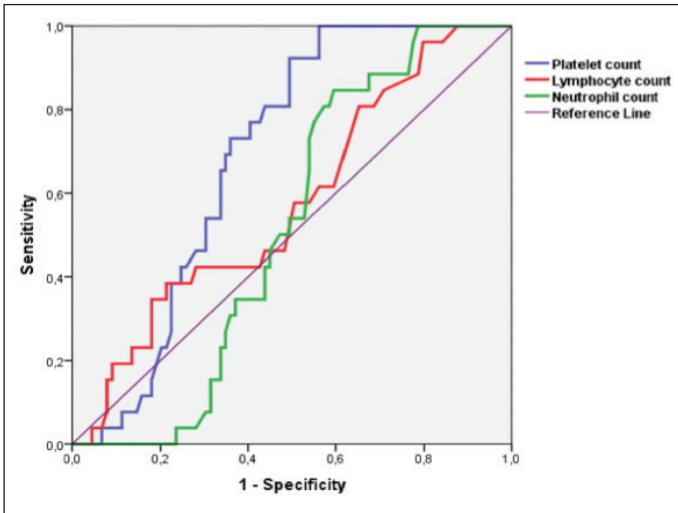
İlgili parametreler ve sepsis arasındaki ilişki ve OR'ler lojistik regresyon modeli kullanılarak ölçüldü. OR'ler, RDW için 2.094 (CI, 1.440-3.045), CRP için 1.807 (CI, 1.190-2.745), hemoglobin için 0.530 (CI, 0.400-0.702) ve platelet sayısı için 1.450 (CI, 1.035-2.031) idi (Tablo 5). RDW'daki her bir sayısal yükselme sepsis geçirme olasılığını 2.094 kez artırmaktadır.

Tartışma

Çalışmamızda hemoglobin, CRP ve RDW değerinin kritik hasta çocuklarda sepsis tanısı için yararlı olduğu görüldü. ROC analizi uygulandığında sepsis açısından en duyarlı belirteçler hemoglobin, CRP ve RDW olduğu görüldü. ROC analizinde sepsis ile PLO, NLO, lökosit sayısı ve lenfosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Ayrıca, RDW, MPV, platelet



Şekil 2. Sepsis ve biyobelirteçler (CRP, RDW, MPV) arasında ROC eğrisi korelasyon analizi.



Şekil 3. Sepsis ve biyobelirteçler (platelet, nötrofil, lenfosit) arasında ROC eğrisi korelasyon analizi.

sayısı, hemoglobin, lökosit sayısı, karaciğer fonksiyon testleri ve CRP düzeyleri sepsis ile ilişkili bulundu.

Sepsis tüm yaş gruplarını etkileyen çeşitli komplikasyonlara sahip organ yetmezliği ve yüksek mortalite oranları ile seyreden hayatı tehdit edici bir sendromdur. Kritik hastalıkta

Tablo 4. Çalışma grubunda sepsis ve tanı belirteçleri arasındaki korelasyon

Risk faktörleri	Sepsis	
	r	p
C-reaktif protein	0.627	< 0.001
Lökosit sayısı	0.162	0.083
Platelet sayısı	-0.262	0.005
Hemoglobin	-0.562	< 0.001
Kırmızı hücre dağılım gen (RDW)	0.585	< 0.001
Ortalama platelet hacmi (MPV)	0.248	0.007
Alanin aminotransferaz (ALT)	0.351	< 0.001
Aspartat aminotransferaz (AST)	0.364	< 0.001
Direkt bilirubin	0.754	< 0.001
Total bilirubin	0.719	< 0.001
PYBÜ kalış süresi	0.664	< 0.001
PRISM-III skoru	0.732	< 0.001
Platelet/lenfosit oranı	0.006	0.946
Nötrofil/lenfosit oranı	0.045	0.418

PYBÜ: Pediatrik yoğun bakım ünitesi, PRISM: Pediatrik mortalite riski

sistemik inflamasyon yaygın olarak sepsis ile ilişkilidir ve artmış mortalite riskine sebep olmaktadır. Erken sepsis tanısı önemi nedeniyle bazı spesifik biyobelirteçler geliştirilmiştir.. Birçok yoğun bakım ünitesinde CRP, PKT, BKH ve IL-6 inflamatuvar belirteçler olarak kullanılmaktadır (3,9). TKS ucuz, basit, rutin ve tekrarlanabilir bir test olup enfeksiyon varlığını ortaya koymaktadır. Lökosit sayıları ve nötrofil oranları enfeksiyonları saptamada en sık kullanılan göstergelerdir. Son yıllarda, inflamatuvar süreçleri belirlemek için hem çocuk hem yetişkin hastalarda NLO ve PLO gibi diğer TKS parametreleri kullanılmaya başlanmıştır (10-12). Bu parametreler, PYBÜ'ye yatan her hastada rutin olarak incelenmektedir. Buna ek olarak, NLO ve PLO diğer kan parametrelerine kıyasla daha istikrarlıdır ve sıvı dengesi ve laboratuvar tekniklerinden daha az etkilenmektedir (13). Dolayısıyla, bu çalışmada sepsis hastalarında NLO ve PLO ilişkisi çalışılmıştır.

Nötrofiller enfeksiyona karşı savunmada devreye giren ilk hücresel elementlerdir ve lenfositler humoral-immün yanıttan sorumludur. İnflamasyon düzeyine bağlı olarak, nötrofil sayısı artar; lenfosit sayısı ise düşer. Enfeksiyon devam ettikçe yüksek miktarda nötrofil üretilirken NLO'da bu değişimler sonucunda yükselmektedir (13,14). Literatürde yükselmiş NLO

Tablo 5. PYBÜ'de ilgili sepsis parametrelerinin lojistik regresyon analizi

Risk	p değeri	Olasılık oranı	%95 güven aralığı
Kırmızı hücre dağılım genişliği	< 0.001	2.094	1.440-3.045
Ortalama platelet hacmi	0.319	1.205	0.835-1.737
C-reaktif protein	0.006	1.807	1.190-2.745
Hemoglobin	< 0.001	0.530	0.400-0.702
Platelet sayısı	0.031	1.450	1.035-2.031

PYBÜ: Pediatrik yoğun bakım ünitesi.

seviyeleri çeşitli sitokinlerin artmış konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir (15). Ayrıca, bazı yayınlar NLO, PLO ve olumsuz sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (16,17). Bir diğer çalışmada, çok sayıda hastada sepsis belirteçleri olarak CRP ve TKS parametrelerinin etkinliği retrospektif olarak analiz edilmiş ve bu biyo-belirteçlerin mortalite skorları ile birlikte kullanılmasının sepsis tanısında daha etkili olduğu gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak NLO sepsis hastalarında ilişkili bulunmadı. Bu çalışmaları bizim çalışmamızdan ayıran birkaç farklılık bulunmaktadır. Bu farklılıkların en önemlisi, bahsi geçen çalışmalarda altta yatan, uzun süreli kronik hastalıkları olan yetişkin hastaların değerlendirilmiş olmasıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar PLO'nun çeşitli durumlarda yükseldiğini göstermiştir. PLO, yetişkin hastalarda malignite, akut apandisit, akut böbrek hasarı ve romatolojik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (17,19). Enfeksiyon esnasında salınan sitokinler reaktif trombositozu neden olabilir. Bunun sonucunda da reaktif trombositoz veya lenfopeni sebebiyle PLO yükselir (20). Sepsis tahmininde PLO ile ilgili çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte çelişkili sonuçlar bildirmiştir. PLO, enfektif endokardit hastalarında hastane-içi mortalite prediktörü olarak belirtilmiştir (21). Bizim çalışmamızda PLO sepsis ile ilişkili bulunmadı. Ayrıca, ROC analizi sepsis ve PLO arasında düşük AUC seviyesi gösterdi. Bizim çalışmamıza benzer bir şekilde Duman ve arkadaşları sepsis, septik şok ve ciddi sepsis geçiren geçiren hastaların PLO düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamadı ($p=0.737$) (22).

Serum CRP seviyeleri enfeksiyon, inflamasyon veya doku yaralanması sebebiyle kayda değer oranda artış gösterir. Enfeksiyonlarda CRP seviyelerinde artış genellikle prokalsitonin değerlerinde yükselme sonrasında meydana gelir (1). Çalışmamızda CRP sepsis ile ilişkili bulundu. ROC eğrileri CRP duyarlılık ve özgüllük düzeylerinin yüksek olduğunu ortaya koydu. Gutierrez ve arkadaşları. CRP ve PKT seviyelerinin sepsis erken evresinde doğru tanı ve yönetiminde kullanılabileceğini bildirmiştir (23). Çalışmamızda sepsis tanısı için en duyarlı ve özgül olan test CRP idi. PKT üzerine yapılan önceki çalışmalar, PKT'nin CRP'den daha duyarlı olduğunu vurgulamıştır (24). PKT, sepsisli hastalarımızda düzenli olarak değerlendirilmedi. Dolayısıyla, çalışmamıza PKT seviyelerini dahil edilemedi. Spearman korelasyon analizi, çalışmamızda CRP ve sepsis arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösterdi.

Trombositopeni, kritik hastalarda yaygın olarak bulunan hematolojik bir bulgudur. Sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ile sıklıkla ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar platelet sayısındaki azalmanın, yetişkin hastalarda uzamış hastanede kalış süresi, artmış maliyet ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25,26). Geniş bir yetişkin çalışmasında, yoğun bakım ünitesine yatış esnasında sepsis ile birlikte trombositopeni tanısı almış olan hastaların daha yüksek mortalite skoru ve mortalite riski olduğu bildirilmiştir (27). Çalışmamızda sepsis ve platelet sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Platelet sayısı, sepsis grubunda anlamlı şekilde düşüktü. Farklı olarak, PLO ve sepsis arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Yetişkin çalışmalarında RDW'nun sepsis tanısı ve prognozu için önemli bir gösterge olduğu ve mortaliteyi ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresini de etkilediği gösterilmiştir (28,29). Bizim çalışmamızda RDW, sepsis tanısında uygun ve potansiyel bir biyobelirteç olarak bulundu. Buna ek olarak, RDW ve sepsis arasında güçlü bir korelasyon vardı.

MPV ve sepsis arasındaki ilişki literatürde daha önce de bildirilmiştir (30). Çalışmamızda da MPV ve sepsis arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Ancak, bu ilişki ROC eğrisi ve Spearman korelasyon analizinde değerlendirildiğinde aradaki ilişkinin zayıf olduğu görüldü. Zayıf korelasyondan ötürü MPV'nin sepsis açısından tek başına yeterli bir belirteç olmadığını düşünmekteyiz.

Sepsis ve lökosit sayısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmasa da hemoglobin, MPV, platelet ve RDW sepsis ile ilişkili bulundu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışma tek merkezli retrospektif bir çalışma olup biyo-belirteçlerin seri ölçümleri eksiktir. Ayrıca, hasta sayımız da kısıtlıdır. Ancak, diğer yaygın olarak kullanılan enfeksiyon belirteçleri ile karşılaştırma çalışmanın pozitif noktasıdır.

Sonuç

Çalışmamız başvuru esnasındaki CRP, RDW, hemoglobin değerlerinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin PYBÜ'de sepsis ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. TKS parametreleri, kritik hasta çocuklarda sepsis tanısı için maliyeti uygun, elverişli ve kolayca ulaşılabılır testlerdir. Ancak, kendi başına TKS parametreleri sepsis tanısı koymak için yeterli kanıt sağlamayabilir. Bu yüzden, bu parametreleri diğer enfeksiyon belirteçleri ile birlikte kullanmak uygun olacaktır.

Etik Komite Onayı: Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (Sayı: 29430533-903.99-109967, Tarih: 13 Aralık 2018).

Hasta Onamı: Tüm hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - FA; Tasarım - FA; Denetleme - FA, HÇ; Veri toplanması ve/veya işlemesi - FA, FV, CD; Analiz ve/veya yorum - FA; Literatür taraması - FA; Yazıyı yazan - FA; Eleştirel inceleme - FA, HÇ, YC.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Lobo SM. Sequential C-reactive protein measurements in patients with serious infections: does it help? *Crit Care* 2012;16:130. [\[CrossRef\]](#)
2. Al-Nawas B, Shah PM. Procalcitonin, a new diagnostic and prognostic marker for severe infections. *Clin Microbiol Infect* 1998;4(5):237-41. [\[CrossRef\]](#)
3. Jekarl DW, Lee SY, Lee J, Park YJ, Kim Y, Park JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:342-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996;24:743-52. [\[CrossRef\]](#)
5. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 surviving sepsis guidelines. *Crit Care Med* 2017;45(3):381-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8. [\[CrossRef\]](#)
7. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1129-35. [\[CrossRef\]](#)
8. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med* 2018;18(3):91-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Vincent JL, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:265-75. [\[CrossRef\]](#)
10. Bekdas M, Goksugur SB, Sarac EG, Erkokoglu M, Demircioglu F. Neutrophil/lymphocyte and C-reactive protein/mean platelet volume ratios in differentiating between viral and bacterial pneumonias and diagnosing early complications in children. *Saudi Med J* 2014;35(5):442-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Basaran O, Uncu N, Celikel BA, Aydin F, Cakar N. Assessment of neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in pediatric familial Mediterranean fever patients. *J Res Med Sci* 2017;15:22-35. [\[CrossRef\]](#)
12. Bozdemir ŞE, Altıntop YA, Uytun S, Aslaner H, Torun YA. Diagnostic role of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in childhood brucellosis. *Korean J Intern Med* 2017;32(6):1075-81. [\[CrossRef\]](#)
13. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Sixteen-year-long history since publication of our article in Bratislava Medical Journal. *Bratisl Lek Listy* 2017;118:321-3. [\[CrossRef\]](#)
14. Joshi VD, Kalvakolanu DV, Cross AS. Simultaneous activation of apoptosis and inflammation in pathogenesis of septic shock: a hypothesis. *FEBS Lett* 2003;555(2):180-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):218-30. [\[CrossRef\]](#)
16. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm* 2016;2016:8191254. [\[CrossRef\]](#)
17. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, Zheng MH, Shi HY, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2017;21(1):238. [\[CrossRef\]](#)
18. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31:626-31. [\[CrossRef\]](#)
19. Gunduz S, Mutlu H, Tural D, Yıldız Ö, Uysal M, Coskun HS, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a new prognostic for patients with metastatic renal cell cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2015;11:288-92. [\[CrossRef\]](#)
20. Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol* 2005;129:165-77. [\[CrossRef\]](#)
21. Zencir C, Akpek M, Senol S, Selvi M, Onay S, Cetin M. Association between hematologic parameters and in-hospital mortality in patients with infective endocarditis. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31(12):632-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Duman A, Akoz A, Kapci M, Ture M, Orun S, Karaman K, et al. Prognostic value of neglected biomarker in sepsis patients with the old and new criteria: predictive role of lactate dehydrogenase. *Am J Emerg Med* 2016;34:2167-71. [\[CrossRef\]](#)
23. Gutierrez-Gutierrez B, Morales I, Perez-Galera S, Fernandez-Riejos P, Retamar P, de Cueto M. Predictive value of the kinetics of procalcitonin and C-reactive protein for early clinical stability in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;350732-8893(18)30256-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Aygun F. Procalcitonin value is an early prognostic factor related to mortality in admission to pediatric intensive care unit. *Crit Care Res Pract* 2018;2018:9238947. [\[CrossRef\]](#)
25. Vandijck DM, Blot SI, De Waele JJ, Hoste EA, Vandewoude KH, Decruyenaere JM. Thrombocytopenia and outcome in critically ill patients with bloodstream infection. *Heart Lung* 2010;39:21-6. [\[CrossRef\]](#)
26. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian J Crit Care Med* 2017;21(12):861-4. [\[CrossRef\]](#)
27. Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, Hoogendijk AJ, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood* 2016;127(24):3062-72. [\[CrossRef\]](#)
28. 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):155-61. [\[CrossRef\]](#)
29. 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;487:112-6. [\[CrossRef\]](#)
30. Oncel MY, Ozdemir R, Yurttutan S, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS, et al. Mean platelet volume in neonatal sepsis. *J Clin Lab Anal* 2012;26:493-6. [\[CrossRef\]](#)